

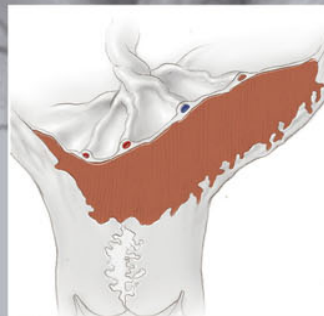
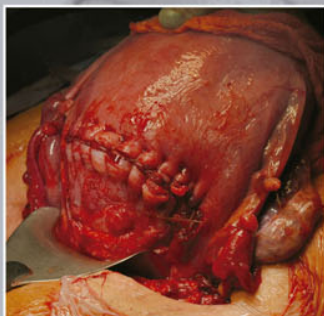
25ª EDICIÓN

Williams OBSTETRICIA



CUNNINGHAM
LEVENO
BLOOM
DASHE
HOFFMAN
CASEY
SPONG

Mc
Graw
Hill
Education



Williams OBSTETRICIA

Williams OBSTETRICIA

VIGESIMOQUINTA EDICIÓN

F. Gary Cunningham
Kenneth J. Leveno
Steven L. Bloom
Jodi S. Dashe
Barbara L. Hoffman
Brian M. Casey
Catherine Y. Spong



MÉXICO • AUCKLAND • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • GUATEMALA • LONDRES
MADRID • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI • NUEVA YORK • SAN FRANCISCO
SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TORONTO

Publisher, Medical Content, MHE International and Professional: James Shanahan
Director General de Latinoamérica: Martín Chueco
Director Editorial: Hans Serrano
Gerente de Portafolio de Salud: Víctor López Suero
Editora de Desarrollo: Jahel Merediz
Gerente de Prerensa: José Palacios
Supervisión de Producción: Zeferino García García
Servicios Editoriales: Miramar Outsourcing

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

Williams OBSTETRICIA

VIGESIMOQUINTA EDICIÓN

Todos los derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida, ni parcial, ni totalmente, ni registrada en/o transmitida por un sistema de recuperación de información, en ninguna forma ni formato, por ningún medio, sea mecánico, fotocopiado, electrónico, magnético, electroóptico, o cualquier otro, sin el permiso previo y por escrito de la editorial. .



DERECHOS RESERVADOS © 2019, 2015, 2011, 2006, 2002, 1998, 1994, 1990, 1986, 1970, 1962 respecto a la décima edición en español por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 16, Col. Desarrollo Santa Fe
Alcaldía Álvaro Obregón
C.P. 01376, Ciudad de México
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. Núm. 736

ISBN: 978-1-4562-6736-0

ISBN edición anterior: 978-607-15-1277-2

Traducción: Miramar Outsourcing

Traducido de la vigesimoquinta edición de:

Williams Obstetrics

Copyright © 2018 by McGraw-Hill Education

Copyright © 2014 by McGraw-Hill Companies, Inc.

Copyright © 2010, 2005, 2001 by McGraw-Hill Companies, Inc.

Copyright © 1997, 1993, 1989 by Appleton & Lange

Copyright © 1985 by Appleton-Century-Crofts

Copyright © 1971 by Meredith Corporation

Copyright © 1961, 1956, 1959 by Appleton-Century-Crofts

Copyright © 1946, 1941, 1936 by D. Appleton-Century-Co., Inc.

Copyright © 1930, 1923, 1917, 1912, 1909, 1907, 1904, 1903, 1902 by D. Appleton and Company

Copyright © 1964 by Florence C. Stander

Copyright © 1951 by Anne W. Niles

Copyright © 1935, 1940 by Caroline W. Williams

Copyright © 1930, 1931, 1932 by J. Whitridge Williams

ISBN: 978-1-259-64432-0

1 2 3 4 6 7 8 9 INF 24 23 22 21 20 19

Impreso en México

Printed in Mexico

EDITORES

F. Gary Cunningham, MD

Beatrice & Miguel Elias Distinguished Chair in Obstetrics and Gynecology
Professor, Department of Obstetrics and Gynecology
University of Texas Southwestern Medical Center
Parkland Health and Hospital System
Dallas, Texas

Kenneth J. Leveno, MD

Professor, Department of Obstetrics and Gynecology
University of Texas Southwestern Medical Center
Parkland Health and Hospital System
Dallas, Texas

Steven L. Bloom, MD

Jack A. Pritchard MD Chair in Obstetrics and Gynecology
Professor and Chair, Department of Obstetrics and Gynecology
University of Texas Southwestern Medical Center
Chief of Obstetrics and Gynecology
Parkland Health and Hospital System
Dallas, Texas

Jodi S. Dashe, MD

Professor, Department of Obstetrics and Gynecology
University of Texas Southwestern Medical Center
Director of Prenatal Diagnosis
Parkland Health and Hospital System
Dallas, Texas

Barbara L. Hoffman, MD

Professor, Department of Obstetrics and Gynecology
University of Texas Southwestern Medical Center
Parkland Health and Hospital System
Dallas, Texas

Brian M. Casey, MD

Professor, Department of Obstetrics and Gynecology
Director, Division of Maternal-Fetal Medicine
University of Texas Southwestern Medical Center
Chief of Obstetrics
Parkland Health and Hospital System
Dallas, Texas

Catherine Y. Spong, MD

Bethesda, Maryland

EDITORES ASOCIADOS

Mala S. Mahendroo, PhD

Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology
and Green Center for Reproductive Biological Sciences
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

J. Seth Hawkins, MD, MBA

Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology
University of Texas Southwestern Medical Center
Parkland Health and Hospital System
Dallas, Texas

Diane M. Twickler, MD, FACR

Dr. Fred Bonte Professorship in Radiology
Professor, Department of Radiology and Obstetrics and Gynecology
Vice Chairman for Academic Affairs, Department of Radiology
University of Texas Southwestern Medical Center
Medical Director of Obstetrics and Gynecology Ultrasonography
Parkland Health and Hospital System
Dallas, Texas

COLABORADORES

April A. Bailey, MD

Assistant Professor, Department of Radiology and Obstetrics
and Gynecology
University of Texas Southwestern Medical Center
Parkland Health and Hospital System
Dallas, Texas

Weike Tao, MD

Associate Professor, Department of Anesthesiology and Pain
Management
University of Texas Southwestern Medical Center
Parkland Health and Hospital System
Dallas, Texas

Donald D. McIntire, PhD

Biostatistician
Professor, Department of Obstetrics and Gynecology
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

C. Edward Wells, MD

Professor, Department of Obstetrics and Gynecology
University of Texas Southwestern Medical Center
Parkland Health and Hospital System
Dallas, Texas

David B. Nelson, MD

Dedman Family Scholar in Clinical Care
Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology
University of Texas Southwestern Medical Center
Medical Director of Prenatal Clinics
Parkland Health and Hospital System
Dallas, Texas

Myra H. Wyckoff, MD

Professor, Department of Pediatrics
University of Texas Southwestern Medical Center
Director, Newborn Resuscitation Services
Parkland Health and Hospital System
Dallas, Texas

Jeanne S. Sheffield, MD

Professor, Department of Obstetrics and Gynecology
Director, Division of Maternal-Fetal Medicine
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland

Comité científico de revisión de la edición en español

Dr. Carlos Quesnel García-Benítez

Ginecólogo y obstetra

Director de Vigencia de la certificación del Consejo Mexicano de
Ginecología y Obstetricia

Coordinador del Subcomité de Ginecología y Obstetricia de la
UNAM

Profesor adjunto del curso de Ginecología y Obstetricia en el
Hospital Ángeles Lomas

Coeditor de la Revista de Ginecología y Obstetricia de México

Dra. Olivia Natividad López Adame

Ginecóloga y obstetra

Profesora Titular de Ginecología y Obstetricia de Internado

Médico UNAM, IPN-ESM, UAM

Sede HGZ/UMF 8, México

Dra. Lidia Marina Borrayo Morales

Ginecóloga y obstetra

Directora Médica Hospital Aprofam San Benito
Guatemala

Dr. Luis Emilio Reyes Mendoza

Ginecólogo y obstetra

Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos
del Hospital Materno Perinatal del Estado de México "Mónica
Pretelini Sáenz"

Instituto de Salud del Estado de México

DEDICATORIA

Para nuestros mentores, que nos inspiran a luchar por la excelencia en obstetricia,
Para nuestros colegas, que son un magnífico ejemplo a seguir para obstetras y ginecólogos,
A nuestros estudiantes y residentes, que nos desafían a ser mejores maestros cada día,
A nuestros compañeros, quienes nos retan a pensar con más valentía,
A nuestras enfermeras, que nos alientan a anteponer las necesidades del paciente,
A nuestro personal de apoyo, que nos permite responder de manera eficiente frente
a las emergencias, y
A nuestras familias, cuyo amor y apoyo hacen que nuestros esfuerzos sean posibles.

CONTENIDO

Prefacio	xiii
Agradecimientos	xv

SECCIÓN 1

DESCRIPCIÓN GENERAL

1. Descripción general de la obstetricia	2
--	---

SECCIÓN 2

ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA MATERNAS

2. Anatomía materna.....	14	4. Fisiología materna.....	49
3. Malformaciones genitourinarias congénitas	33		

SECCIÓN 3

PLACENTACIÓN, EMBRIOGÉNESIS Y DESARROLLO FETAL

5. Implantación y desarrollo placentario	80	7. Embriogénesis y desarrollo fetal	124
6. Anomalías placentarias.....	111		

SECCIÓN 4

ATENCIÓN PRECONCEPCIONAL Y PRENATAL

8. Cuidado preconcepcional	146	9. Cuidado prenatal.....	157
----------------------------------	-----	--------------------------	-----

SECCIÓN 5

EL PACIENTE FETAL

10. Imágenes fetales	182	14. Diagnóstico prenatal	277
11. Líquido amniótico	225	15. Trastornos fetales	300
12. Teratología, agentes fetotóxicos y teratógenos	234	16. Terapia fetal.....	315
13. Genética	253	17. Evaluación fetal	331

SECCIÓN 6

COMPLICACIONES AL INICIO DEL EMBARAZO

18. Aborto	346	20. Enfermedad trofoblástica gestacional.....	388
19. Embarazo ectópico✓	371		

SECCIÓN 7

TRABAJO DE PARTO

21. Fisiología del trabajo de parto	400	25. Analgesia obstétrica y anestesia	485
22. Parto normal	421	26. Inducción y aumento del trabajo de parto.....	503
23. Trabajo de parto anómalo	441		
24. Evaluación intraparto	457		

SECCIÓN 8

PARTO

27. Parto vaginal	516	30. Parto por cesárea	
28. Parto pelviano.....	539	e histerectomía periparto.....	567
29. Parto vaginal instrumental	553	31. Antes del parto por cesárea	591

SECCIÓN 9

EL RECIÉN NACIDO

32. El recién nacido	606	34. El recién nacido prematuro.....	636
33. Enfermedades y lesiones del recién nacido a término	619	35. Muerte fetal	644

SECCIÓN 10

EL PUERPERIO

36. El puerperio	652	38. Anticoncepción.....	680
37. Complicaciones puerperales	666	39. Esterilización	702

SECCIÓN 11

COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

40. Trastornos hipertensivos	710	43. Embarazo postérmino	835
41. Hemorragia obstétrica.....	755	44. Trastornos del crecimiento fetal	844
42. Parto pretérmino	803	45. Embarazo múltiple.....	863

SECCIÓN 12

COMPLICACIONES MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

46. Consideraciones generales y evaluación materna.....	900	56. Trastornos hematológicos	1075
47. Cuidado crítico y trauma.....	915	57. Diabetes mellitus	1097
48. Obesidad.....	936	58. Trastornos endocrinos.....	1118
49. Trastornos cardiovasculares.....	948	59. Trastornos del tejido conjuntivo	1138
50. Hipertensión crónica	975	60. Trastornos neurológicos.....	1156
51. Trastornos pulmonares.....	987	61. Trastornos psiquiátricos	1173
52. Trastornos tromboembólicos	1004	62. Trastornos dermatológicos	1184
53. Trastornos renales y de las vías urinarias.....	1025	63. Trastornos neoplásicos.....	1190
54. Trastornos gastrointestinales	1042	64. Enfermedades infecciosas.....	1209
55. Trastornos hepáticos, biliares y pancreáticos.....	1058	65. Infecciones de transmisión sexual ...	1235

APÉNDICE

Suero y componentes de la sangre.....	1255	Mediciones ecográficas fetales	1262
Mediciones ecocardiográficas maternas	1261		
ÍNDICE	1273		

PREFACIO

Celebramos esta 25a. edición de *Williams. Obstetricia* con gran aprecio por la visión y la experiencia que los primeros editores aportaron a este libro de texto. Para rendir homenaje al primer autor, J. Whitridge Williams, comenzamos cada capítulo con un pasaje de su primera edición que complementa el tema. Durante este proceso de selección, nos inspiraron los avances que la obstetricia moderna ha realizado desde esa edición en 1903. De manera similar, nos sentimos honrados por algunos de los desafíos clásicos que todavía persisten. El parto pretérmino, la preeclampsia y las infecciones son algunos ejemplos. Dicho esto, muchos de estos avances se derivaron de una investigación rigurosa y basada en la evidencia. Y, reconocemos y apoyamos el poder de este ideal académico para ampliar nuestra especialidad en las próximas décadas.

Para esta 25a. edición, continuamos presentando los detalles básicos de la obstetricia básica, como la anatomía y la fisiología materna, la atención preconcepcional y prenatal, el trabajo de parto, el parto y el puerperio. Estos acompañan discusiones detalladas sobre las complicaciones obstétricas ejemplificadas con el parto prematuro, la hemorragia, la hipertensión y muchas más. Para enfatizar la “M” en Medicina materno-fetal, continuamos reiterando los muchos trastornos médicos y quirúrgicos que pueden complicar el embarazo. Y nuestro segundo paciente, el feto, ha ganado especial atención con una sección completa dedicada al diagnóstico y el tratamiento de los trastornos fetales. Para todos estos, una vez más enfatizamos los fundamentos basados en la ciencia de la obstetricia clínica con especial énfasis en los principios bioquímicos y fisiológicos. Como fue el sello distintivo de ediciones anteriores, estas encajan con las descripciones de las prácticas basadas en la evidencia. Las perlas clínicas especializadas agregan profundidad a estas discusiones y están escritas para aquellos expertos ocupados, “en las trincheras”.

Para lograr estos objetivos, el texto se ha actualizado con más de 3 000 nuevas citas bibliográficas hasta 2017. Muchas de las casi 900 figuras son nuevas, y estos gráficos, sonogramas, imágenes de resonancia magnética, fotografías, fotomicrografías y gráficos de datos están casi todos en color vívido. Gran parte de las ilustraciones originales fueron realizadas por nuestros propios médicos ilustradores.

Además, como antes, continuamos incorporando directrices contemporáneas de organizaciones profesionales y académicas como el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, la Sociedad de Medicina Materno Fetal, los Institutos Nacionales de Salud y el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, y otras fuentes autorizadas. Muchos de estos datos son sintetizados en casi 100 cuadros, en los que la información se ha organizado en un formato fácil de leer y usar. Además, varios algoritmos de diagnóstico y tratamiento están disponibles para guiar de manera rápida a los profesionales. Aunque nos esforzamos por citar numerosas fuentes y proporcionar múltiples opciones basadas en la evidencia para tales esquemas de manejo, también incluimos nuestras propias experiencias clínicas extraídas del gran servicio obstétrico en el Parkland Hospital. Estamos convencidos de que estos son ejemplos controlados de obstetricia basados en la evidencia, pero reconocemos que no constituyen el único método de manejo.

F. Gary Cunningham
Kenneth J. Leveno
Steven L. Bloom
Jodi S. Dashe
Barbara L. Hoffman
Brian M. Casey
Catherine Y. Spong

AGRADECIMIENTOS

Durante la creación y la producción de este libro de texto, tuvimos la suerte de contar con la asistencia y el apoyo de innumerables profesionales talentosos, tanto dentro como fuera del Departamento de Obstetricia y Ginecología. Para comenzar, reconocemos que un emprendimiento de esta magnitud no sería posible sin el apoyo inquebrantable brindado por el Dr. Barry Schwarz, vicepresidente, cuyo aval financiero y académico ha sido esencial.

Esta 25a. edición muestra la notable ausencia de tres colegas que proporcionaron valiosa asistencia editorial para las ediciones anteriores de *Williams. Obstetricia*. Los colegas del Centro Médico Suroeste de la Universidad de Texas incluyen al Dr. George Wendel, Jr., editor asociado de las ediciones 22a. y 23a., que ahora ha asumido el importante papel de Director Ejecutivo de la Junta Estadounidense de Obstetricia y Ginecología. La Dra. Jeanne Sheffield, con su especial experiencia en las infecciones obstétricas y perinatales, dejó Dallas y ahora es la Directora de la División de Medicina Materno Fetal de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins. El Dr. John Hauth, de la Universidad de Alabama en Birmingham, quien trabajó como editor para las ediciones 21a. a 23a., brindó valiosas contribuciones a los capítulos sobre hipertensión crónica, trabajo de parto pretérmino e inducción del trabajo de parto, que han perdurado en los formularios actualizados en esta edición.

Estamos agradecidos especialmente a nuestros dos editores asociados por sus contribuciones. La Dra. Mala Mahendroo es una científica talentosa que continúa realizando un trabajo magnífico al proporcionar una traducción coherente de los aspectos científicos básicos de la reproducción humana. La Dra. Diane Twickler, consumada radióloga, ha sido una mentora invaluable para nuestros residentes, especialistas y profesores. Ella agrega sus fantásticas experiencias y su amplio conocimiento sobre los avances clínicos y tecnológicos relacionados con las imágenes fetales y maternas, y adiciona conocimientos más profundos a este libro de texto. El Dr. Seth Hawkins nos ha sido de gran utilidad como editor asociado en esta edición y aportó fortalezas adicionales a las áreas de la medicina materno-fetal clínica y académica. Su análisis riguroso de datos basados en la evidencia sobre temas de la fisiología materna, los trastornos del crecimiento fetal, la obesidad, la enfermedad hepática y la inducción del trabajo de parto ha agregado nuevas perspectivas a estos capítulos.

Para sumar logros académicos a nuestro esfuerzo, hemos reclutado nuevos editores contribuyentes —todos del Centro Médico Suroeste UT— cada uno de los cuales tiene experiencia en importantes áreas de la medicina materna y perinatal. De la División de Medicina Materno-Fetal, el Dr. C. Edward Wells agrega su amplia experiencia clínica y sus habilidades increíbles con el parto por cesárea previa y la ecografía obstétrica. La Dra. April Bailey, con compromisos comunes en los Departamentos de Radiología y Obstetricia y Ginecología, compartió su enorme conocimiento sobre imágenes fetales y maternas con la sonografía, la radiografía, la tomografía computarizada y las técnicas de resonancia magnética. El Dr. David Nelson aporta un fuerte conocimiento clínico con respecto al trabajo de parto prematuro, la muerte fetal, el manejo de la hemorragia obstétrica, los trastornos psiquiátricos en el embarazo y el embarazo múltiple. Del Departamento de Anestesia, el Dr. WeiKe Tao brindó conocimiento académico y dominio clínico en anestesia obstétrica. De manera similar, la Dra. Erica Grant avanzó con elegancia y habilidad en la discusión de este

tema. La Dra. Myra Wyckoff, del Departamento de Pediatría, contribuyó en gran medida a los capítulos sobre los recién nacidos pretérminos y a términos. Su experiencia tanto en la atención normal como en el tratamiento de los recién nacidos más vulnerables ha fortalecido en gran medida el contenido basado en la evidencia de estos capítulos. En total, la fuerza de cada colaborador se ha agregado para crear la suma total de nuestro esfuerzo académico.

Al construir una compilación académica tan extensa, se necesitó la experiencia de muchos colegas para agregar información vital y contemporánea. Fue realmente fortuito para nosotros tener acceso a colaboradores de aquí y de otros centros médicos académicos. Desde nuestro propio Departamento de Obstetricia y Ginecología, nuestra anatomista pélvica conocida a nivel nacional, la Dra. Marlene Corton, preparó obras maestras gráficas para el capítulo de anatomía. La Dra. Elysia Moschos contribuyó con una serie de imágenes ecográficas de embarazos tempranos y malformaciones uterinas. Los Drs. Claudia Werner y William Griffith aportaron información valiosa sobre el manejo de la displasia cervical. La Dra. Emily Adhikari fue una fuente invaluable en la construcción de los capítulos sobre infecciones maternas y perinatales. Finalmente, las fotografías clínicas fueron contribuciones de muchos profesores y especialistas, que incluyen a los Drs. Patricia Santiago-Muñoz, Julie Lo, Elaine Duryea, Jamie Morgan, Judith Head, David Rogers, Kimberly Spoons y Emily Adhikari. Desde el Departamento de Radiología, los Drs. Michael Landy, Jeffrey Pruitt y Douglas Sims agregaron ideas y proporcionaron imágenes de resonancia magnética y tomografía computarizada. Del Departamento de Patología, la Dra. Kelley Carrick donó generosamente fotomicrografías ejemplares. La Dra. Kathleen Wilson, directora del laboratorio de análisis citogénicos por microarrays, gentilmente nos ayudó a actualizar nuestra nomenclatura citogenómica.

También estamos en deuda con las contribuciones hechas por nuestros colegas nacionales e internacionales. Los expertos en patología placentaria que compartieron su experiencia e imágenes incluyen los Drs. Kurt Benirschke, Ona Marie Faye-Petersen, Mandolina Ziadie, Michael Conner, Brian Levenson, Jaya George y Erika Fong. La entrada para los trastornos hipertensivos fue proporcionada por los Drs. John Hauth, Marshall Lindheimer y Gerda Zeeman; para el parto vaginal quirúrgico por el Dr. Edward Yeomans; y las imágenes seminales fueron contribuidas por los Drs. Kevin Doody, Timothy Crombleholme, Michael Zaretsky, Toga Tulandi, Edward Lammer, Charles Read, Frederick Elder, April Bleich, Laura Greer y Roxane Holt.

Además de estos colaboradores, confiamos mucho en nuestros colegas de la División de Medicina Materno-Fetal. Estos profesionales, además de proporcionar contenido experto, nos ayudaron de manera amable cubriendo tareas clínicas cuando la escritura y la edición tuvieron un tiempo reducido. Estos incluyen a los Drs. Scott Roberts, Oscar Andujo, Vanessa Rogers, Charles Brown, Julie Lo, Robyn Horsager, Patricia Santiago-Muñoz, Shivani Patel, Elaine Duryea, Jamie Morgan, Morris Bryant, Shena Dillon, Denise Holcomb, Robert Stewart, Stephan Shivers, Ashley Zink, y Mark Peters. Además, nuestro más sincero agradecimiento a nuestra Directora de Residencia, la Dra. Vanessa Rogers, y su Directora de Programas Asociados, la Dra. Stephanie Chang, quienes han creado un ambiente enriquecedor para que nuestros residentes prosperen. De manera similar, nuestro director de la División Asociada de la Comunidad de Medicina Materno-Fetal (MFM, Maternal-Fetal Me-

dicine), Dr. Charles Brown, ha ayudado a nuestro trabajo a través de su tutoría talentosa a nuestros compañeros de la MFM.

También enfatizamos que la producción de *Williams. Obstetricia* no sería factible sin la ayuda de nuestros compañeros de medicina materno-fetal y nuestros residentes en obstetricia y ginecología. Su curiosidad insaciable sirve para energizarnos para encontrar formas nuevas y efectivas de transmitir verdades milenarias, nuevos datos y conceptos de vanguardia. Sus preguntas lógicas y críticas nos llevan a las debilidades en el texto y, por tanto, siempre nos ayudan a mejorar nuestro trabajo. Además, les agradecemos sinceramente su vigilancia al capturar fotografías de ejemplos espectaculares de la patología obstétrica y los resultados normales. Por ejemplo, se incluyen en esta edición fotografías aportadas por los Drs. Devin Macias, Maureen Flowers, Paul Slocum, Jonathan Willms, Stacey Thomas, Kara Ehlers, Nidhi Shah, Abel Moron, Angela Walker y Elizabeth Mosier.

Esta edición está muy poblada con ejemplos seminales de hallazgos ecográficos. Estamos agradecidos por la tutoría y el talento de los Drs. Diane Twickler y April Bailey; Mary Gibbs, RDMS; Rafael Levy, RDMS; Michael Davidson, RDMS; y los muchos ecografistas talentosos del Hospital Parkland.

Gracias al generoso financiamiento de McGraw-Hill Education, esta 25a. edición ahora contiene más de 200 ilustraciones en color. La mayoría de estas fueron elaboradas por varios médicos expertos ilustradores que incluyen a la Sra. Marie Sena, la Sra. Erin Frederickson, el Sr. Jordan Pietz, la Sra. SangEun Cha, y la Sra. Jennifer Hulsey. Todos estos talentosos artistas se entrenaron aquí en el Suroeste UT bajo la tutela del Sr. Lewis Calver. El apoyo artístico adicional provino del Sr. Jason McAlexander y la Sra. Suzanne Ghuzzi, del MPS Norte America LLC, quienes proporcionaron los gráficos a todo color y las líneas de arte utilizadas para mejorar esta edición. Su equipo coordinó incansablemente los esfuerzos entre el autor y el artista, y adaptó amablemente nuestros numerosos cambios y ajustes.

La producción del manuscrito de 5 000 páginas no hubiera sido posible sin un equipo dedicado para unir estos esfuerzos. Una vez más, estamos profundamente en deuda con la Sra. Dawn Wilson y la Sra. Melinda Epstein por sus esfuerzos incansables con la producción del manuscrito. La Sra. Mercedes Salinas también brindó excelente y concienzuda ayuda con el manuscrito. El Sr. Charles Richards y el Sr. Thomas Ames brindaron su apoyo en la tecnología de la información. Para estos y muchos más que no tienen nombre, no podríamos haber hecho nuestro trabajo sin su experiencia.

Nuevamente ha sido un privilegio y un placer trabajar con los dedicados profesionales de McGraw-Hill Education. El Sr. Andrew Moyer ha aportado su considerable inteligencia, ética de trabajo inquebrantable y creatividad a esta edición de *Williams*.

Obstetricia. Su dedicación para crear el mejor libro de texto posible igualó nuestros esfuerzos, y estamos impresionados por su estilo productivo y afable. Su asistente, la Sra. Jessica González, brindó ayuda profesional, puntual y siempre risueña. El Sr. Richard Ruzicka se desempeñó como supervisor de producción para esta edición del libro de texto. Él hábilmente mantuvo nuestro proyecto en camino a través de una serie de posibles obstáculos. Por último, hemos tenido el placer de trabajar con el Sr. Armen Ovsepyan en la coordinación de las ilustraciones para muchas de nuestras ediciones. Su organización y eficiencia no tienen rival.

Nuestro texto tomó su forma final bajo la atenta mirada de nuestros compositores en Aptara, Inc. Agradecemos a la Sra. Indu Jawwad por su talento al coordinar y supervisar la composición de forma amable y gentil. Su atención dedicada a los detalles y la organización fueron vitales para la finalización de nuestro proyecto. Además, en Aptara, el Sr. Mahender Singh realizó una tarea crucial de control de calidad. También ayudó, junto con el Sr. Surendra Mohan Gupta y el Sr. Anil Varghese, a crear hermosos diseños de los capítulos para resaltar nuestro contenido de forma estética e informativa. Los capítulos de esta edición, por primera vez, se publicaron y están disponibles en línea para su uso antes de la publicación impresa. Agradecemos al Sr. Braj Bhushan y al Sr. Ashish Kumar Sharma por preparar este contenido tan brillantemente. Un agradecimiento especial a la Sra. Kristin Landon. Como corrector de estilo por varias ediciones de *Williams. Obstetricia* y *Williams. Ginecología*, Kristin ha agregado precisión y claridad a nuestros esfuerzos. Su resistencia y agradable profesionalismo a través de muchos capítulos desafiantes ha mejorado nuestro texto.

Finalmente, pero no por ello menos importante, reconocemos nuestra significativa deuda con las mujeres que han confiado en nosotros y nos han confiado a sus hijos no nacidos para la atención obstétrica. La experiencia clínica y muchas ilustraciones gráficas presentadas en este texto no hubieran sido posibles sin su espíritu colaborativo para ayudarnos a avanzar en el conocimiento obstétrico. También ofrecemos un reconocimiento entusiasta y sincero a nuestras familias y amigos. Sin su paciencia, generosidad, amor y aliento, esta tarea hubiera sido imposible.

F. Gary Cunningham
Kenneth J. Leveno
Steven L. Bloom
Jodi S. Dashe
Barbara L. Hoffman
Brian M. Casey
Catherine Y. Spong

SECCIÓN 1

DESCRIPCIÓN GENERAL



CAPÍTULO 1

Descripción general de la obstetricia

ESTADÍSTICAS VITALES	2
TASAS DE EMBARAZO EN ESTADOS UNIDOS	4
MEDIDAS DE ATENCIÓN OBSTÉTRICA	4
TEMAS OPORTUNOS EN OBSTETRICIA	6

En las siguientes páginas he intentado exponer, tan brevemente como puede ser consistente con la minuciosidad, las bases científicas y la aplicación práctica del arte de la obstetricia. Al mismo tiempo, me he esforzado por presentar los aspectos prácticos de la obstetricia de manera tal que sean un servicio directo del obstetra al paciente.

—J. Whitridge Williams (1903)

Así comienza la introducción de Williams a la primera edición de este libro de texto, *Obstetricia. Un libro de texto para el uso de estudiantes y médicos*. En esta 25a. edición, nos esforzamos por seguir los principios descritos por Williams. Y cada capítulo comienza con una cita de su libro de texto original.

La ciencia y la práctica clínica de la obstetricia se preocupan por la reproducción humana. Por medio de cuidados perinatales de calidad, la especialidad promueve la salud y el bienestar de la mujer embarazada y su feto. Tal cuidado conlleva al reconocimiento y el tratamiento adecuado de las complicaciones, la supervisión del trabajo de parto y el parto, el cuidado inicial del recién nacido y el tratamiento del puerperio. La atención posparto promueve la salud y brinda opciones de planificación familiar.

La importancia de la obstetricia se refleja en el uso de los resultados maternos y neonatales como un índice de la calidad de la salud y la vida entre las naciones. Intuitivamente, los índices que reflejan pobres resultados obstétricos y perinatales conducirían a la suposición de falta de atención médica para toda la población. Con esos pensamientos, ahora proporcionamos una sinopsis del

estado actual de la salud materna y neonatal en Estados Unidos en lo que se refiere a la obstetricia.

ESTADÍSTICAS VITALES

El Sistema Nacional de Estadísticas Vitales de Estados Unidos es el ejemplo más antiguo y exitoso de intercambio de datos intergubernamentales en salud pública. Esta agencia recopila estadísticas a través de los sistemas de registro vital que operan en varias jurisdicciones. Estos sistemas son legalmente responsables del registro de los nacimientos, las muertes fetales, las muertes, los matrimonios y los divorcios. La autoridad legal reside individualmente en los 50 estados; dos regiones —el Distrito de Columbia y la ciudad de Nueva York—; y cinco territorios —Samoa Americana, Guam, islas Marianas del Norte, Puerto Rico y las islas Vírgenes—.

El certificado de nacimiento estándar fue revisado en 1989 para incluir más información sobre factores de riesgos médicos y de estilo de vida y prácticas obstétricas. En 2003, se implementó en Estados Unidos un certificado estándar de nacimiento vivo ampliamente revisado. Las categorías de datos mejoradas y los ejemplos específicos de cada uno se resumen en el **cuadro 1-1**. Para 2013, 35 estados habían implementado el certificado de nacimiento revisado que representa 76% de todos los nacimientos (MacDorman, 2015). Es importante destacar que la versión del 2003 del certificado de defunción de la población contiene una casilla de verificación de embarazo que eventualmente sería implementada por todos los estados (Joseph, 2017).

■ Definiciones

La Organización Mundial de la Salud, así como la Academia Estadounidense de Pediatría y el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos recomiendan el uso uniforme de las definiciones estándar (2017). Tal uniformidad permite la comparación de los datos no sólo entre los estados o las regiones del país sino también entre los países. Aun así, no todas las definiciones son uniformemente aplicadas. Por ejemplo, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos recomienda que los informes incluyan todos los fetos y los neonatos nacidos con un peso mínimo de 500 g, vivos o muertos. Pero, no todos los estados siguen esta recomen-

CUADRO 1-1 Categorías generales de la nueva información agregada a la revisión de 2003 del certificado de nacimiento

Factores de riesgo en el embarazo. Ejemplos: nacimiento anterior pretérmino, eclampsia previa.
 Procedimientos obstétricos. Ejemplos: tocólisis, cerclaje, versión cefálica externa.
 Trabajo de parto. Ejemplos: presentación no cefálica, glucocorticoides para la maduración pulmonar del feto, antibióticos durante el trabajo de parto.
 Parto. Ejemplo: parto vaginal fallido, trabajo de parto en paciente con parto anterior por cesárea.
 Recién nacido. Ejemplos: ventilación asistida, terapia con surfactante, anomalías congénitas.

dación. Específicamente, 28 estados estipulan que las muertes fetales comenzando a las 20 semanas de gestación deben registrarse como tales; ocho estados consideran las muertes fetales en cualquier momento del embarazo; y aún otros usan un peso mínimo de nacimiento de 350 g, 400 g o 500 g para definir la muerte fetal. Para favorecer la confusión, los informes nacionales de estadísticas vitales tabulan las muertes fetales por gestaciones de 20 semanas o más (Centros para la Prevención y el Control de las Enfermedades, 2016). Esto es problemático porque el percentil 50 para el peso fetal a las 20 semanas se aproxima de 325 a 350 g—considerablemente menos que la definición de 500 g—. De hecho, un peso al nacer de 500 g corresponde estrechamente con el percentil 50 de las 22 semanas de gestación.

Las definiciones recomendadas por el Centro Nacional de Estadísticas de la Salud y los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades son las siguientes:

Periodo perinatal. El intervalo entre el nacimiento de un neonato nacido después de las 20 semanas de gestación y los 28 días completos posteriores a ese nacimiento. Cuando los índices perinatales se basan en el peso al nacer, en lugar de la edad gestacional, se recomienda definir el periodo perinatal comenzando en el nacimiento de un neonato de 500 g.

Nacimiento. La expulsión o extracción completa de la madre de un feto después de las 20 semanas de gestación. Como se describió con anterioridad, en ausencia de criterios precisos de fechado, los fetos que pesan <500 g por lo general no se consideran nacimientos, sino que se denominan *abortos* a los efectos de las estadísticas vitales.

Peso al nacer. El peso de un recién nacido se determina inmediatamente después del parto o tan pronto como sea posible. Debe ser expresado exacto en gramos.

Tasa de natalidad. El número de nacidos vivos por cada 1 000 habitantes.

Tasa de fertilidad. El número de nacidos vivos por cada 1 000 mujeres de 15 a 44 años.

Nacido vivo. Es el término utilizado para registrar un nacimiento cuando el recién nacido en algún momento después del nacimiento respira espontáneamente o muestra cualquier otro signo de vida, como un latido del corazón o un movimiento espontáneo definido de los músculos voluntarios. Se deben diferenciar los latidos cardíacos de las contracciones cardíacas transitorias y los movimientos respiratorios de los esfuerzos respiratorios fugaces o jadeos.

Feto muerto o muerte fetal. Ausencia de signos de vida al nacer o después del nacimiento.

Muerte neonatal precoz. Muerte de un recién nacido vivo durante los primeros 7 días después del nacimiento.

Muerte neonatal tardía. Muerte después de 7 días, pero antes de los 29 días.

Tasa de feto muerto o tasa de muerte fetal. El número de recién nacidos muertos por cada 1 000 recién nacidos, incluidos los nacidos vivos y los nacidos muertos.

Tasa de mortalidad neonatal. El número de muertes neonatales por cada 1 000 nacidos vivos.

Tasa de mortalidad perinatal. Número de muertes fetales más muertes neonatales por cada 1 000 nacimientos totales.

Muerte infantil. Todas las muertes de bebés nacidos vivos desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad.

Tasa de mortalidad infantil. El número de muertes infantiles por cada 1 000 nacidos vivos.

Bajo peso al nacer. Un recién nacido cuyo peso es <2 500 g.

Muy bajo peso al nacer. Un recién nacido cuyo peso es <1 500 g.

Peso extremadamente bajo al nacer. Un recién nacido cuyo peso es <1 000 g.

Neonato de término. Un neonato nacido en cualquier momento después de las 37 semanas completas de gestación y hasta las 42 semanas completas de la misma (de 260 a 294 días). El Colegio Estadounidense de Obstetricia y Ginecología (2016b) y la Sociedad de Medicina Materno Fetal avalan y alientan designaciones específicas para la edad gestacional. El *término temprano* se refiere a los recién nacidos a las 37 semanas completas hasta las 38^{6/7} semanas. El *término completo* denota aquellos nacidos a las 39 semanas completas hasta las 40^{6/7} semanas. Por último, el *término tardío* describe a los neonatos nacidos a las 41 semanas completas hasta las 41^{6/7}.

Neonato pretérmino. Un neonato nacido antes de las 37 semanas completas (el día 259). Un neonato nacido antes de las 34 semanas completas es pretérmino temprano, mientras que un neonato nacido entre 34 y 36 semanas completas es pretérmino tardío.

Neonato postérmino. Un neonato nacido en cualquier momento después de la finalización de la semana 42, comenzando con el día 295.

Aborto. Un feto o embrión extraído o expulsado del útero durante la primera mitad de la gestación—20 semanas o menos—, o en ausencia de un criterio de la fecha exacta, nacido con un peso <500 g.

Terminación inducida del embarazo. Interrupción intencional de un embarazo intrauterino con cualquier propósito, excepto el de obtener un recién nacido vivo y que resulta en muerte fetal. Esta definición excluye la retención de productos de la concepción después de la muerte fetal.

Muerte materna directa. La muerte de la madre como resultado de complicaciones obstétricas del embarazo, el parto o el puerperio y de intervenciones, omisiones, tratamiento incorrecto o una cadena de eventos como resultado de cualquiera de estos factores. Un ejemplo es la muerte materna por hemorragia después de la ruptura uterina.

Muerte materna indirecta. Una muerte materna que no se debe directamente a una causa obstétrica. La muerte es el resultado de una enfermedad previamente existente o una enfermedad que se desarrolla durante el embarazo, el parto o el puerperio que se vio agravada por la adaptación fisiológica de la madre al embarazo. Un ejemplo es la muerte materna por complicaciones de la estenosis de la válvula mitral.

Muerte de causa no gestacional. Muerte de la madre como resultado de causas accidentales o incidentales no relacionadas con el embarazo. Un ejemplo es la muerte por un accidente automovilístico o una neoplasia concurrente.

Proporción de la mortalidad materna. El número de muertes maternas que resultan del proceso reproductivo por 100 000 nacidos vivos. Usados más comúnmente, pero con menos exactitud, son los términos de *tasa de mortalidad materna* o *tasa de muerte materna*. El término proporción es más preciso porque incluye en el numerador el número de muertes independientemente del resultado del embarazo —por ejemplo, nacidos vivos, nacimientos de muertes fetales y embarazos ectópicos— mientras que el denominador incluye el número de nacimientos vivos.

Muerte asociada al embarazo. La muerte de una mujer, por cualquier causa, durante el embarazo o dentro de un año calendario de la terminación del embarazo, independientemente de la duración y el lugar del embarazo.

Muerte relacionada con el embarazo. Una muerte asociada al embarazo que resulta de: 1) complicaciones del embarazo mismo, 2) la cadena de eventos iniciados por el embarazo que condujeron a la muerte, o 3) agravamiento de una afección no relacionada por los efectos fisiológicos o farmacológicos del embarazo y que subsecuentemente causó la muerte.

TASAS DE EMBARAZO EN ESTADOS UNIDOS

Según los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*), la tasa de fertilidad de las mujeres de 15 a 44 años en Estados Unidos en 2015 fue de 62.5 nacimientos vivos por cada 1 000 mujeres (Martin, 2017). Esta tasa comenzó lentamente a bajar en 1990 y ahora ha caído por debajo de la de los nacimientos de reemplazo. Esto indica una disminución de la población (Hamilton, 2012). En el 2015 existieron 3.98 millones de nacimientos, y esto constituyó la tasa de natalidad más baja registrada para este país —12.3 por cada 1 000 habitantes—. La tasa de natalidad disminuyó para todos los principales grupos étnicos y raciales, los adolescentes y las mujeres solteras, y las edades entre 20 y 24 años. Para las mujeres mayores de 30 años, la tasa de natalidad aumentó ligeramente. Casi la mitad de los recién nacidos en 2010 en Estados Unidos eran minorías: hispanos: 25%, afroamericanos: 14% y asiáticos: 4% (Frey, 2011).

El número total de embarazos y sus resultados en 2015 se muestran en el [cuadro 1-2](#). Según el Instituto Guttmacher (2016b), 45% de los nacimientos en Estados Unidos son involuntarios en el momento de la concepción. Es importante destacar que la proporción general de los partos no deseados ha disminuido sólo ligeramente desde 2001. Las mujeres solteras, las mujeres negras y las

CUADRO 1-2 Total de embarazos y resultados en Estados Unidos en 2015	
Resultados	Número o porcentaje
Nacimientos	3 988 076
Parto por cesáreas	32.2%
Nacimientos pretérmino (<37 semanas)	9.5%
Bajo peso al nacer (<2 500 g)	8.0%
Abortos inducidos	664 435
Total de embarazos ^a	4 652 511

^a Excluye abortos espontáneos y embarazos ectópicos. Datos de Martin, 2017.

mujeres con menos educación o ingresos tienen más probabilidades de tener embarazos no planificados.

En el cuadro 1-2, la información del aborto inducido se deriva de los datos de vigilancia del aborto de los CDC de 45 estados combinados con los datos del Instituto Guttmacher sobre el aborto inducido. Estos datos se han recopilado a partir de 1976. Desde la legalización del aborto *Roe v. Wade*, más de 46 millones de mujeres estadounidenses han elegido abortos legalizados. Como se discutirá más adelante, esto proporciona un argumento convincente para una planificación familiar fácilmente accesible.

MEDIDAS DE ATENCIÓN OBSTÉTRICA

Mortalidad perinatal

Se utilizan varios índices para evaluar los resultados obstétricos y perinatales como medidas de la calidad de la atención médica. Como se señaló, la tasa de mortalidad perinatal incluye el número de muertes fetales y neonatales por cada 1 000 nacimientos totales. En 2013, la tasa de mortalidad perinatal fue 9.98 por cada 1 000 nacimientos ([figura 1-1](#)) (MacDorman, 2015). Hubo 25 972 muertes fetales a edades gestacionales de 20 semanas o más. Las muertes fetales a las 28 semanas o más han disminuido desde 1990, mientras que las tasas para aquellas entre 20 y 27 semanas son estáticas ([figura 1-2](#)). A modo de comparación, hubo un total de 19 041 muertes neonatales en 2006, lo que significa que casi 60% de las muertes perinatales en Estados Unidos fueron fetales.

Muertes infantiles

Hubo 6.1 muertes infantiles por cada 1 000 nacidos vivos en 2013 en comparación con 6.8 en 2001 (MacDorman, 2015). Las tres causas principales de muerte infantil —las malformaciones congénitas, el bajo peso al nacer y el síndrome de muerte súbita del lactante— representaron casi la mitad de todas las muertes (Heron, 2015). Los recién nacidos pretérminos tempranos y los de más bajo peso al nacer se suman sustancialmente a estas tasas de mortalidad. Por ejemplo, más de la mitad de todas las muertes infantiles en el 2005 se produjeron en 2% de los bebés nacidos antes de las 32 semanas de gestación. De hecho, el porcen-

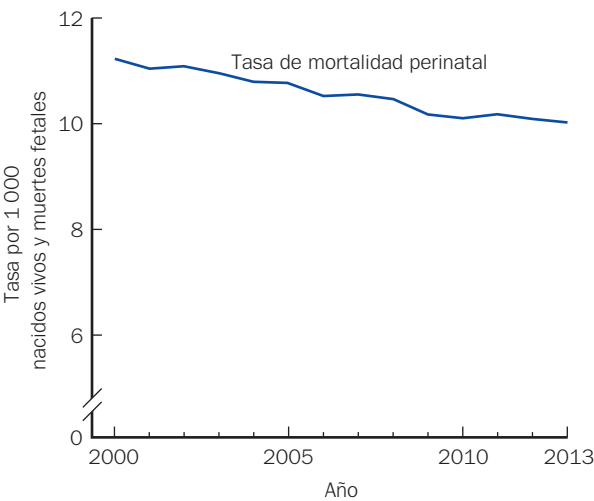


FIGURA 1-1 Tasas de mortalidad perinatal: Estados Unidos, 2000-2013. (Reproducido con permiso de MacDorman MF, Gregory EC. Fetal and perinatal mortality: United States, 2013. Natl Vital Stat Rep 2015 Jul 23;64(8):1-24.)

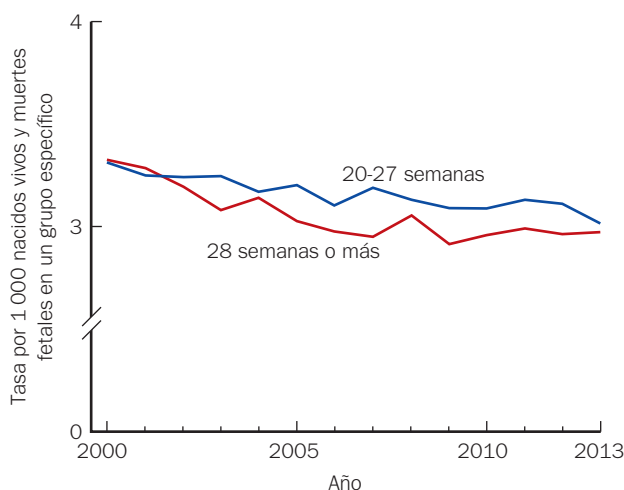


FIGURA 1-2 Muertes fetales y neonatales: Estados Unidos, 2000-2013. (Modificado con permiso de MacDorman MF, Gregory EC. Fetal and perinatal mortality: United States, 2013. Natl Vital Stat Rep 2015 Jul 23;64(8):1-24.)

taje de muertes infantiles relacionadas con partos pretérmino aumentó de 34.6% en el año 2000 a 36.5% en 2005. Cuando se analizaron por el peso al nacer, dos terceras partes de las muertes infantiles correspondieron a neonatos de bajo peso al nacer. De particular interés son los recién nacidos con peso al nacer <500 g, para quienes ahora se pueden ofrecer cuidados intensivos neonatales.

■ Mortalidad materna

Como se muestra en la **figura 1-3**, las tasas de mortalidad materna cayeron precipitadamente en Estados Unidos durante el siglo xx. Las muertes relacionadas con el embarazo son tan poco comunes que se pueden medir por cada 100 000 nacimientos. El CDC (2017a) ha mantenido los datos sobre las muertes relacionadas con el embarazo desde 1986 en su sistema de vigilancia de la mortalidad en el embarazo. En el último informe, Creanga y colaboradores (2017) describieron 2 009 muertes relacionadas con el embarazo, durante el periodo comprendido entre 2011 y 2013. Aproximadamente 5% fueron muertes en edades tempranas de la gestación debido a embarazos ectópicos o procedimientos abortivos. La mortífera tríada obstétrica de hemorragia, preeclampsia e infección ha representado un tercio de todas las muertes (**figura 1-4**). El tromboembolismo, la

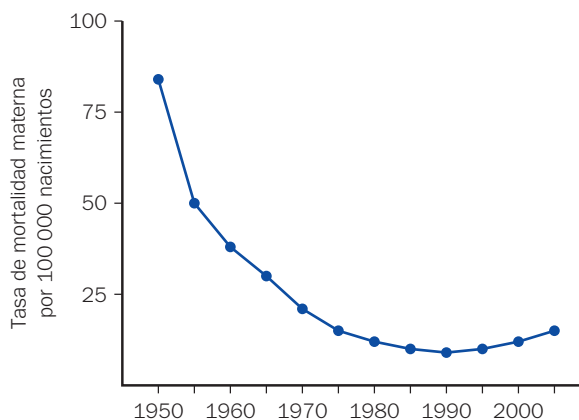
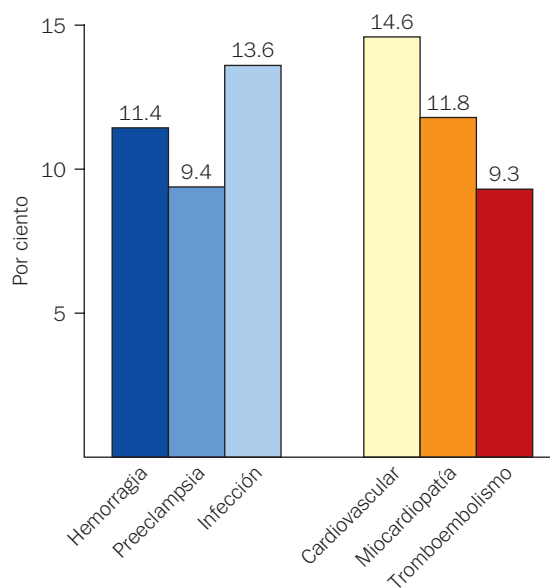


FIGURA 1-3 Tasa de mortalidad materna en Estados Unidos, 1950-2003. (Datos de Berg, 2010; Hoyert, 2007.)



Causa de muertes relacionadas con el embarazo

FIGURA 1-4 Seis causas comunes de muertes relacionadas con el embarazo en Estados Unidos, 2006-2010. (Datos de Creanga, 2015.)

miocardiopatía y otras enfermedades cardiovasculares representaron otro tercio. Otros contribuidores significativos fueron el embolismo del líquido amniótico (5.3%) y accidentes cerebrovasculares (6.2%). Las muertes relacionadas con la anestesia estuvieron en su punto más bajo —sólo 0.7%—. Se informaron causas similares para cohortes seleccionadas durante los años 2008 a 2009 y 2013 a 2014 (MacDorman, 2017).

Como se muestra en la **figura 1-5**, la tasa de mortalidad relacionada con el embarazo de 23.8 por 100 000 nacidos vivos en 2014 es la más alta durante los 40 años previos. Y, según el Instituto de Métricas de Salud, fue de 28 por cada 100 000 en 2013 (Tavernise, 2016). Este aumento simplemente puede ser que más mujeres están muriendo; sin embargo, otros factores explican esta duplicación de la tasa de 1990 al 2013 (Joseph, 2017). La primera es una elevación artificial causada por la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, 10a. Revisión (ICD-10, *International Statis-*

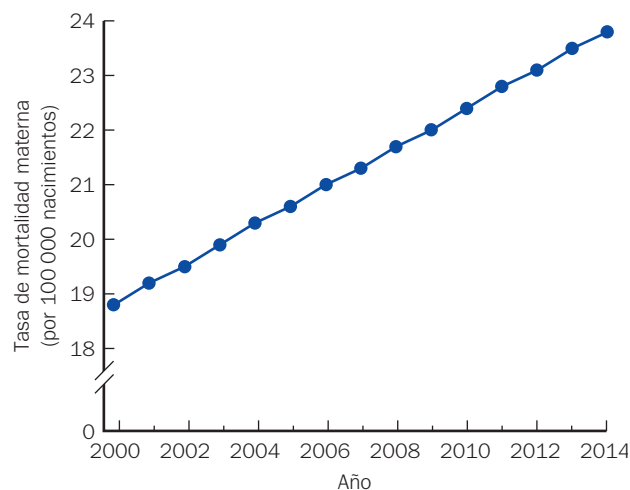


FIGURA 1-5 Tasas estimadas de mortalidad materna en 48 estados y el Distrito de Columbia. (Datos de MacDorman, 2016.)

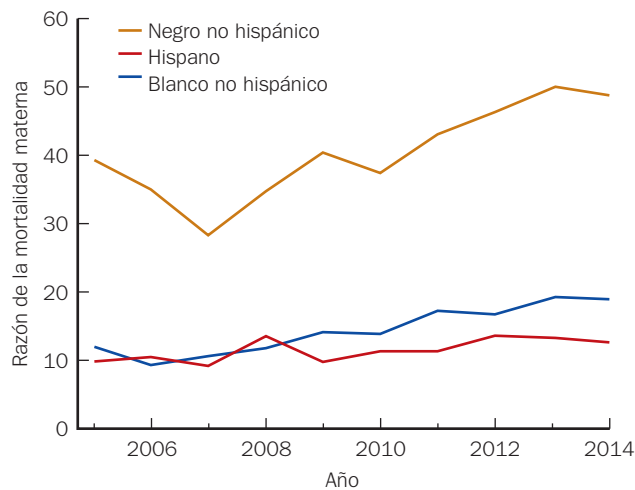


FIGURA 1-6 Tendencias en la razón de la mortalidad materna (por 100 000 nacimientos vivos) por raza: Estados Unidos, 2005-2014. (Datos de Moaddab, 2016.)

tical Classification of Diseases), implementada en 1999. En segundo lugar, la información mejorada definitivamente contribuye al aumento (MacDorman, 2016b, 2017). En el pasado, las muertes maternas eran notoriamente no informadas (Koonin, 1997). En tercer lugar, y relacionado con la segunda explicación, la tasa de aumento se debe, al menos parcialmente, al certificado de defunción revisado y a su casilla de verificación del embarazo descrita con anterioridad (Main, 2015). En cuarto lugar, el número de mujeres embarazadas con condiciones de salud crónicas graves, que colocan a las mujeres en considerable riesgo, es mayor (Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades, 2017a). Finalmente, la mayor proporción de nacimientos en mujeres mayores de 40 años contribuye a tasas de mortalidad más altas (MacDorman, 2017).

Cualquiera sea la causa, el aparente aumento pronunciado de las tasas de mortalidad materna ha impulsado a la comunidad obstétrica para la acción (Chescheir, 2015). Según Barbieri (2015), la Comisión Conjunta ha recomendado que los centros de maternidad establezcan protocolos estandarizados e implementen similares esfuerzos. D'Alton y colegas (2016) describieron los esfuerzos de un grupo de trabajo para reducir las tasas de morbilidad y mortalidad.

Otra consideración es la disparidad obvia de las tasas de mortalidad más altas entre las mujeres negras, hispanas y blancas, como se muestra en la [figura 1-6](#). Las disparidades raciales se traducen en disponibilidad, acceso o utilización de la atención médica (Howell, 2016; Moaddab, 2016). Y, la mortalidad materna es muy alta en las zonas rurales en comparación con las áreas metropolitanas (Maron, 2017).

Es importante destacar que muchas de las muertes maternas reportadas se consideran prevenibles. Berg y colegas (2005) estimaron que esto podría representar hasta un tercio de las muertes relacionadas con el embarazo en mujeres blancas y hasta la mitad de las mujeres negras. En una evaluación de cohorte se asegura que 28% de las 98 muertes maternas se consideraron prevenibles (Clark, 2008). Por tanto, aunque se ha logrado un progreso significativo, es necesario realizar más esfuerzos en la obstetricia en el siglo XXI.

■ Morbilidad materna severa

Ésta sirve como otra medida para guiar los esfuerzos de prevención. La reducción de las tasas de error médico sirve para disminuir los riesgos de mortalidad materna o morbilidad materna gra-

ve. Se introdujeron y definieron los términos *casi accidentes* o *situaciones de riesgos* como eventos no planificados causados por errores que no ocasionan lesiones al paciente pero que tienen el potencial de hacerlo (Instituto para Prácticas Médicas Seguras, 2009). Éstos son mucho más comunes que los eventos de lesiones, pero por razones obvias, son más difíciles de identificar y cuantificar. Se han instalado sistemas diseñados para fomentar los informes en diversas instituciones y permiten centrar los esfuerzos de seguridad (Clark, 2012; Main, 2017; Shields, 2017). El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad de Medicina Materno Fetal (2016f) han proporcionado listas de temas de detección sugeridos para este fin.

Varios sistemas de datos ahora miden indicadores de eventos no planificados causados por errores que tienen un potencial perjudicial. Esta evolución siguió a las deficiencias en la capacidad de la codificación en la hospitalización para reflejar la gravedad de las complicaciones maternas. Por tanto, los indicadores de codificación o modificadores se usan para permitir el análisis de eventos clínicos adversos serios (Clark, 2012; King, 2012). Este sistema fue implementado por la Organización Mundial de la Salud. Ha sido validado en Brasil y refleja con precisión las tasas de mortalidad materna (Souza, 2012). Otros similares se utilizan en el Reino Unido como el *Sistema de vigilancia obstétrica del Reino Unido-UKOSS* (UK Obstetric Surveillance System) (Knight, 2005, 2008). En Estados Unidos, un ejemplo es la Alianza Nacional para la Seguridad Materna (D'Alton, 2016; Main, 2015).

Para estudiar la morbilidad grave, el CDC analizó más de 50 millones de registros de maternidad de la muestra nacional de pacientes hospitalizados de 1998 a 2009 (Callaghan, 2012). Utilizaron los códigos ICD-9-CM e informaron que 129 por cada 10 000 de estas muertes tenían al menos un indicador de morbilidad grave ([cuadro 1-3](#)). Por tanto, por cada muerte materna, alrededor de 200 mujeres experimentan una grave morbilidad. El CDC (2017b) estima que 65 000 mujeres por año han presentado este tipo de morbilidad materna. Estas cifras son mayores en hospitales más pequeños con <1 000 partos por año (Hehir, 2017). Finalmente, al igual que con las tasas de mortalidad, existen serias disparidades raciales y étnicas para la morbilidad materna grave, y las mujeres negras se ven afectadas desproporcionadamente (Creanga, 2014).

TEMAS OPORTUNOS EN OBSTETRICIA

Varios temas han estado a la vanguardia para los proveedores de la obstetricia en los cuatro años desde la última edición de este libro de texto. A continuación, discutimos varios de estos temas.

■ Cuidado de salud en crisis en Estados Unidos

Obamacare y Medicaid

En una edición de 2016 de la Revista de la Asociación Médica Estadounidense (JAMA, *Journal of the American Medical Association*), el entonces presidente Barack Obama presentó un resumen del Cuidado de Salud Asequible (ACA, *Affordable Care Act*), llamada Obamacare. En el texto describió los éxitos, los desafíos futuros y las implicaciones políticas de la política (Bauchner, 2016). Al mismo tiempo resumió tres lecciones de sus experiencias con el ACA. En primer lugar, el cambio es especialmente difícil en vista al hiperpartidismo. En segundo lugar, los intereses especiales representan un obstáculo continuo para el cambio. En tercer lugar, hizo hincapié en la importancia del pragmatismo. Aquí, él se estaba refiriendo al pragmatismo necesario cuando el ACA no funcionó efectivamente en el día 1 de la implementación.

CUADRO 1-3 Indicadores de morbilidad materna severa

Infarto agudo de miocardio
Fallo renal agudo
Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
Embolismo de líquido amniótico
Paro cardíaco/fibrilación ventricular
Coagulación intravascular diseminada
Eclampsia
Fallo cardíaco durante el procedimiento
Lesiones de tórax, abdomen y pelvis
Lesiones intracraneales
Trastornos cerebrovasculares puerperales
Edema pulmonar
Graves complicaciones de la anestesia
Septicemia
Choque
Crisis de células falciformes
Embolismo trombótico
Monitoreo cardíaco
Conversión del ritmo cardíaco
Histerectomía
Cirugía cardíaca
Traqueostomía
Ventilación

Resumido de los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades, 2017b.

En ese mismo momento, se propusieron recortes draconianos al Medicaid, y el presidente Obama finalizó su informe a la JAMA con una cita de John Kasich, el gobernador republicano de Ohio. “Para aquellos que viven en las sombras de la vida, aquellos que son los más pequeños entre nosotros, no aceptaré el hecho de que los más vulnerables en nuestro estado deban ser ignorados. Podemos ayudarlos”.

Estos efectos potenciales para el Medicaid se combinan con la especialidad de obstetricia. En 2010, se calculó que el mismo aseguraba 48% de los nacimientos en Estados Unidos (Markus, 2013). Es importante destacar que el Medicaid cubrió una cantidad desproporcionada de nacimientos complicados. Específicamente, aseguró más de la mitad de todas las estadias en el hospital para recién nacidos pretérminos y con bajo peso al nacer y alrededor de 45% de las estadias en el hospital infantil debido a defectos de nacimiento.

Derogación y reemplazo

Los estadounidenses jóvenes y sanos de quienes se esperaba que apoyaran financieramente el ACA al final se inscribieron en números insuficientes para garantizar la sostenibilidad del mismo a largo plazo. Así, estas opciones incluían enmendar o derogar el ACA. A lo largo de la campaña de Donald Trump para la presidencia de Estados Unidos, hizo que la derogación del ACA fuera un foco de su candidatura. Al momento de escribir esto, tanto la Cámara de Representantes de Estados Unidos como el Senado han luchado con su “derogación y reemplazo” durante seis meses. De acuerdo con la oficina de presupuesto del Congreso, esta ac-

ción resultaría en 23 millones de estadounidenses que perderían el seguro de salud y la reducción en dólares del Medicaid (Fiedler, 2017). Lo último se lograría transfiriendo el financiamiento del Medicaid del gobierno federal a los estados.

Estos posibles resultados han provocado un debate considerable entre los votantes, y “derogar y reemplazar” se ha convertido en una carga política. En la actualidad, el Senado no ha podido reclutar suficientes votos republicanos para que se apruebe, en esta instancia, tal proyecto de ley. Sugerimos que la crisis de la atención médica se reformule y redireccione a un análisis crítico de los costos de la atención médica y la utilización de los recursos.

Costos de la atención médica materna e infantil

Los Centros de Servicios del Medicare y el Medicaid estimaron que el gasto en la atención médica en Estados Unidos en 2015 representó 17.8% del producto interno bruto —GDP (*gross domestic product*)— (Voelker, 2010). La cantidad total de gastos en atención a la salud —\$3.2 trillones— equivale a un estimado de \$10 000 por persona. Además, en comparación con otros 12 países de altos ingresos, el gasto en atención médica en Estados Unidos como proporción del GDP fue cerca de 50% mayor que el siguiente país de más altos ingresos. Sin embargo, los resultados de la atención médica, que incluyeron las tasas de mortalidad infantil, fueron peores en Estados Unidos. Y, aproximadamente dos tercios de las muertes infantiles en este país son el resultado de complicaciones derivadas de los partos pretérminos (Matthews, 2015). De hecho, en el informe anual global 2010 del Boletín de Calificaciones de los Nacimientos Prematuros, Estados Unidos obtuvo una calificación de “D” del *March of Dimes* por su reconocimiento y prevención del trabajo de parto pretérmino en más de 540 000 neonatos nacidos anualmente antes de las 37 semanas de gestación.

Las causas de los excesivos costos de atención médica en Estados Unidos son atribuidas, en parte, a un mayor uso de la tecnología médica y los precios excesivos (Squires, 2017). Dos estudios recientes demuestran el efecto perjudicial de la obstetricia en los costos de la atención médica. En el primer informe Nelson y colaboradores (2017) describieron la ineficacia del caproato de 17-alfa hidroxiprogesterona (17-OHP-C, *17-alpha hydroxyprogesterone caproate*) para prevenir el parto pretérmino recurrente. La metodología para esta prueba se presenta en el capítulo 42 (p. 817). Varias lecciones se pueden aprender de esta investigación. En primer lugar, el uso del 17-OHP-C fue legitimado en Estados Unidos por un comité de consenso nacional utilizando la opinión de expertos. Estas opiniones fueron promulgadas, a pesar de las reservas de la FDA de que la evidencia carecía de varios aspectos importantes. Sin embargo, una vez aprobada, una compañía farmacéutica vendió el 17-OHP-C por \$1 500 en una dosis única inyectable de 250 mg. Sorprendentemente, esta misma dosis se puede componer y comprar por \$25 en las farmacias locales. En la subsiguiente controversia sobre el aumento de precios, los miembros del Congreso de Estados Unidos intervinieron para permitir el uso continuado del 17-OHP-C menos costoso.

El segundo estudio es un prueba prospectiva multisitio de la efectividad de la ecografía transvaginal para detectar el acortamiento de la longitud cervical y predecir el nacimiento pretérmino (Esplin, 2017). Se estudiaron un total de 9 410 mujeres nulíparas. La Sociedad de Medicina Materno Fetal y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016d) legitimaron la detección universal de la longitud del cuello uterino en conjunto con el Comité de Opinión (Bloom, 2017). Y, para el año 2015, una encuesta de 78 programas de becas de medicina materno-fetal mostró que 68% estaba usando la detección universal de longitud cervical para pre-

decir el nacimiento pretérmino (Khalifeh, 2017). Se estimó que una modesta tasa del Medicaid de \$237 por ultrasonido de longitud cervical resultaría en aproximadamente \$350 millones en costos adicionales de atención médica. Pero Esplin y asociados (2017) encontraron que la detección de rutina para un cérvix corto no era beneficiosa. Es decir, una intervención ampliamente utilizada fue en realidad ineficaz. Éste es un claro ejemplo de cómo la tecnología no probada puede filtrarse a la práctica generalizada.

Estos dos informes resaltan un problema sustancial en la atención de la salud de Estados Unidos, es decir, intervenciones ineficaces pero caras introducidas en un uso amplio sin evidencia sólida. Estos dos informes también hablan de una demanda de evidencia científica sólida. El escrutinio de otros ingredientes en el paradigma de la atención médica, como los precios de hospitalización, de los procedimientos quirúrgicos y los cobrados por las compañías de seguro de salud, pueden aclarar contribuciones similares en la crisis fiscal de la atención médica.

■ Tasa de parto por cesárea

En ediciones anteriores de este libro de texto, el aumento de la tasa de cesáreas se consideró problemático. Esta tasa se ha nivelado, pero todavía hay imperativos en progreso para ayudar a reducirla. Una fuente colateral de morbilidad del parto por cesárea es la creciente incidencia de placenta con adherencias mórbidas encontradas en mujeres con una incisión de histerotomía previa, discutidas en los capítulos 31 y 41.

■ Tecnología genómica

Los avances en las pruebas fetales y el diagnóstico continúan aturdiendo. Por 2012, las técnicas genéticas de *microarrays* prenatales se utilizaron para el tratamiento clínico (Dugoff, 2012). Las ventajas de estas técnicas se describen en los capítulos 13 y 14. Wapner y colaboradores (2012) compararon el análisis de los *microarrays* cromosómicos de la sangre materna con el cariotipo de las anomalías cromosómicas. Reddy y asociados (2012) aplicaron esta tecnología a la evaluación de la muerte fetal e informaron que era superior al cariotipo. Otro informe de Talkowski y colegas (2012) describió la secuenciación del genoma completo de un feto utilizando la sangre materna.

El pesquaje de la aneuploidía fetal utilizando DNA libre de células (cfDNA, *cell-free DNA*) se introdujo por primera vez en 2011. La técnica se describe en el capítulo 14 (p. 284), y se basa en el aislamiento del DNA fetal (placentario) libre en la sangre materna. En un estudio histórico, Norton y asociados (2015) encontraron que el cfDNA tenía una mayor sensibilidad y especificidad en comparación con el examen prenatal estándar para los fetos con trisomía 21. Aun así, las pruebas invasivas son en la actualidad necesarias para confirmar un resultado positivo de la prueba del cfDNA (Chitty, 2015; Snyder, 2015).

■ El hospitalista Ob/Gin

El término “hospitalista” se acuñó en la década de 1990 y se remitió a los médicos cuyo principal enfoque profesional era la atención generalizada de los pacientes hospitalizados. De este concepto surgió el hospitalista obstétrico y ginecológico cuyo papel principal era cuidar a pacientes obstétricos hospitalizados y ayudar a manejar sus emergencias. Estos médicos también podrían proporcionar atención ginecológica urgente y consulta al departamento de emergencia. Los términos alternativos incluyen “hospitalista obstétrico” o “laborista”, pero el término estandarizado preferido por el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2016e) es “hospitalista Ob/Gin”.

Aunque no es una subespecialidad reconocida de obstetricia y ginecología, el movimiento hospitalista Ob/Gin ha ganado impulso. La Sociedad de Hospitalistas Ob-Gin tenía 528 miembros en 2017 (Burkard, 2017). Se describen diversos modelos de práctica para adaptarse a las necesidades de un amplio espectro de volúmenes obstétricos (McCue, 2016). Además de proporcionar modificaciones en el estilo de vida, los hospitalistas Ob/Gin son utilizados por algunos hospitales para mejorar la calidad y la seguridad de sus servicios para las mujeres y reducir los eventos adversos. Además de una posible reducción de la tasa de inducción del trabajo de parto, se necesitan estudios para demostrar mejores resultados con estos proveedores (Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, 2016e; Srinivas, 2016).

■ Responsabilidad médica

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos examina periódicamente a sus compañeros sobre el efecto de la responsabilidad en su práctica. La encuesta de responsabilidad profesional de 2015 es el duodécimo informe de este tipo desde 1983 (Carpentieri, 2015). A partir de esta encuesta, parece que todavía hay una “crisis de responsabilidad”, y las razones son complejas. Debido a que está en gran medida impulsado por el dinero y la política, un consenso parece poco probable. Aunque algunos intereses son diametralmente opuestos, otros factores contribuyen a la complejidad del problema. Por ejemplo, cada estado tiene sus propias leyes y opiniones sobre la reforma por agravios. En algunos estados, las primas anuales para obstetras se acercan a \$300 000 —gastos que, al menos en parte, son asumidos por el paciente y sin duda por todo el sistema de atención de la salud. En 2011, todos los costos de la responsabilidad civil en Estados Unidos totalizaron casi \$265 mil millones. Este es un asombroso 1.8% del producto interno bruto y promedia un costo de \$838 por ciudadano (Towers Watson, 2015).

El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2016a,c) ha liderado la adopción de un sistema equitativo para litigios por mala práctica —o de *mala ocurrencia*—. Y a nivel nacional, existe la posibilidad de una reforma federal de responsabilidad extracontractual bajo la administración de Trump (Lockwood, 2017; Mello, 2017).

■ Nacimientos en casa

Tras un ligero descenso desde 1990 hasta 2004, el porcentaje de nacimientos extrahospitalarios en Estados Unidos aumentó de 0.86 a 1.5%, casi 75%, hasta 2014 (MacDorman, 2016a). De estos partos en el hogar, sólo un tercio son atendidos por enfermeras parteras certificadas por la Junta de Certificación de la Partera Estadounidense (Grünebaum, 2015; Snowden, 2015).

Los defensores de los partos en el hogar citan éxitos derivados de los datos observacionales elogiosos de Inglaterra y los Países Bajos (de Jonge, 2015; Van der Kooy, 2011). Los datos de Estados Unidos, sin embargo, son menos convincentes e indican una mayor incidencia de morbilidad y mortalidad perinatal (Grünebaum, 2014, 2015; Snowden, 2015; Wasden, 2014; Wax, 2010). Estas últimas conclusiones han llevado a Chervenak y colaboradores (2013, 2015) a cuestionar la ética de la participación en partos domiciliarios planificados. Greene y Ecker (2015) tienen una visión más amplia. Dichos datos, aportados por los citados estudios recientemente, consideran que ellos permiten a las mujeres tomar una decisión racional con respecto al parto en el domicilio. El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2017b) cree que los hospitales y los centros acreditados para los partos ofrecen los entornos más seguros, pero que cada mujer tiene derecho a tomar una decisión médica con respecto al parto.

■ Servicios de planificación familiar

La política y la religión a lo largo de los años han dado lugar a diversas interferencias gubernamentales con los derechos reproductivos de las mujeres. Estas intrusiones han afectado de manera desproporcionada a mujeres indigentes y adolescentes, a pesar de todos los informes acerca del éxito abrumador de tales programas. Un ejemplo es la exclusión de los afiliados de la Paternidad Planificada del programa de planificación familiar de pago por servicio del Medicaid de Texas. En algunos grupos de mujeres atendidas, se interrumpió la anticoncepción y aumentó la tasa de nacimientos en el Medicaid (Stevenson, 2016).

Según el Instituto Guttmacher (2016a), 20 millones de mujeres estadounidenses necesitan servicios de planificación familiar financiados con fondos públicos. En 2014, dichos servicios evitaron casi 2 millones de embarazos no deseados y 700 000 abortos en Estados Unidos. El destino de los servicios de planificación familiar no está completamente determinado, mientras se espera por decisiones con respecto a las provisiones dentro de la Ley de Cuidado de Salud de 2017 (AHCA, *American Health Care Act*) o el "Trumpcare". En su respuesta a las noticias de que la AHCA puede dismantlar la cobertura de anticonceptivos, el presidente del Colegio de Obstetras y Ginecólogos de Estados Unidos, Dr. Haywood Brown (2017), calificó esto como un profundo desprecio por la salud de las mujeres.

■ Abuso de los opiáceos en el embarazo

De acuerdo con el CDC (2014), hubo 259 millones de prescripciones escritas en 2012 para medicamentos opiáceos. En 2013, más de un tercio de los adultos estadounidenses informaron el uso de opiáceos recetados (Han, 2017). Estos medicamentos adictivos de libre disponibilidad —única requieren una receta— están asociados con los trastornos por el uso de opiáceos. Sigue siendo incierto si el uso de opiáceos es teratogénico (Lind, 2017). Sin embargo, su abuso por mujeres embarazadas ha causado un aumento sin precedente en el síndrome de abstinencia neonatal, que se describe más adelante en los capítulos 12 (p. 248) y 33 (p. 625). El tratamiento del abuso de opiáceos en el embarazo y sus secuelas resultan en \$1.5 mil millones anuales en gastos hospitalarios.

Para que los proveedores obstétricos traten mejor a las mujeres embarazadas adictas a los opiáceos y sus fetos recién nacidos, el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver convocó un taller en 2016 para estudiar muchos aspectos del problema (Reddy, 2017). El taller fue copatrocinado por el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, la Academia Estadounidense de Pediatría, la Sociedad de Medicina Materno-Fetal, el CDC y el *March of Dimes*. Se abordaron varios temas, y es de esperar que la implementación de estas conclusiones ayudará a mejorar el tratamiento materno y los resultados neonatales (Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, 2017a).

■ Nuevo mundo audaz

El nuevo y audaz concepto de fertilización *in vitro* (IVF, *in-vitro fertilization*) produjo el primer bebé con IVF en Gran Bretaña en 1978. Esto fue seguido en 1981 con un éxito en Estados Unidos. Después de cuatro décadas, la Sociedad para la Tecnología de Reproducción Asistida (SART, *Society for Assisted Reproductive Technology*) informa que más de 1 millón de bebés han nacido en Estados Unidos utilizando tecnologías de reproducción asistida (ART, *assisted reproductive technologies*) ofrecidas por 440 clínicas (Fox, 2017).

Después de 15 años de preparación experimental, la promesa de un trasplante uterino humano exitoso finalmente se realizó con un neonato nacido vivo concebido por IVF en Suecia (Bränn-

ström, 2015). Durante el embarazo, la madre fue tratada con el tacrolimus, la azatioprina y corticosteroides y se sometió a parto por cesárea a las 32 semanas por preeclampsia y prueba trastornos del ritmo cardíaco fetal. Esto fue seguido por los programas de trasplante uterino en la Clínica Cleveland y el Centro Médico Baylor en Dallas (Flyckt, 2016, 2017; Testa, 2017). En 2017, el equipo sueco había completado una prueba de nueve pacientes, en el que siete mujeres habían quedado embarazadas y cinco tuvieron partos exitosos (Kuehn, 2017). Además, en Dallas, nació la primera recién nacida en Estados Unidos (Rice, 2017).

Mientras tanto, los investigadores del Hospital de Niños en Filadelfia persiguieron un objetivo de 20 años en busca de un útero artificial (Yuko, 2017). Usando la tecnología de la incubadora, el equipo ideó un saco amniótico artificial. A través de éste, los vasos umbilicales se perfundieron y drenaron, y la sangre se devolvió a sistemas que realizaban oxigenación de membrana extracorpórea y diálisis. Hasta la fecha, los fetos de cordero se han mantenido vivos hasta por 1 mes. Los efectos adversos de la hipotensión cerebrovascular y la hipoxemia son conjeturales pero muy preocupantes.

Los desafíos éticos y legales de estas nuevas tecnologías son desalentadores. Los que surgieron de la IVF, la mayoría están resueltos. Para los otros dos esfuerzos, es probable que haya muchos años de hitos éticos y legales por delante.

REFERENCIAS

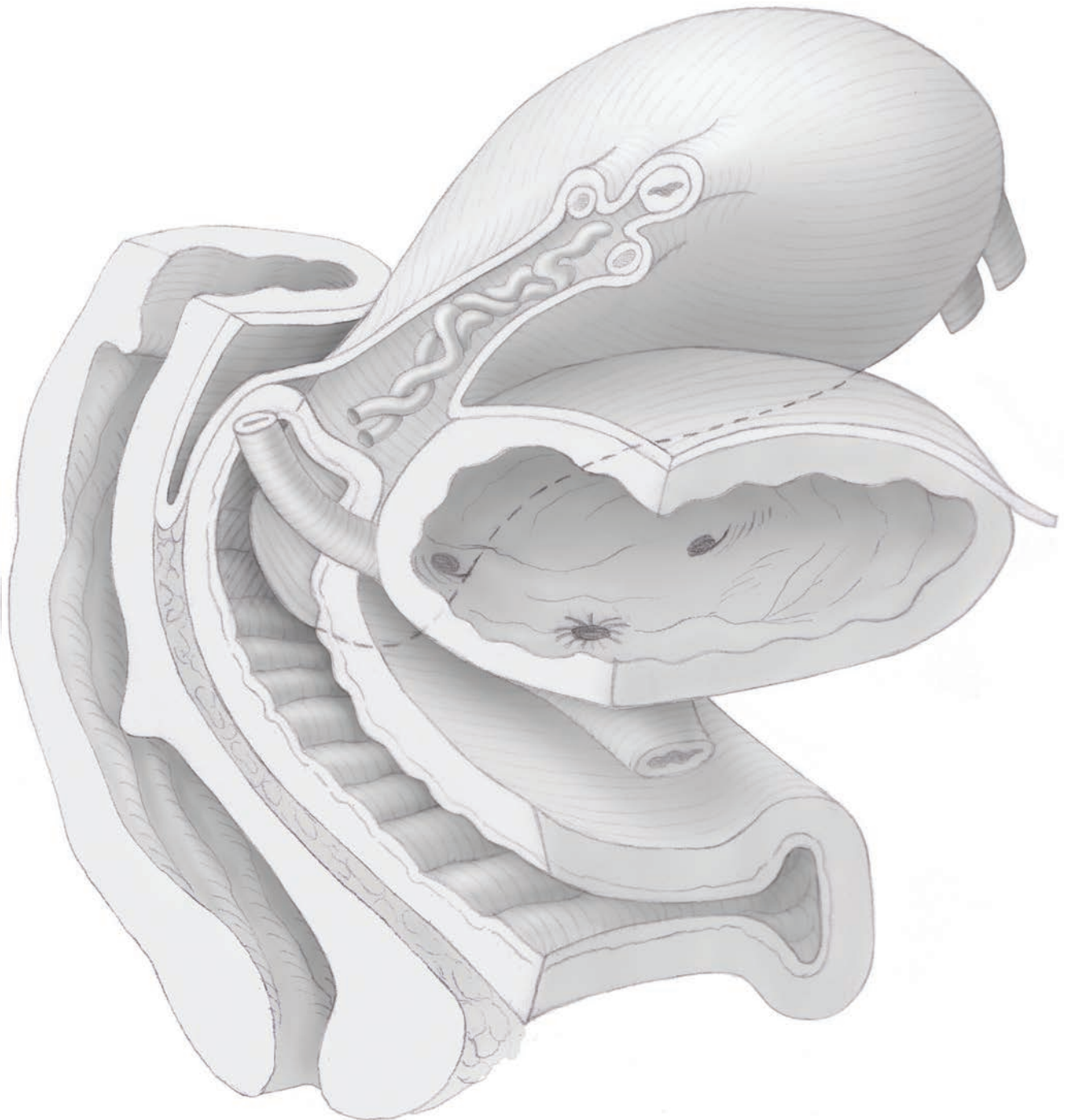
- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for perinatal care*. 8a. ed. Elk Grove Village, AAP; 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Coping with the stress of medical professional liability litigation. *Committee Opinion* nro. 551, January 2013, Reaffirmed 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Definition of term pregnancy. *Committee Opinion* nro. 579, November 2013, Reaffirmed 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Disclosure and discussion of adverse events. *Committee Opinion* núm. 681, December 2016c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prediction and prevention of preterm birth. *Practice Bulletin* nro. 130, October 2012, Reaffirmed 2016d.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. The obstetric and gynecologic hospitalist. *Committee Opinion* nro. 657, February 2016e.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Opioid use and opioid use disorder in pregnancy. *Committee Opinion* núm. 711, August 2017a.
- American College of Obstetrics and Gynecologists. Planned home birth. *Committee Opinion* núm. 697, April 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Severe maternal morbidity: screening and review. *Obstetric Care Consensus* núm. 5, September 2016f.
- Barbieri RL. Reducing maternal mortality in the United States—let's get organized! *OBG Manag* 2015;27(9):8.
- Bauchner H. The Affordable Care Act and the future of US health care. *JAMA* 2016;316(5):492.
- Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 2010;116:1302.
- Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, et al. Preventability of pregnancy-related deaths. Results of a state-wide review. *Obstet Gynecol* 2005;106:1228.
- Bloom SL, Leveno KJ. Unproven technologies in maternal-fetal medicine and the high cost of US health care. *JAMA* 2017;317(10):1025.
- Brännström M, Johannesson L, Bokström H, et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet* 2015;385(9968):2352.
- Brown HL. We're seeing a deep disregard for women's health. *ACOG Government Affairs*, June 7; 2017.
- Burkhard J. Personal communication. May 2017.
- Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV, et al. Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol* 2012;120(5):1029.

- Carpentieri AM, Lumalcuri JJ, Shaw J, *et al.* Overview of the 2015 American Congress of Obstetrics and Gynecologists survey on professional liability. *Clinical Review* 2015;20:1.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics: Fetal death. 2016. Disponible en: https://www.cdc.gov/nchs/nvss/fetal_death.htm. Consultado en septiembre 6, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. Pregnancy mortality surveillance system. 2017a. Disponible en: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pmss.html>. Consultado en septiembre 6, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. Severe maternal morbidity in the United States. 2017b. Disponible en: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/severematernalmorbidity.html>. Consultado en septiembre 6, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: opioid painkiller prescribing. 2014. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/opioid-prescribing/index.html>. Consultado en septiembre 6, 2017.
- Chervenak FA, Grünebaum A. Home birth: the obstetrician's ethical response. *Contemp Ob/Gyn* May 8; 2015.
- Chervenak FA, McCullough LB, Brent RL, *et al.* Planned home birth: the professional responsibility response. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1):31.
- Chescheir NC. Enough already! *Obstet Gynecol* 2015;125(1):2.
- Chitty LS. Use of cell-free DNA to screen for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2015;372(17):1666.
- Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, *et al.* Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(1):36.e1.
- Clark SL, Meyers JA, Frye DR, *et al.* A systematic approach to the identification and classification of near-miss events on labor and delivery in a large, national health care system. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(5): 441.
- Creanga AA, Bateman BT, Kuklina EV, *et al.* Racial and ethnic disparities in severe maternal morbidity: a multistate analysis, 2008-2010. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(5):435.e1.
- Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, *et al.* Pregnancy-related mortality in the United States, 2006-2010. *Obstet Gynecol* 2015;125:5.
- Creanga AA, Syverson C, Seed K, *et al.* Pregnancy-related mortality in the United States, 2011-2013. *Obstet Gynecol* 2017;130(2):366.
- D'Alton ME, Friedman AM, Smiley RM, *et al.* National partnership for maternal safety: consensus bundle on venous thromboembolism. *Obstet Gynecol* 2016;128:688-98.
- de Jonge A, Geerts CC, van der Goes BY, *et al.* Perinatal mortality and morbidity up to 28 days after birth among 743,070 low-risk planned home and hospital births: a cohort study based on three merged national perinatal database. *BJOG* 2015;122(5):720.
- Dugoff L. Application of genomic technology in prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012;367(23):2249.
- Espinoza MS, Elovitz MA, Iams JD, *et al.* Predictive accuracy of serial transvaginal cervical lengths and quantitative vaginal fetal fibronectin levels of spontaneous preterm birth among nulliparous women. *JAMA* 2017;317(10):1047.
- Fiedler M, Aaron HJ, Adler L, *et al.* Moving in the wrong direction—health care under the AHCA. *N Engl J Med* 2017;376(25):2405.
- Flyckt R, Kotlyar A, Arian S, *et al.* Deceased donor uterine transplantation. *Fertil Steril* 2017;107(3):e13.
- Flyckt RL, Farrell RM, Perni US, *et al.* Deceased donor uterine transplantation: innovation and adaptation. *Obstet Gynecol* 2016;128(4):837.
- Fox M. A million babies have been born in the U.S. with fertility help. *Health NBC News*, April 28; 2017.
- Frey WH: America reaches its demographic tipping point. 2011. Disponible en: <https://www.brookings.edu/blog/up-front/2011/08/26/america-reaches-its-demographic-tipping-point/>. Consultado en septiembre 6, 2017.
- Greene MF, Ecker JL. Choosing benefits while balancing risks. *N Engl J Med* 2015;373(27):2681.
- Grünebaum A, McCullough LB, Brent RL, *et al.* Perinatal risks of planned home births in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(3):350.
- Grünebaum A, Sapra K, Chervenak F, *et al.* Term neonatal deaths resulting from home births: an increasing trend. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210:557.
- Guttman Institute. Fact sheet: publicly funded family planning services in the United States. 2016a. Disponible en: <https://www.guttman.org/fact-sheet/publicly-funded-family-planning-services-united-states>. Consultado en septiembre 6, 2017.
- Guttman Institute. Fact sheet: unintended pregnancy in the United States. 2016b. Disponible en: <https://www.guttman.org/fact-sheet/unintended-pregnancy-united-states>. Consultado en septiembre 6, 2017.
- Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ, *et al.* Births: final data for 2014. *Natl Vital Stat Rep* 2015;54:1.
- Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ, *et al.* Births: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2012;61(5):1.
- Han B, Compton WM, Blanco C, *et al.* Prescription opioid use, misuse, and use disorders in U.S. adults: 2015 National Survey on Drug Use and Health. *Ann Intern Med* 2017;167(5):293.
- Hehir MP, Ananth CV, Wright JD, *et al.* Severe maternal morbidity and comorbid risk in hospitals performing <1000 deliveries per year. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(2):179.e1.
- Heron M. Deaths: leading causes for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64 (7):1.
- Howell EA, Egorova NN, Balbierz A, *et al.* Site of delivery contribution to black-white severe maternal morbidity disparity. 2016;215(2):143.
- Hoyert DL. Maternal mortality and related concepts. *Vital Health Stat* 2007; 3(33):1.
- Institute for Safe Medication Practices: ISMP survey helps define near miss and close call. Medication Safety Alert, September 24, 2009. Disponible en: <https://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20090924.asp>. Consultado en septiembre 6, 2017.
- Joseph KS, Lisonkova S, Muraca GM, *et al.* Factors underlying the temporal increase in maternal mortality in the United States. 2017; 129 (1):91.
- Khalifeh A, Quist-Nelson J, Berghella V, *et al.* Universal cervical length screening for preterm birth prevention in the United States. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:1500.
- King JC. Maternal mortality in the United States—why is it important and what are we doing about it? *Semin Perinatol* 2012;36(1):14.
- Knight M, Kurinczuk JJ, Tuffnell D, *et al.* The UK obstetric surveillance system for rare disorders of pregnancy. *BJOG* 2005;112:263.
- Knight M, UKOSS. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008;115:453.
- Koonin LM, MacKay AP, Berg CJ, *et al.* Pregnancy-related mortality surveillance—United States, 1987-1990. *MMWR* 1997;46(4):17.
- Kuehn BM. US uterus transplant trials under way. *JAMA* 2017;317(10):1005.
- Lind JN, Interrante JD, Ailes EC, *et al.* Maternal use of opioids during pregnancy and congenital malformations: a systematic review. *Pediatrics* 2017;139(6):e20164131.
- Lockwood CJ. Is federal medical liability reform possible? *Contemp OB/GYN* July 2017.
- MacDorman MF, Declercq E. Trends and characteristics of United States out-of-hospital births 2004-2014: new information on risk status and access to care. *Birth* 2016a;43(2):116.
- MacDorman MF, Declercq E, Cabral H, *et al.* Recent increases in the U.S. maternal mortality rate: disentangling trends from measurement issues. *Obstet Gynecol* 2016b;128(3):447.
- MacDorman MF, Declercq E, Thoma ME, *et al.* Trends in maternal mortality by sociodemographic characteristics and cause of death in 27 states and the District of Columbia. *Obstet Gynecol* 2017;129(5): 811.
- MacDorman MF, Gregory EC. Fetal and perinatal mortality: United States, 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64(8):1.
- Main EK, Cape V, Abreo A, *et al.* Reduction of severe maternal morbidity from hemorrhage using a state perinatal quality collaborative. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(3):298.e1.
- Main EK, Goffman D, Scavone BM, *et al.* National partnership for maternal safety: consensus bundle on obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2015;126(1):155.
- Markus AR, Andrés E, West KD, *et al.* Medicaid covered births, 2008 through 2010, in the context of the implementation of health reform. *Women's Health Issues* 2013;23(5):e273.
- Maron DF. Maternal health care is disappearing in rural America. *Scientific American*, February 15, 2017.
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, *et al.* Births: final data for 2015. *National Vital Statistics Report* 2017;66:1.
- Matthews RJ, MacDorman MF, Thoma ME, *et al.* Infant mortality statistics from the 2013 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64(9):1.
- McCue B, Fagnant R, Townsend A, *et al.* Definitions of obstetric and gynecologic hospitalists. *Obstet Gynecol* 2016;127(2):393.
- Mello MM, Kachalia A, Studdert DM, *et al.* Medical liability—prospects for federal reform. *N Engl J Med* 2017;376(19):1806.
- Moaddab A, Dildy GA, Brown HL, *et al.* Health care disparity and state-specific pregnancy-related mortality in the United States, 2005-2014. *Obstet Gynecol* 2016;128:869.
- Nelson DB, McIntire DD, McDonald J, *et al.* 17-Alpha hydroxyprogesterone caproate did not reduce the rate of recurrent preterm birth in a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:600.e1.

- Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, *et al.* Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;373(26):2582.
- Reddy UM, Davis JM, Ren Z, *et al.* Opioid use in pregnancy, neonatal abstinence syndrome, and childhood outcomes. *Obstet Gynecol* 2017;130(1):10.
- Reddy UM, Page GP, Saade GR, *et al.* Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med* 2012;367(23):2185.
- Rice S. Baylor doctors deliver first baby born in U.S. after uterine transplant. *Dallas Morning News*, December 2, 2017.
- Shields LE, Wiesner S, Klein C, *et al.* Early standardized treatment of critical blood pressure elevations is associated with a reduction in eclampsia and severe maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(4): 415.e1.
- Snowden JM, Tilden EL, Snyder J, *et al.* Planned out-of-hospital birth and birth outcomes. *N Engl J Med* 373:2642.
- Snyder MW, Simmons LE, Kitzman JO, *et al.* Copy-number variation and false positive prenatal aneuploidy screening results. *N Engl J Med* 2015;372(17):1639.
- Souza JP, Cecatti JG, Haddad SM, *et al.* The WHO maternal near-miss approach and the maternal severity index model (MSI): tools for assessing the management of severe maternal morbidity. *PLoS One* 2012;7(8):e44129.
- Squires D, Anderson C. US health care from a global perspective, spending, use of services, prices, and health in 13 countries. *Issue Brief (Commonw Fund)* 2015;15:1.
- Srinivas SK, Small DS, Macheras M, *et al.* Evaluating the impact of the laborist model of obstetric care on maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215: 770.e1.
- Stevenson AJ, Flores-Vazquez IM, Allgeyer RL, *et al.* Effect of removal of Planned Parenthood from the Texas women's health program. *N Engl J Med* 2016;374(9):853.
- Talkowski ME, Ordulu Z, Pillalamarri V, *et al.* Clinical diagnosis by whole-genome sequencing of a prenatal sample. *N Engl J Med* 2012;367(23):2226.
- Tavernise S. Maternal mortality rate in U.S. rises, defying global trend, study finds. *New York Times*, September 21, 2016.
- Testa G, Koon EC, Johannesson L, *et al.* Living donor uterus transplantation: a single center's observations and lessons learned from early setbacks to technical success. *Am J Transplant*, April 22, 2017 [Epub ahead of print].
- Towers Watson. Update of U.S. tort cost trends. Disponible en: tower-swatson.com. Consultado en julio 30, 2017.
- Van der Kooy J, Poeran J, de Graaf JP, *et al.* Planned home compared with planned hospital births in the Netherlands. *Obstet Gynecol* 2011;118(5):1037.
- Voelker R. US preterm births: "D" is for dismal. *JAMA* 2010;303(2):116.
- Wapner RJ, Martin CL, Levy B, *et al.* Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosing. *N Engl J Med* 2012;367(23):2175.
- Wasden S, Perlman J, Chasen S, *et al.* Home birth and risk of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210: S251.
- Wax JR, Lucas FJ, Lamont M, *et al.* Maternal and newborn outcomes in planned home birth vs planned hospital births: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(3):243.
- Yuko E. Weighing the ethics of artificial wombs. *New York Times*, May 8, 2017.

SECCIÓN 2

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA MATERNAS



CAPÍTULO 2

Anatomía materna

PARED ABDOMINAL ANTERIOR	14
ÓRGANOS REPRODUCTORES EXTERNOS	16
ÓRGANOS REPRODUCTORES INTERNOS	23
ESTRUCTURAS INFERIORES DEL TRACTO URINARIO	28
ANATOMÍA PÉLVICA MUSCULOESQUELÉTICA	29

Como el mecanismo del trabajo es esencialmente un proceso de acomodación entre el feto y el canal por el que debe pasar, es evidente que la obstetricia carecía de fundamento científico hasta que la anatomía de la pelvis ósea y de las partes blandas conectadas con ella se entendió claramente.

—J. Whitridge Williams (1903)

PARED ABDOMINAL ANTERIOR

■ Piel, capa subcutánea y fascia

La pared abdominal anterior cubre las vísceras abdominales, se distiende para alojar al útero en expansión y proporciona acceso quirúrgico a los órganos reproductores internos. Por tanto, se requiere un conocimiento exhaustivo de su estructura estratificada para ingresar quirúrgicamente a la cavidad peritoneal.

Las líneas de Langer describen la orientación de las fibras dérmicas dentro de la piel. En la pared abdominal anterior, están dispuestas transversalmente. Como resultado, las incisiones verticales de la piel mantienen una mayor tensión lateral y, en general, desarrollan cicatrices más anchas. Por el contrario, las incisiones transversales bajas, como el Pfannenstiel, siguen las líneas de Langer y brindan mejores resultados estéticos.

La capa subcutánea se puede separar en una capa superficial, predominantemente grasa —la fascia de Camper y una capa membranosa más profunda— la fascia de Scarpa. La fascia de Camper continúa hacia el perineo para proporcionar sustancia grasa al monte de Venus y labios mayores y luego mezclarse con la grasa de la fosa isquioanal. La fascia de Scarpa continúa inferiormente en el periné como la fascia de Colles, descrita en la página 19.

Por debajo de la capa subcutánea se encuentran los músculos de la pared abdominal anterior. Éstos consisten en los músculos rectos abdominales y piramidales los cuales se unen en la línea media. Los músculos oblicuos externos, oblicuos internos y transversos abdominales se extienden a través del resto de la pared. (figura 2-1). Las vainas fibrosas de estos tres últimos músculos forman la fascia aponeurótica primaria de la pared abdominal anterior. Éstas se fusionan en la línea media para formar la línea alba, que normalmente mide de 10 a 15 mm de ancho por debajo del ombligo (Beer, 2009). Una separación anormalmente amplia puede reflejar diástasis del recto o hernia.

Estas tres aponeurosis cubren también los músculos rectos abdominales formando así la vaina de los rectos. La estructura de esta vaina varía por encima y por debajo de una demarcación, denominada línea arqueada o arco de Douglas (véase figura 2-1). Por encima de esta línea, las aponeurosis cubren los vientres de los rectos abdominales en sus caras anterior y posterior. Por debajo de esta línea, todas las aponeurosis se encuentran por delante de los músculos rectos abdominales, y en la parte posterior sólo se encuentran la delgada fascia transversalis y el peritoneo (Loukas, 2008). Esta transición en la composición de la vaina de los rectos abdominales se puede ver mejor en el tercio superior de una incisión abdominal longitudinal, media e infraumbilical.

Los pequeños músculos triangulares piramidales emparejados se originan en la cresta del pubis y se insertan en la línea alba. Estos músculos se encuentran encima de los músculos rectos abdominales pero por debajo de la hoja aponeurótica anterior de los mismos.

■ Riego sanguíneo

Las arterias epigástrica superficial, circunfleja ilíaca superficial y pudenda externa superficial surgen de la femoral justo debajo del arco crural en la región del triángulo femoral (véase figura 2-1).

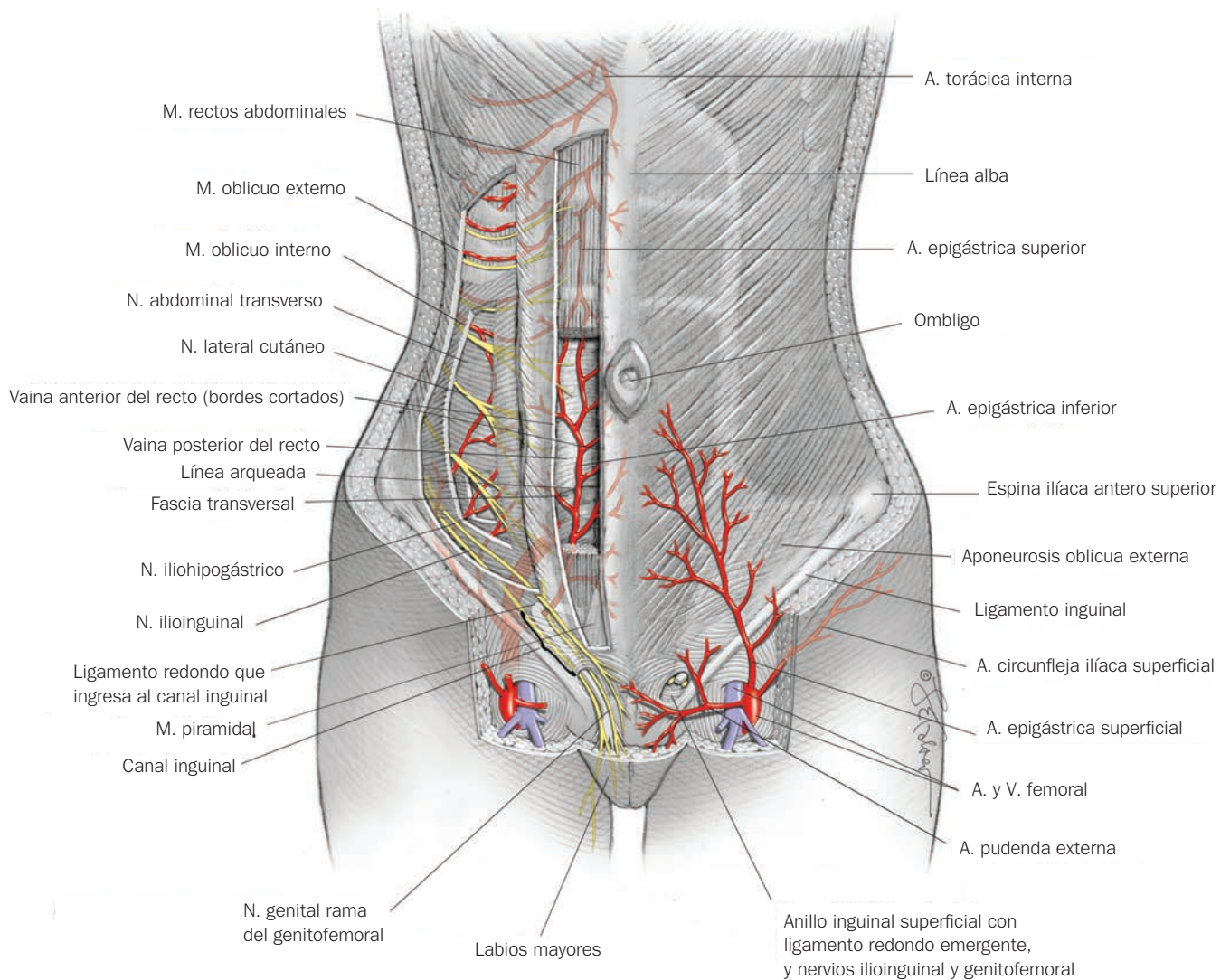


FIGURA 2-1 Anatomía de la pared abdominal anterior. (Modificado con permiso de Corton MM. Anatomy. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. *Williams Gynecology*, 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.)

Estos vasos irrigan la piel y las capas subcutáneas de la pared abdominal anterior y el monte de Venus. De estos tres, los vasos epigástricos superficiales son quirúrgicamente importantes para el obstetra en su curso diagonal desde su origen hacia el ombligo. Con una incisión transversal baja en la piel, estos vasos por lo general se pueden identificar a una profundidad intermedia entre la piel y la vaina del recto anterior. Se encuentran por encima de la fascia Scarpa y a varios centímetros de la línea media. Idealmente, estos vasos se identifican y se ocluyen quirúrgicamente.

Por el contrario, los vasos epigástricos “profundos” inferiores son ramas de los vasos ilíacos externos e irrigan los músculos y fascia de la pared abdominal anterior. Es de importancia quirúrgica conocer que los vasos epigástricos inferiores en un inicio se dirigen lateralmente a los músculos rectos abdominales a los cuales irriga y después transcurren por su cara posterior. Por encima de la línea arqueada, estos vasos se dirigen por vaina posterior de los rectos para transcurrir entre esta vaina y la superficie posterior de estos músculos. Cerca del ombligo, los vasos epigástricos inferiores se anastomosan con las arterias y las venas epigástricas superiores, que son ramas de los vasos mamarios internos. Clínicamente, cuando se utiliza una incisión de Maylard para el parto por cesárea, los vasos epigástricos inferiores pueden lacerarse durante

la sección lateral de los músculos rectos. Preventivamente, la identificación y la oclusión quirúrgica son preferibles. Estos vasos rara vez se pueden romper después de un traumatismo abdominal y crean un hematoma de la vaina del recto (Tolcher, 2010; Wai, 2015).

A cada lado de la pared abdominal anterior inferior, el triángulo de Hesselbach es la región delimitada lateralmente por los vasos epigástricos inferiores, por debajo por el arco crural y medialmente por el borde lateral del músculo recto abdominal. Las hernias que sobresalen a través de la pared abdominal en el triángulo de Hesselbach se denominan hernias inguinales directas. En contraste, las hernias inguinales indirectas lo hacen a través del anillo inguinal profundo, que se encuentra lateral a este triángulo, y luego pueden salir a través del anillo inguinal superficial.

■ Inervación

Toda la pared abdominal anterior está inervada por los nervios intercostales (T_{7-11}), el nervio subcostal (T_{12}) y los nervios iliohipogástrico e ilioinguinal (L_1). De éstos, los nervios intercostales y subcostales son ramas anteriores de los nervios espinales torácicos y se extienden a lo largo de la pared abdominal lateral y luego

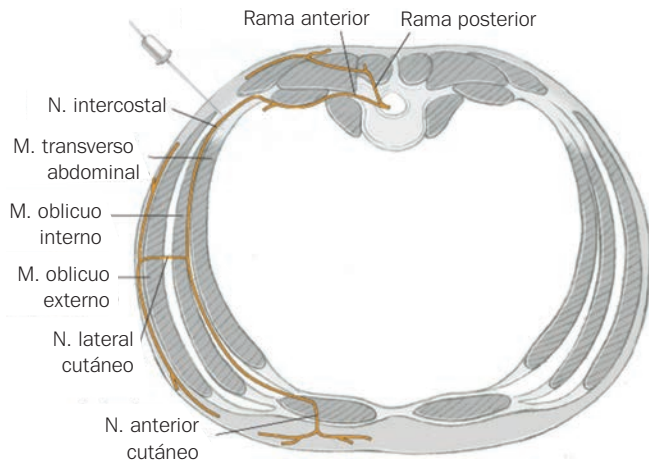


FIGURA 2-2 Los nervios intercostales y subcostales son las ramas anteriores de los nervios espinales. En esta figura, un nervio intercostal se extiende ventralmente entre el músculo transverso del abdomen y los músculos oblicuos internos. Durante este camino, el nervio da lugar a ramas cutáneas laterales y anteriores, que inervan la pared abdominal anterior. Aprovecha la anatomía como se muestra, el bloqueo del TAP (*transversus abdominis plane*): plano transverso del abdomen con la aguja insertada. (Modificado con permiso de Hawkins JL. Anesthesia for the pregnant woman. In: Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. *Cunningham y Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw Hill Education; 2017.)

anterior entre el músculo transverso del abdomen y los músculos oblicuos internos (figura 2-2). Este espacio, denominado plano transverso del abdomen, puede usarse para el bloqueo analgésico poscesárea (capítulo 25, p. 500) (Fusco, 2015; Tawfik, 2017). Otros informan cubierta del recto o bloqueos del nervio ilioinguinal hipogástrico para disminuir el dolor posoperatorio (Mei, 2011; Wolfson, 2012).

Cerca de los bordes laterales del recto abdominal, las ramas anteriores de los nervios intercostales y subcostales perforan la vaina posterior, el músculo recto y luego la vaina anterior para llegar a la piel. Por tanto, estas ramas nerviosas se pueden lesionar durante la realización de una incisión Pfannenstiel durante el paso en el que la vaina del recto anterior superpuesta se separa del músculo recto abdominal.

Por el contrario, los nervios iliohipogástrico e ilioinguinal se originan en la rama anterior del primer nervio espinal lumbar. Emergen de manera lateral al músculo psoas y viajan retroperitonealmente a través del cuadrado lumbar inferior y medialmente hacia la cresta ilíaca. Cerca de esta cresta, ambos nervios perforan el músculo transverso del abdomen y cursan ventro-medialmente. En un sitio de 2 a 3 cm medial a la espina ilíaca anterosuperior, los nervios perforan el músculo oblicuo interno y lo hacen superficial hacia la línea media (Whiteside, 2003). El nervio iliohipogástrico perfora la aponeurosis del oblicuo externo cerca del borde lateral del recto para proporcionar sensibilidad a la piel sobre el área suprapúbica (véase figura 2-1). El nervio ilioinguinal en su trayecto viaja medialmente a través del canal inguinal y sale por el anillo inguinal superficial, que se forma por la división de las fibras de la aponeurosis del músculo oblicuo abdominal externo. Este nervio irriga la piel del monte de Venus, la parte superior de los labios mayores y la porción media superior del muslo.

Los nervios ilioinguinal e iliohipogástrico pueden seccionarse durante una incisión transversa baja o quedar atrapados durante el cierre, especialmente si las incisiones se extienden más allá de

los bordes laterales del músculo recto abdominal (Rahn, 2010). Estos nervios sólo transmiten información sensitiva, y las lesiones provocan la pérdida de sensibilidad dentro de las áreas que inerva. En raras ocasiones, se puede desarrollar dolor crónico (Whiteside, 2005).

El dermatoma de la T₁₀ se localiza aproximadamente al mismo nivel del ombligo. La analgesia a este nivel es adecuada para la labor de parto y parto vaginal. La analgesia regional para el parto por cesárea o para la esterilización puerperal se realiza idealmente a nivel de T₄.

ÓRGANOS REPRODUCTORES EXTERNOS

Vulva

Monte de Venus, labios y clítoris

La región pudenda —comúnmente llamada vulva— incluye todas las estructuras visibles exteriormente desde la sínfisis del pubis hasta el cuerpo perineal. Esto incluye el monte de Venus, los labios mayores y menores, el clítoris, el himen, el vestíbulo, la abertura de la uretra, las glándulas vestibulares mayores o de Bartholin, las glándulas vestibulares menores y las glándulas parauretrales (figura 2-3). La vulva recibe inervación e irrigación de los nervios y vasos pudendos respectivamente (p. 22).

El monte de Venus es un cojín lleno de grasa suprayacente a la sínfisis del pubis. Después de la pubertad, la piel del monte de Venus está cubierta por cabello rizado que forma un escudo triangular, cuya base se corresponde con el borde superior del pubis. En los hombres y algunas mujeres hirsutas, ese escudo no guarda dichos límites y se extiende más allá en la pared abdominal anterior en dirección al ombligo.

Los labios mayores por lo general miden de 7 a 8 cm de largo, de 2 a 3 cm de ancho y de 1 a 1.5 cm de espesor. Continúan directamente en la parte superior del monte de Venus, y los ligamentos redondos se insertan en sus bordes superiores. La superficie externa de los labios mayores está cubierta de vellos, y las glándulas apocrinas, ecrinas y sebáceas son abundantes. Debajo de la piel, una densa capa de tejido conectivo está casi vacía de elementos musculares, pero es rica en fibras elásticas y grasa. Esta masa grasa proporciona volumen a los labios mayores y cuenta con un rico plexo venoso. Durante el embarazo, esta vascularización venosa puede desarrollar varicosidades, especialmente en multíparas, debido al aumento de la presión venosa creada por el agrandamiento del útero. Aparecen como venas tortuosas ingurgitadas o como pequeños racimos parecidos a uvas, pero generalmente son asintomáticos y no requieren tratamiento.

Cada labio menor es un pliegue de tejido delgado que se encuentra medial en cada labio mayor. Los labios menores se extienden hacia arriba, donde cada uno se divide en dos laminillas. De cada lado, las laminillas inferiores se fusionan para formar el frenillo del clítoris, y las laminillas superiores se fusionan para formar el prepucio (véase figura 2-3). Inferiormente, los labios menores se extienden para acercarse a la línea media como crestas bajas de tejido que se unen para formar la horquilla. Las dimensiones de los labios menores varían mucho entre los individuos, con longitudes de 2 a 10 cm y espesor de 1 a 5 cm (Lloyd, 2005).

De forma estructural, los labios menores están compuestos de tejido conectivo con numerosos vasos, fibras elásticas y muy pocas fibras musculares lisas. Están inervados por muchas terminaciones nerviosas que son extremadamente sensibles (Ginger, 2011a; Schober, 2015). El epitelio de los labios menores varía de acuerdo con la localización. El epitelio escamoso estratificado finamente queratinizado cubre la superficie externa de cada labio. En su superficie interna, la porción lateral está cubierta por este mismo epitelio hasta una línea demarcada, denominada línea de Hart.

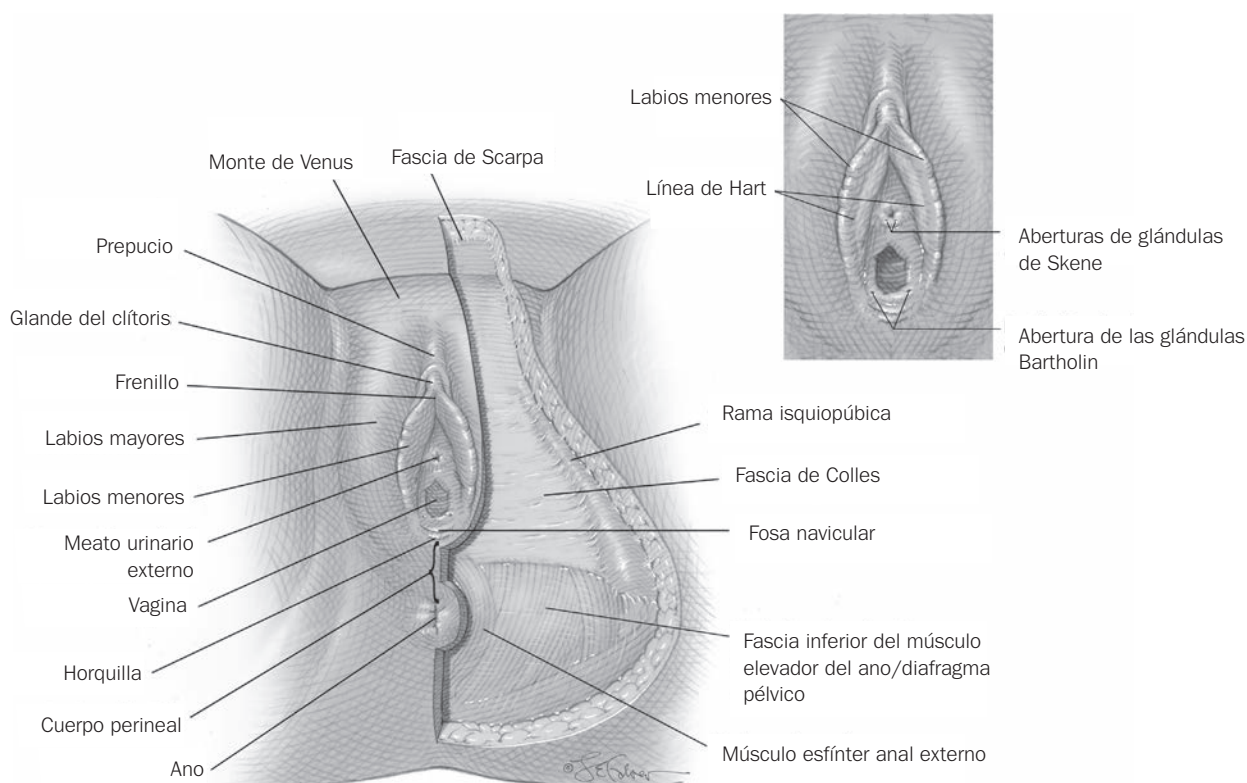


FIGURA 2-3 Estructuras vulvares y capa subcutánea del triángulo perineal anterior. Nótese la continuidad de las fascias de Colles y Scarpa. Recuadro: límites del vestíbulo y orificios de abertura de estructuras glandulares. (Reproducido con permiso de Corton MM. Anatomy. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. (eds.). *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.)

Medial a esta línea, cada labio está cubierto por epitelio escamoso que no es queratinizado. Los labios menores carecen de folículos pilosos, glándulas ecrinas y apocrinas. Sin embargo, las glándulas sebáceas son numerosas (Wilkinson, 2011).

El clítoris es el principal órgano erógeno femenino. Se encuentra debajo del prepucio, por encima del frenillo y la uretra, y se proyecta hacia abajo y hacia adentro, en dirección a la abertura vaginal. El clítoris raramente excede 2 cm de longitud y está compuesto por un glande, un cuerpo y dos pilares (Verkauf, 1992). El glande usualmente mide menos de 0.5 cm de diámetro, está cubierto por epitelio escamoso estratificado y está muy innervado. El cuerpo del clítoris contiene dos cuerpos cavernosos. Extendiéndose desde el cuerpo del clítoris, cada cuerpo cavernoso se separa lateralmente para formar un pilar largo y angosto. Cada pilar se encuentra a lo largo de la superficie inferior de su rama isquiopúbica respectiva y en la profundidad del músculo isquiocavernoso. El suministro de sangre del clítoris proviene de las ramas de la arteria pudenda interna. Específicamente, la arteria profunda del clítoris irriga el cuerpo del mismo, mientras que la arteria dorsal del clítoris irriga el glande y el prepucio.

Vestíbulo

En las mujeres adultas, el vestíbulo es un área en forma de almendra que está limitada a los lados por la línea de Hart, en la línea media por la cara externa del himen, en la parte anterior por el frenillo del clítoris y en la posterior por la horquilla (véase figura 2-3). El vestíbulo suele estar perforado por seis aberturas: la uretra, la vagina, los dos conductos de las glándulas de Bartholin y en ocasiones los dos conductos de las glándulas parauretrales más grandes, las glándulas de Skene. La parte posterior del vestíbulo

entre la horquilla y la abertura vaginal se llama fosa navicular. Por lo general se observa sólo en nulíparas.

Las glándulas bilaterales de Bartholin, también denominadas glándulas vestibulares mayores, miden de 0.5 a 1 cm de diámetro. En su lado respectivo, cada una se encuentra por debajo del bulbo vestibular y en ubicación profunda con respecto al músculo bulbospongioso (antiguo músculo bulbocavernoso). Cada conducto se extiende medialmente desde cada glándula, mide 1.5 a 2 cm de largo, y se abre en ubicación distal del anillo himeneal, uno en la hora 5 y el otro en la hora 7 del reloj en el vestíbulo. Con frecuencia después de un trauma o infección, cualquiera de los conductos puede inflamarse y obstruirse formando un quiste o, en caso de infección, un absceso. Por su parte, las glándulas vestibulares menores son glándulas superficiales revestidas de un epitelio cilíndrico simple secretor de mucina y que se abren a lo largo de la línea de Hart.

Las glándulas parauretrales son una arborización colectiva de glándulas cuyos numerosos conductos pequeños se abren en forma predominante a lo largo de toda la cara inferior de la uretra. Las dos más grandes se llaman glándulas de Skene, y sus conductos por lo general se abren distalmente y cerca del meato uretral. Clínicamente, la inflamación y la obstrucción del conducto de cualquiera de las glándulas parauretrales pueden conducir a la formación de divertículos uretrales. La abertura uretral o el meato está en la línea media del vestíbulo, de 1 a 1.5 cm por detrás del arco púbico, y a una corta distancia por encima de la abertura vaginal.

■ Vagina e himen

En las mujeres adultas, el himen es una membrana de espesor variable que rodea la abertura vaginal más o menos por completo.

Está compuesto principalmente por tejido conectivo elástico y fibras colágenas, y las superficies externa e interna están cubiertas por epitelio escamoso estratificado no queratinizado. La apertura del himen intacto varía en diámetro, desde el del tamaño de la punta de un alfiler hasta el que permite el ingreso de la yema de uno o dos dedos. Como regla, el himen se rasga en varios sitios durante el primer coito. Sin embargo, pueden formarse desgarros idénticos mediante otra penetración, por ejemplo, mediante tampones utilizados durante la menstruación. Los bordes del tejido rasgado pronto se reepitelizan. En mujeres embarazadas, el epitelio himeneal es grueso y rico en glucógeno. Los cambios producidos en el himen por el parto son fácilmente reconocibles. Por ejemplo, con el tiempo, el himen se transforma en varios nódulos de varios tamaños, denominados carúnculas himeneales o mirti-formes.

Próxima al himen, la vagina es un tubo musculomembranoso que se extiende hasta el útero y se interpone longitudinalmente entre la vejiga y el recto (figura 2-4). En la parte anterior, la vagina está separada de la vejiga y la uretra por tejido conjuntivo que forma el tabique vesicovaginal. En su cara posterior, entre la porción inferior de la vagina y el recto, tejidos similares forman juntos el tabique rectovaginal. La cuarta parte superior de la vagina está separado del recto por la bolsa en fondo de saco rectouterino, también llamado Fondo de saco de Douglas.

En condiciones normales, las paredes anterior y posterior de la luz vaginal se encuentran en contacto, con sólo un espacio poco profundo entre sus bordes laterales. La longitud vaginal varía de manera considerable, pero comúnmente, la pared anterior mide

de 6 a 8 cm, mientras que la pared vaginal posterior es de 7 a 10 cm. El extremo superior de la cúpula vaginal está subdividido por el cuello uterino en fórnes anterior, posterior y dos laterales. Clínicamente, los órganos pélvicos internos por lo general se pueden palpar a través de las paredes delgadas de estos fórnes.

El revestimiento vaginal está compuesto por epitelio plano estratificado no queratinizado y una lámina propia subyacente. En las mujeres premenopáusicas, este revestimiento se introduce en numerosas crestas transversales delgadas, conocidas como arrugas, que recubren las paredes vaginales anterior y posterior a lo largo de su longitud. En lo profundo de esto, una capa muscular contiene músculo liso, colágeno y elastina. Debajo de este músculo se encuentra una capa adventicia que consiste en colágeno y elastina (Weber, 1997).

La vagina carece de glándulas. En cambio, es lubricada por un trasudado que se origina en el plexo capilar subepitelial vaginal y cruza el epitelio permeable (Kim, 2011). Debido al aumento de la vascularización durante el embarazo, las secreciones vaginales se incrementan notablemente. En ocasiones, esto puede confundirse con la pérdida de líquido amniótico, y la diferenciación clínica de estos dos se describe en el capítulo 22 (p. 435).

Después del traumatismo epitelial sufrido durante el parto y su cicatrización, fragmentos de epitelio estratificado de vez en cuando se incrustan debajo de la superficie vaginal. Al igual que su tejido nativo, este epitelio oculto continúa arrojando células degeneradas y queratina. Como resultado, pueden formarse quistes de inclusión epidérmica, que están llenos de restos de queratina. Estos quistes suelen aparecer con mucha frecuencia.

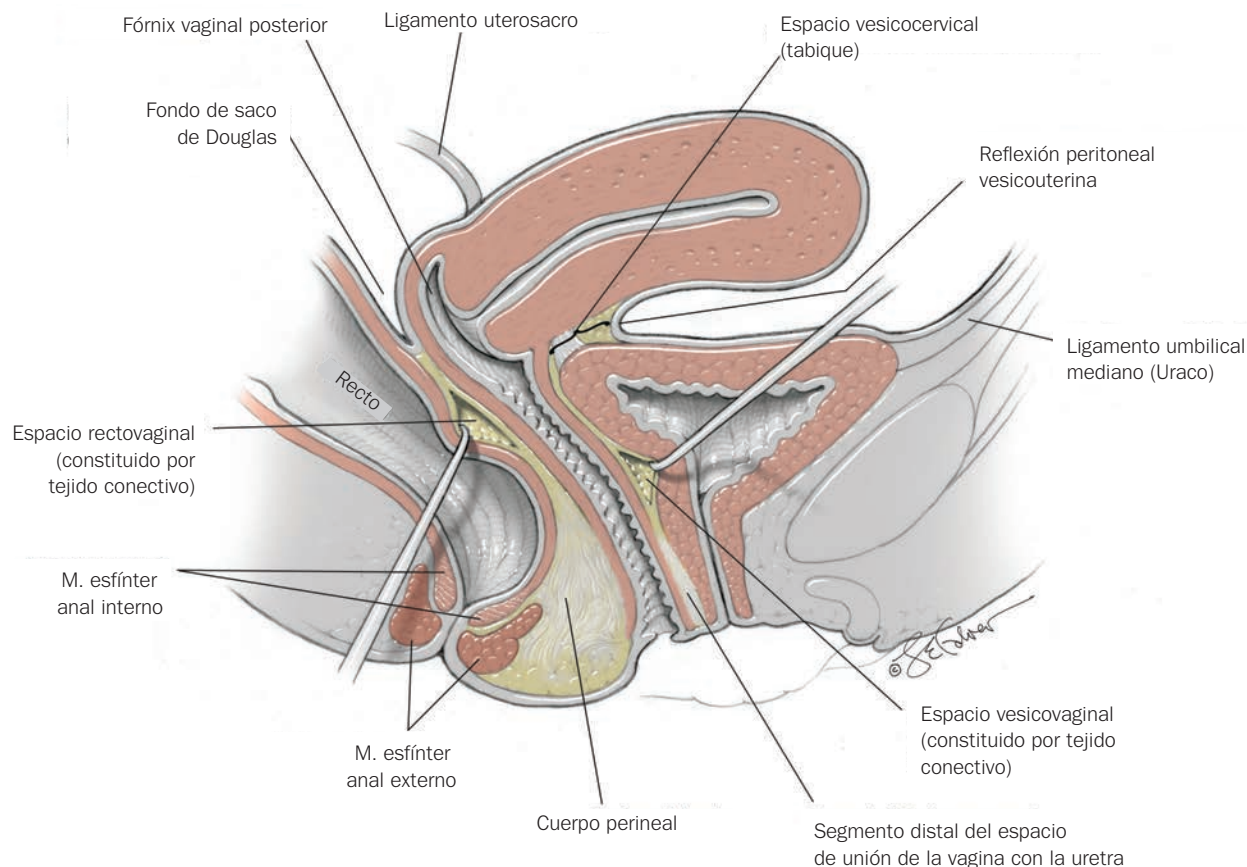


FIGURA 2-4 Vagina y anatomía circundante. (Reproducido con permiso de Corton MM. Anatomy. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, y et. al. (eds.). *Williams Gynecology*. 3a. ed. Nueva York: McGraw-Hill Education; 2016.)

La vagina tiene un suministro vascular abundante. La porción proximal es irrigada por la rama cervical de la arteria uterina y por la arteria vaginal. Esta última puede surgir de forma variable desde la arteria uterina, la arteria vesical inferior o directamente desde la arteria ilíaca interna. La arteria rectal media contribuye a la irrigación de la pared vaginal posterior, mientras que las paredes distales reciben irrigación de la arteria pudenda interna. En cada nivel, los vasos que irrigan cada lado de la vagina se desplazan medialmente a través de la pared vaginal anterior o posterior y forman anastomosis en la línea media.

Un extenso plexo venoso también rodea la vagina y sigue el curso de las arterias. Los linfáticos del tercio inferior, junto con los de la vulva, drenan principalmente hacia los ganglios linfáticos inguinales. Los del tercio medio drenan hacia los ganglios ilíacos internos, y los del tercio superior drenan hacia los ganglios ilíacos externo, interno y común.

■ Perineo

Esta área en forma de rombo entre los muslos tiene límites que reflejan los de la salida pélvica ósea: la sínfisis púbica en la región anterior, ramas isquiopúbicas y tuberosidades isquiáticas en la porción anterolateral, los ligamentos sacrociáticos mayores en el área posterolateral y el cóccix en la porción posterior. Una línea arbitraria que une las tuberosidades isquiáticas divide el perineo en un triángulo anterior, también denominado urogenital, y un triángulo posterior, denominado triángulo anal.

El cuerpo perineal es una masa piramidal fibromuscular que se encuentra en la línea media en la unión entre los triángulos anteriores y posteriores (figura 2-5). También llamado tendón central del perineo, el cuerpo perineal mide ecográficamente 8 mm de alto y 14 mm de ancho y grueso (Santoro, 2016). Sirve como unión para varias estructuras y proporciona un soporte perineal significativo (Shafik, 2007). Superficialmente, los músculos bulboesponjoso superficial transverso del periné y esfínter anal externo convergen en el cuerpo perineal. Contribuyen a él más profundamente, la membrana perineal, porciones del músculo pubocoxígeo y el esfínter anal interno (Larson, 2010). El cuerpo perineal es incindido cuando

se practica una episiotomía y se desgarran en las laceraciones de segundo, tercer y cuarto grados.

Espacio superficial del triángulo anterior

Este triángulo está delimitado en su porción anterior por la rama superior del pubis, a los laterales por las tuberosidades isquiáticas y en la parte posterior por el musculo transverso superficial del periné. Es dividido por la membrana perineal en un plano superficial y un plano profundo. Esta porción membranosa es una lámina fibrosa densa que anteriormente se conocía como la fascia inferior del diafragma urogenital. La membrana perineal se adhiere lateralmente a las ramas isquiopúbicas, medialmente al tercio distal de la uretra y la vagina, por su parte posterior al cuerpo perineal y por su parte anterior al ligamento arqueado del pubis (véase figura 2-5).

El plano superficial del triángulo anterior está delimitado profundamente por la membrana perineal y superficialmente por la fascia de Colles. Como se señaló con anterioridad, la fascia de Colles es la continuación de la fascia de Scarpa en el perineo. En el mismo, la fascia de Colles se adhiere de forma segura lateralmente a la rama pubiana y la fascia lata del muslo, inferiormente al músculo perineal transverso superficial y al borde inferior de la membrana perineal, y medialmente a la uretra, el clítoris y la vagina. Entonces, el espacio superficial del triángulo anterior es un compartimiento relativamente cerrado.

Este plano superficial contiene varias estructuras importantes, que incluyen las glándulas de Bartholin, los bulbos vestibulares, el cuerpo y los pilares del clítoris, ramas de algunos vasos, el nervio pudendo, y los músculos perineales isquiocavernoso, bulboesponjoso y transverso superficial del periné. De estos músculos, el isquiocavernoso se adhiere en su lado respectivo a la cara medial de la tuberosidad isquiática en su parte inferior y la rama isquiopúbica a los lados. En la parte anterior, cada uno se adhiere a los pilares del clítoris y puede ayudar a mantener la erección clitoriana por compresión de sus pilares y obstruir el drenaje venoso. Los músculos bulboesponjosos bilaterales se superponen a los bulbos vestibulares y las glándulas de Bartholin. Se adhieren en la parte anterior al cuerpo del clítoris y en su parte posterior al cuerpo

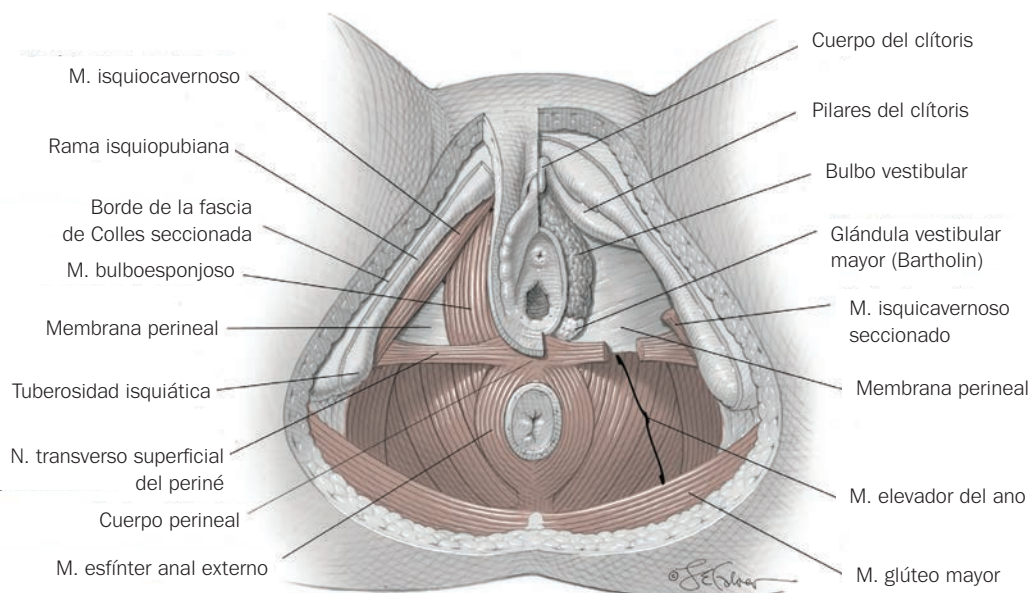


FIGURA 2-5 Espacio superficial del triángulo perineal anterior y triángulo perineal posterior. Las estructuras en el lado izquierdo de la imagen se pueden observar después de remover la fascia de Colles. Las estructuras en el lado derecho se observan después de retirar los músculos superficiales del triángulo anterior. (Modificado con permiso de Corton MM. Anatomy. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.)

perineal. Los músculos estrechan la luz vaginal y ayudan a liberar las secreciones de las glándulas de Bartholin. También pueden contribuir a la erección del clitoris al comprimir la vena dorsal profunda de ese órgano. Los músculos bulboesponjosos e isquiocavernosos a su vez también llevan el clitoris hacia abajo. Por último, los músculos transversos superficiales del periné son bandas angostas que se unen lateralmente a las tuberosidades isquiáticas y medialmente al cuerpo perineal. Pueden estar atenuados o incluso ausentes, pero cuando están presentes, contribuyen a formar parte de la estructura del cuerpo perineal (Corton, 2016).

Los bulbos vestibulares son agregaciones de venas en forma de almendra que se encuentran debajo del músculo bulboesponjoso a ambos lados del vestíbulo. Miden de 3 a 4 cm de largo, de 1 a 2 cm de ancho y de 0.5 a 1 cm de grosor. Los bulbos terminan en la parte inferior cerca de la mitad de la abertura vaginal y se extienden ascendiendo hacia el clitoris. Sus extensiones anteriores se fusionan en la línea media, debajo del cuerpo del clitoris. Durante el parto, las venas en los bulbos vestibulares pueden lacerarse o incluso romperse para crear un hematoma vulvar atrapado dentro del espacio superficial del triángulo anterior (figura 41-11, p. 765).

Espacio profundo del triángulo anterior

Este espacio se encuentra en ubicación profunda en relación con la membrana perineal y se extiende hacia la pelvis (Mirilas, 2004). A diferencia de la zona perineal superficial, que es un compartimiento cerrado, el espacio profundo se continúa en su porción superior con la cavidad pélvica (Corton, 2005). Contiene porciones de la uretra y la vagina, ramas de la arteria pudenda interna y los músculos que conforman el complejo estriado del esfínter urogenital (figura 2-6).

Uretra. La uretra femenina mide de 3 a 4 cm y se origina dentro del triángulo de la vejiga (p. 28). Los dos tercios distales de la uretra están fusionados con la pared vaginal anterior. El revestimiento epitelial de la uretra cambia desde el epitelio de transición proximal al epitelio escamoso estratificado no queratinizado de localización distal. Las paredes de la uretra están constituidas por dos capas de músculo liso, una longitudinal interna y una circular externa. Al mismo tiempo estas paredes musculares lisas, están rodeadas por una capa circular de músculo esquelético denominada *esfínter uretral* o *rabdoesfínter* (véase figura 2-6). Aproximadamente al mismo nivel en que se encuentra la unión del tercio medio con el tercio externo de la uretra, y justo hacia la parte superior y en la profundidad de la membrana perineal, se encuentran dos estructuras musculares esqueléticas denominados esfínter uretrovaginal y el músculo compresor de la uretra. Conjuntamente con el esfínter de la uretra, constituyen el *complejo estriado del esfínter urogenital*. Éste proporciona un tono muscular constante y la contracción refleja de emergencia para evitar la incontinencia urinaria.

Es su porción distal con respecto al nivel de la membrana perineal, las paredes de la uretra están constituidas por tejido fibroso, esta porción se comporta como una boquilla que controla la dirección del flujo de orina. Aquí, la uretra tiene una capa submucosa prominente que está revestida por epitelio escamoso estratificado sensible a las hormonas. Dentro de la capa submucosa en la superficie dorsal (vaginal) de la uretra se encuentran las glándulas parauretrales, descritas con anterioridad (p. 17).

La uretra recibe irrigación de las ramas de las arterias vesical inferior, vaginal o de la arteria pudenda interna. Aunque todavía es controvertido, se cree que el nervio pudendo inerva la parte más distal del complejo estriado del esfínter urogenital. Las ramas

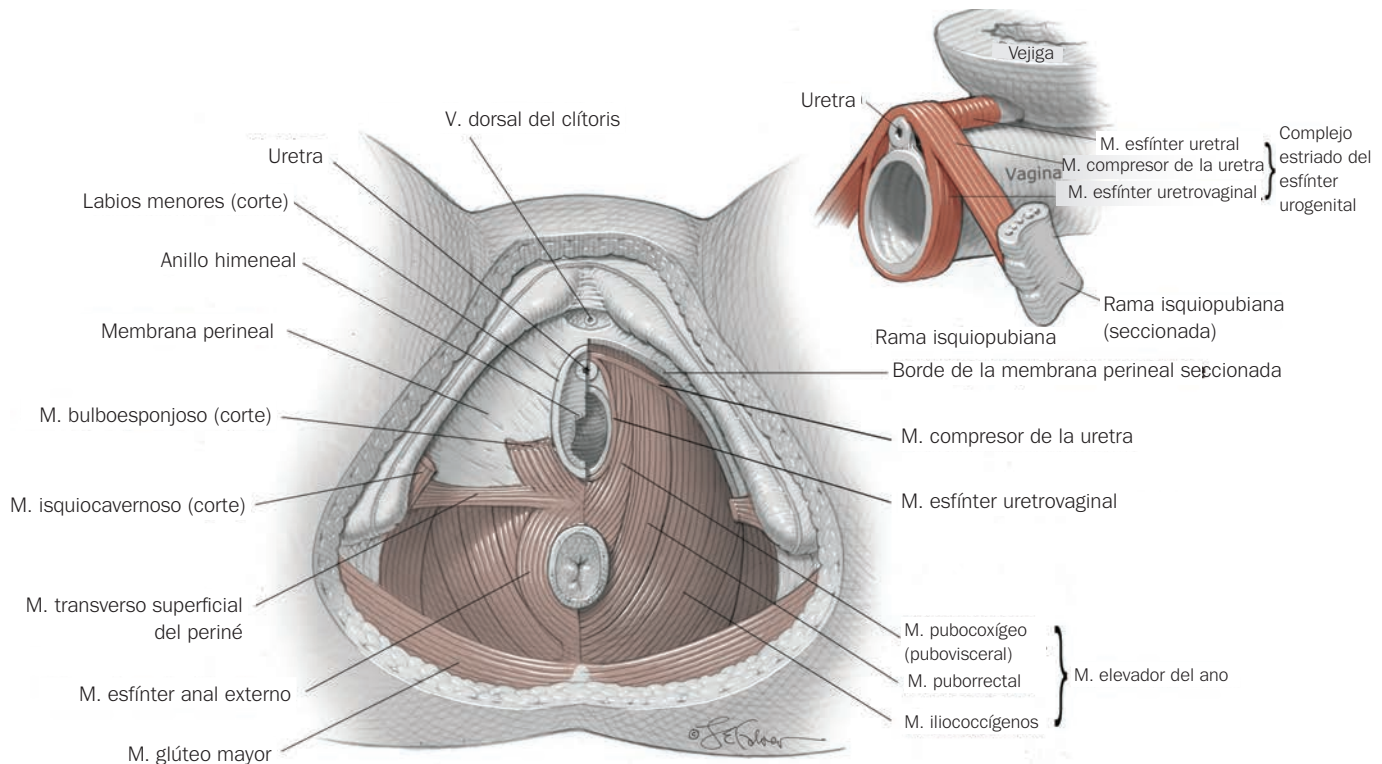


FIGURA 2-6 Espacio profundo del triángulo anterior del perineo. Las estructuras en el lado derecho de la imagen se pueden ver después de retirar la membrana perineal. También se muestran las estructuras musculares que se insertan en el cuerpo perineal: bulboesponjoso, transverso superficial del periné, esfínter anal externo y músculos puboperineales, así como la membrana perineal. (Reproducido con permiso de Corton MM. Anatomy. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. (eds.). *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.)

eferentes somáticas de S₂-S₄ que cursan a lo largo del plexo hipogástrico inferior inervan de manera variable el esfínter uretral

Diafragma pélvico

Localizado en lo profundo de los triángulos anterior y posterior, este amplio cabestrillo muscular proporciona un apoyo sustancial a las vísceras pélvicas. El diafragma pélvico está compuesto por el elevador del ano y los músculos coccígeos. El elevador del ano, a su vez, contiene los músculos pubococcígeo, puborrectal e iliococcígeo. El músculo pubococcígeo también se denomina músculo pubovisceral y se subdivide en función de los puntos de inserción. Éstos incluyen respectivamente los músculos pubovaginales, puboperineales y puboanales, que se insertan en la vagina, el cuerpo perineal y el ano. (Kearney, 2004).

El parto vaginal trae aparejado el riesgo significativo de lesionar directamente el músculo elevador del ano o su inervación (DeLancey, 2003; Weidner, 2006). La evidencia apoya que la avulsión del elevador del ano puede predisponer a las mujeres a un mayor riesgo de prolapso de órganos pélvicos (Dietz, 2008; Schwertner-Tiepelmann, 2012). Por esta razón, actualmente se hacen esfuerzos para minimizar la aparición de este tipo de lesiones.

Triángulo posterior

Este triángulo contiene las fosas isquioanales, el conducto anal y el complejo del esfínter anal, que consiste en el esfínter anal interno y externo y el músculo puborrectal. Las ramas del nervio pudendo y los vasos pudendos internos también se encuentran dentro de este triángulo.

Fosa isquioanal. También conocidas como fosas isquiorrectales, estos dos espacios en forma de cuña llenos de grasa se encuentran a ambos lados del conducto anal y comprenden la mayor parte del triángulo posterior (figura 2-7). Cada fosa tiene la piel como su base superficial, mientras que su ápice profundo está formado por la unión de los músculos elevadores del ano y obturador interno. Otros bordes incluyen: lateralmente, la fascia del músculo obturador interno y la tuberosidad isquiática; inferomedial, el conducto anal y el complejo estriado del esfínter urogenital; superomedial,

la fascia inferior del músculo elevador del ano inclinado hacia abajo; detrás, el músculo glúteo mayor y el ligamento sacrotuberoso; y anteriormente, el borde inferior del triángulo anterior.

La grasa que se encuentra dentro de cada fosa proporciona apoyo a los órganos circundantes, pero permite la distensión rectal durante la defecación y el estiramiento vaginal durante el parto. Clínicamente, la lesión de los vasos en el triángulo posterior puede provocar la formación de hematomas en la fosa isquioanal y la posibilidad de una gran acumulación en estos espacios fácilmente distensibles. Además, las dos fosas se comunican por la parte dorsal, detrás del conducto anal. Esto logra ser especialmente importante porque la infección de la episiotomía o de un hematoma puede extenderse de una fosa a la otra.

Conducto anal. Es la continuación distal del recto y comienza a nivel de la unión rectal del elevador del ano y terminando en la piel anal. A lo largo de esta longitud de 4 a 5 cm, la mucosa consiste en epitelio columnar en la porción superior. Sin embargo, en la línea anorrectal, también llamada línea dentada, comienza el epitelio escamoso estratificado simple y continúa hasta el borde anal. Al borde, los anexos cutáneos y de queratina se unen al epitelio escamoso.

El canal anal tiene varias capas de tejido (véase figura 2-7). Las capas internas incluyen la mucosa anal, el esfínter anal interno y un espacio interesfinteriano que contiene la continuación de la capa del músculo liso longitudinal del recto. Una capa externa contiene en su porción proximal al músculo puborrectal y al esfínter anal externo en su porción distal.

Dentro del canal anal, tres plexos arteriovenosos submucosos altamente vascularizados, denominados almohadillas anales, ayudan al cierre completo del canal y a la continencia fecal cuando están en aposición. El aumento del tamaño uterino, el esfuerzo excesivo y la deposición dura crean una mayor presión que al final conduce a la degeneración y la posterior laxitud de la base de tejido conectivo de apoyo del cojín. Estos cojines luego sobresalen hacia adentro y hacia abajo a través del canal anal. Esto conduce a una congestión venosa dentro de los cojines que se denominan hemorroides. La estasis venosa produce inflamación, erosión del epitelio del cojín y luego hemorragia.

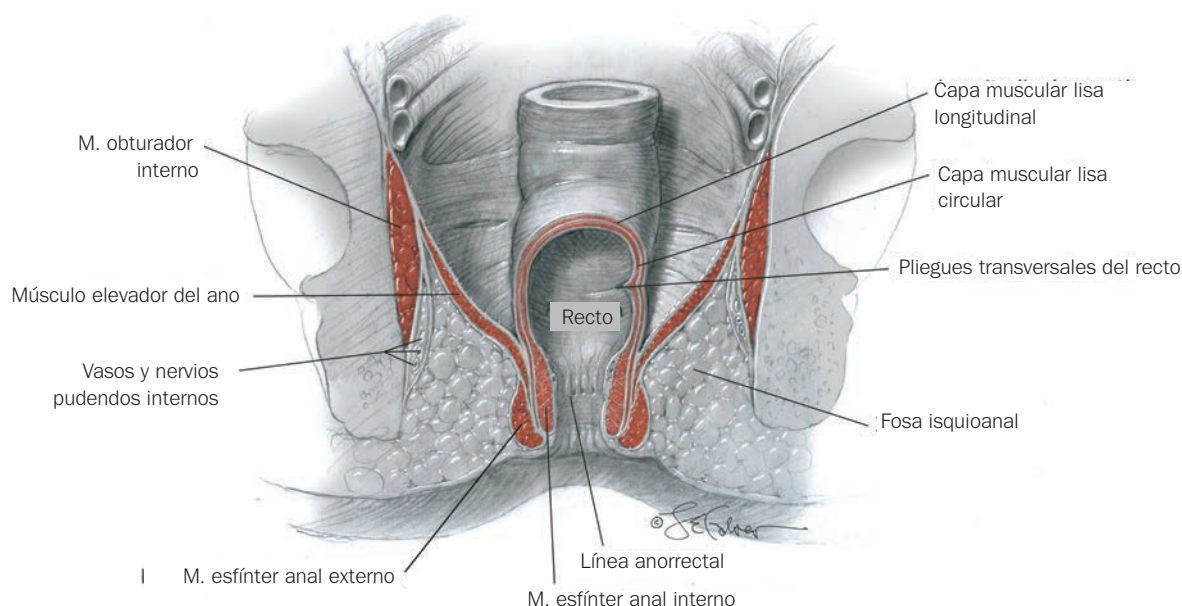


FIGURA 2-7 Canal anal y fosa isquioanal. (Reproducido con permiso de Corton MM. Anatomy. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. (eds.). *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.)

Las hemorroides externas son aquellas que surgen distales a la línea anorrectal. Están cubiertas por epitelio escamoso estratificado y reciben inervación sensorial del nervio rectal inferior. En consecuencia, el dolor y una masa palpable son quejas típicas. Después de la resolución, una etiqueta hemorroidal puede permanecer y está compuesta de piel anal redundante y tejido fibrótico. Por el contrario, las hemorroides internas son aquellas que se forman por encima de la línea anorrectal y están cubiertas por una mucosa anorrectal insensible. Éstos consiguen prolapsar o sangrar, pero rara vez se vuelven dolorosos a menos que experimenten trombosis o necrosis.

Complejo del esfínter anal. Dos esfínteres rodean el canal anal para proporcionar continencia fecal —los esfínteres anales externo e interno—. Ambos se encuentran cerca de la vagina y pueden lacerarse durante el parto vaginal. El esfínter anal interno (IAS, *internal anal sphincter*) es una continuación distal de la capa del músculo liso circular rectal. Recibe fibras predominantemente parasimpáticas, que pasan a través de los nervios aspláncicos pélvicos. A lo largo de su longitud, este esfínter es irrigado por las arterias rectales superior, media e inferior. El IAS contribuye con la mayor parte de la presión de reposo del canal anal para la continencia fecal y se relaja antes de la defecación. El IAS mide de 3 a 4 cm de longitud, y en su margen distal, se superpone al esfínter externo de 1 a 2 cm (DeLancey, 1997). El sitio distante en el que termina esta superposición, llamado surco interesfinteriano, es palpable en el examen digital.

Por el contrario, el esfínter anal externo (EAS, *external anal sphincter*) es un anillo muscular estriado que se une anteriormente al cuerpo perineal y posteriormente se conecta al cóccix a través del ligamento anococcígeo. El EAS mantiene una contracción de reposo constante para ayudar a la continencia, proporciona presión de compresión adicional cuando la continencia está amenazada y, sin embargo, se relaja para la defecación. El esfínter exter-

no recibe suministro de sangre de la arteria rectal inferior, que es una rama de la arteria pudenda interna. Las fibras motoras somáticas de la rama rectal inferior del nervio pudendo contribuyen a la inervación. Clínicamente, el IAS y EAS pueden estar involucrados en laceraciones de tercer y cuarto grados durante el parto vaginal, el afrontamiento de estos anillos es esencial para la reparación de defectos (capítulo 27, p. 532).

Nervio pudendo

Éste se forma a partir de la rama anterior de los nervios espinales S₂₋₄. Se extiende entre los músculos piriforme y coccígeo y sale por el agujero ciático mayor en un lugar posterior al ligamento sacroespinoso y justo medial a la espina isquiática (Barber, 2002; Maldonado, 2015). Por tanto, cuando se inyecta anestesia local para un bloqueo del nervio pudendo isquiático, la columna vertebral sirve como punto de referencia identificable (capítulo 25, p. 489). El nervio pudendo discurre por debajo del ligamento sacroespinoso y por encima del ligamento sacrotuberoso a medida que vuelve a entrar en el foramen ciático menor para avanzar a lo largo del músculo obturador interno. Encima de este músculo, el nervio se encuentra dentro del canal pudendo, también conocido como canal de Alcock, que se forma por la división de la fascia de inversión del obturador interno (Shafik, 1999). En general, el nervio pudendo está relativamente fijo, ya que va detrás del ligamento sacroespinoso y dentro del canal pudendo. En consecuencia, puede estar en riesgo de lesión por estiramiento durante el desplazamiento hacia abajo del piso pélvico durante el parto (Lien, 2005).

El nervio pudendo deja este canal para entrar en el periné y se divide en tres ramas terminales (figura 2-8). El primero de ellos, el nervio dorsal del clítoris, discurre entre el músculo isquiocavernoso y la membrana perineal para irrigar el glande del clítoris (Ginger, 2011b). En segundo lugar, el nervio perineal es superficial a la membrana perineal (Montoya, 2011). Se divide en ramas labia-

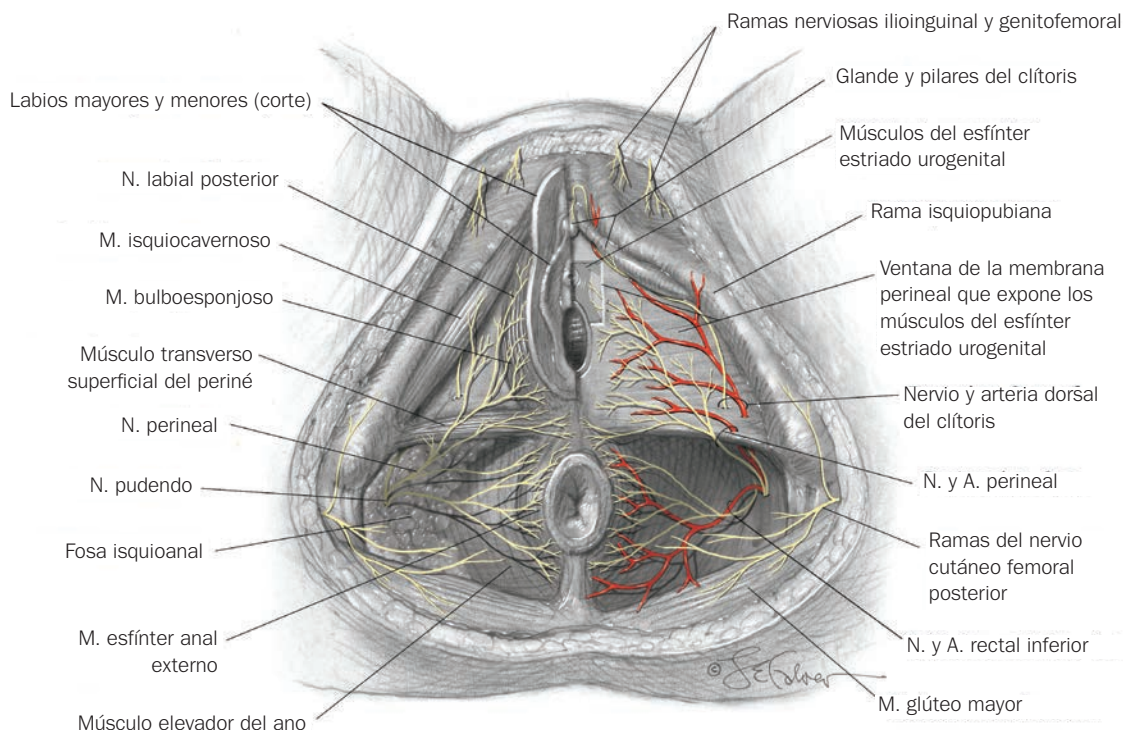


FIGURA 2-8 Nervio y vasos pudendos. (Reproducido con permiso de Corton MM. Anatomy. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. (eds.). *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.)

les posteriores y musculares, que sirven respectivamente para la piel labial y los músculos del triángulo perineal anterior. Por último, la rama rectal inferior pasa por la fosa isquioanal para irrigar el esfínter anal externo, la mucosa anal y la piel perianal (Mahakkanukrauh, 2005). El principal suministro de sangre al perineo es a través de la arteria pudenda interna, y sus ramas reflejan las divisiones del nervio pudendo.

ÓRGANOS REPRODUCTORES INTERNOS

■ Útero

El útero no grávido se encuentra en la cavidad pélvica entre la pared posterior de la vejiga y la pared anterior del recto. Casi toda la pared posterior del útero está cubierta por serosa, es decir, peritoneo visceral (figura 2-9). La porción inferior de este peritoneo forma el límite anterior del fondo del saco rectouterino, o de Douglas. Sólo la porción superior de la pared uterina anterior está cubierta por peritoneo visceral. En el borde caudal de esta porción, el peritoneo se refleja hacia adelante en la cúpula de la vejiga para crear el fondo de saco vesicouterino. Como resultado, la porción inferior de la pared uterina anterior se separa de la pared posterior de la vejiga únicamente por una capa suelta de tejido conectivo bien definida —el espacio vesicouterino—. Clínicamente, durante el parto por cesárea, el peritoneo del fondo de saco vesicouterino se corta de manera brusca y se ingresa al espacio vesicouterino. La disección caudal dentro de este espacio eleva la vejiga con seguridad fuera del segmento uterino inferior para la histerotomía y la extracción fetal (capítulo 30, p. 573).

El útero tiene forma de pera y consta de dos partes principales pero desiguales. La porción superior y más grande es el cuerpo o corpus, mientras que el cuello uterino más bajo e inferior se proyecta hacia la vagina. El istmo es el sitio de unión de estos dos. Tiene un significado obstétrico especial porque forma el segmento

uterino inferior durante el embarazo. En cada margen superolateral del cuerpo hay un cuerno uterino, del que emerge una trompa de Falopio. Esta área también contiene los orígenes de los ligamentos redondos y uteroováricos. Entre los puntos de inserción de ambas trompas de Falopio se encuentra el segmento convexo superior del útero denominado fondo.

La mayor parte del cuerpo uterino, pero no del cuello uterino, es muscular. Las superficies internas de las paredes anterior y posterior yacen casi en contacto, y la cavidad entre estas paredes forma una simple hendidura. El útero nuligrávido mide de 6 a 8 cm de longitud en comparación con las múltiparas de 9 a 10 cm. El útero tiene un promedio de 60 g y generalmente pesa más en las mujeres con partos múltiples (Langlois, 1970; Sheikhzadi, 2010).

El embarazo estimula el notable crecimiento uterino debido a la hipertrofia de la fibra muscular. El fondo uterino, una convexidad previamente aplanada entre las inserciones tubáricas, ahora adquiere forma de cúpula. Además, los ligamentos redondos parecen insertarse en la unión de los tercios medio y superior del órgano. Las trompas de Falopio se alargan, pero los ovarios aparecen visiblemente sin cambios.

Cérvix

Esta porción del útero es cilíndrico y tiene pequeñas aberturas en cada extremo —los orificios cervicales internos y externos—. El canal endocervical pasa por el cuello uterino y conecta estos orificios. El cuello uterino se divide en partes superior e inferior por la unión de la vagina a su superficie exterior. La porción superior —de la parte supravaginal— comienza en el orificio interno, que corresponde al nivel en el que el peritoneo se refleja en la vejiga (figura 2-10). La porción cervical inferior sobresale en la vagina como la parte vaginal.

Antes del parto, el orificio cervical externo es una abertura pequeña, regular y ovalada. Después del trabajo de parto, en especial el parto vaginal, el orificio se convierte en una hendidura transversal que se divide de manera que existen los denominados

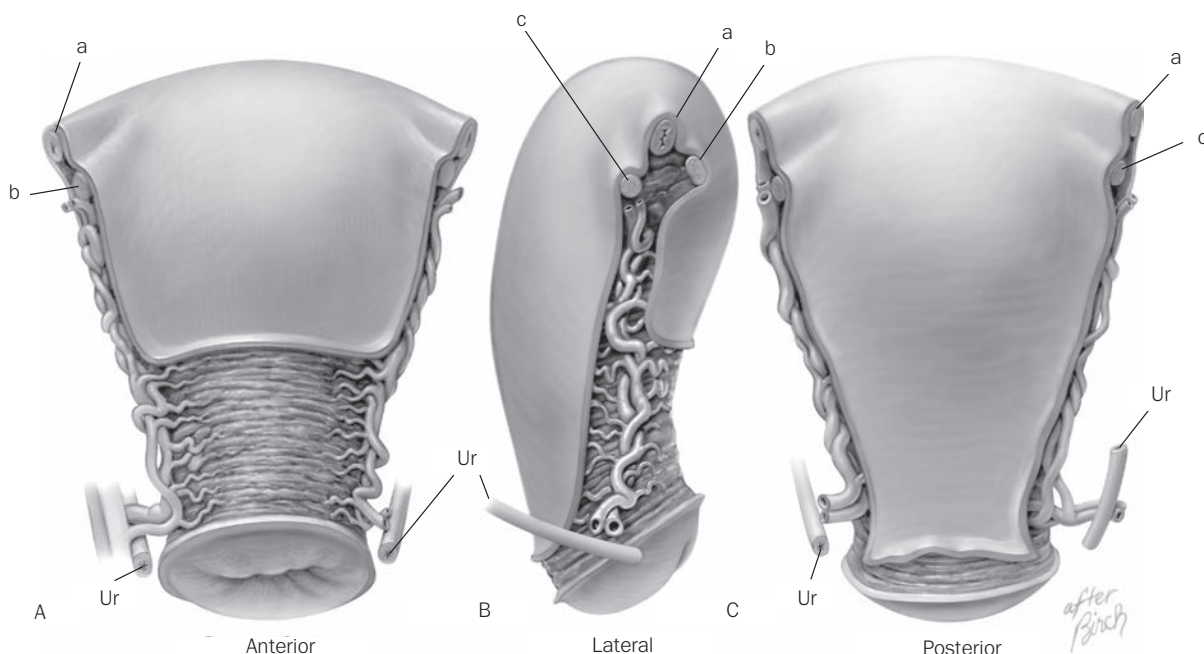


FIGURA 2-9 Vistas anterior (A), lateral derecha (B) y posterior (C) del útero de una mujer adulta. a = oviducto; b = ligamento redondo; c = ligamento ovárico; Ur = uréter.

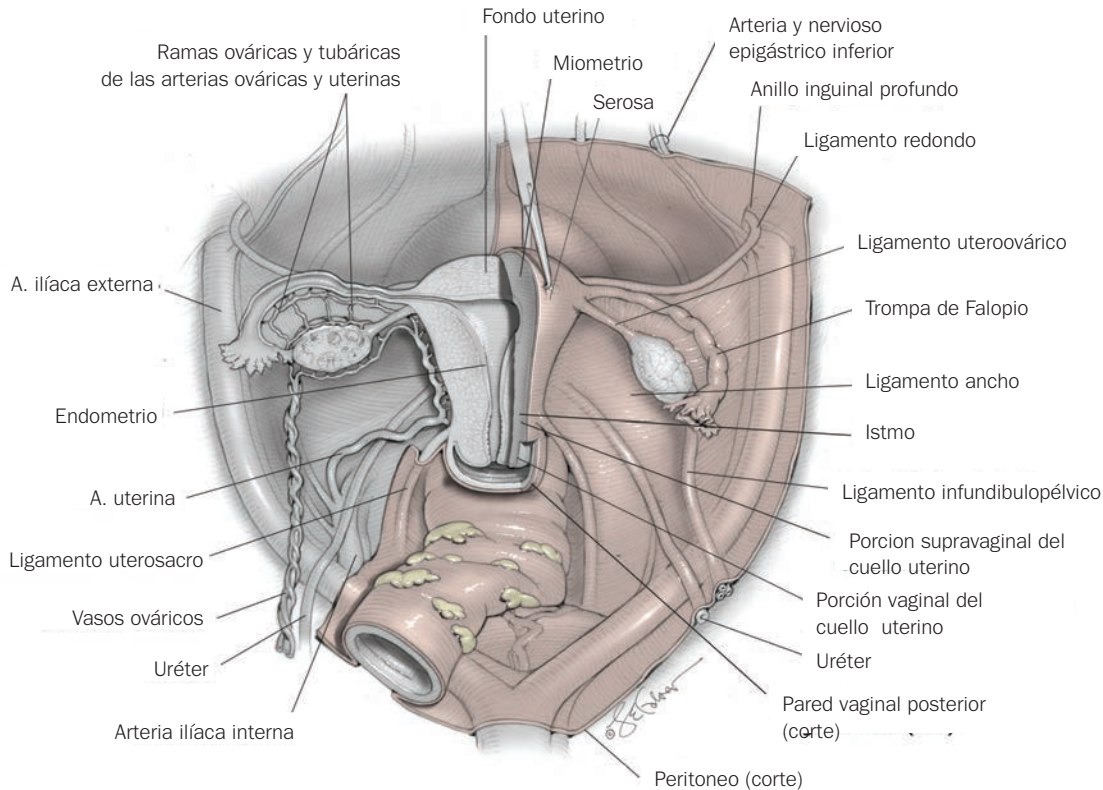


FIGURA 2-10 Útero, anexos y anatomía asociada. (Reproducido con permiso de Corton MM. Anatomy. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. (eds.). *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.)

labios cervicales anterior y posterior. Si se rasga profundamente durante el trabajo de parto o el parto, el cuello uterino puede cicatrizar de manera que parezca irregular, nodular o estrellado (figura 36-1, p. 653).

La superficie cervical que rodea radialmente el orificio externo denominado ectocérvis está bordeada predominantemente por epitelio plano estratificado no queratinizado. Por el contrario, el canal endocervical está cubierto por una sola capa de epitelio columnar secretor de mucina, que crea inflorescencias profundas o "glándulas". Comúnmente durante el embarazo, el epitelio endocervical se mueve hacia afuera del ectocérvis en un proceso fisiológico denominado eversión (capítulo 4, p. 51).

El estroma cervical está compuesto principalmente de colágeno, elastina y proteoglicanos, pero muy poco músculo liso. Como se describe en el capítulo 21 (p. 409), los cambios en la cantidad, composición y orientación de estos componentes conducen a la maduración cervical antes del inicio del parto. Al principio del embarazo, el aumento de la vascularización dentro del estroma cervical debajo del epitelio crea un tinte azul ectocervical que es característico del signo de Chadwick. El edema cervical conduce al signo de ablandamiento-Goodell, mientras que el ablandamiento del istmo es signo de Hegar.

Miometrio y endometrio

La mayor parte del útero está compuesto por el miometrio, que contiene grupos de músculos lisos unidos por tejido conjuntivo con muchas fibras elásticas. Las fibras miometriales entrelazadas rodean los vasos miometriales y se contraen para comprimirlas. Esta anatomía permite la hemostasia en el sitio placentario durante la tercera etapa del parto.

La cantidad de fibras musculares miometriales varía según la ubicación (Schwalm, 1966). Los niveles disminuyen progresiva y caudalmente, de modo que, en el cuello uterino, el músculo constituye sólo 10% de la masa de tejido. La pared interna del cuerpo uterino tiene relativamente más músculo que sus capas externas. Y, en las paredes anterior y posterior, el contenido muscular es mayor que en las paredes laterales. Durante el embarazo, el miometrio superior sufre hipertrofia marcada, pero el contenido muscular cervical no sufre cambios.

La cavidad uterina la recubre el endometrio, que está compuesto por un epitelio recurrente, glándulas invaginadas y un estroma vascular de soporte. Como se discute en capítulo 5 (p. 83), el endometrio varía mucho a lo largo del ciclo menstrual. Este estrato se divide en una capa funcional, que se desprende con la menstruación, y una capa basal, que sirve para regenerar la capa funcional después de cada periodo menstrual. Durante el embarazo, el endometrio se denomina decidua y sufre alteraciones dramáticas impulsadas por hormonas.

Ligamentos

Varios ligamentos se extienden desde la superficie uterina hacia las paredes de la pelvis e incluyen los ligamentos redondo, ancho, cardinal y uterosacro (figuras 2-10 y 2-11). A pesar de su denominación, los ligamentos redondos y anchos no proporcionan un soporte uterino sustancial, que contrasta con los ligamentos cardinales y uterosacros.

El ligamento redondo se inicia por debajo y delante del origen de las trompas de Falopio. Clínicamente, esta orientación puede ayudar a la identificación de las trompas de Falopio durante la esterilización puerperal. Esto es importante si las adherencias pél-

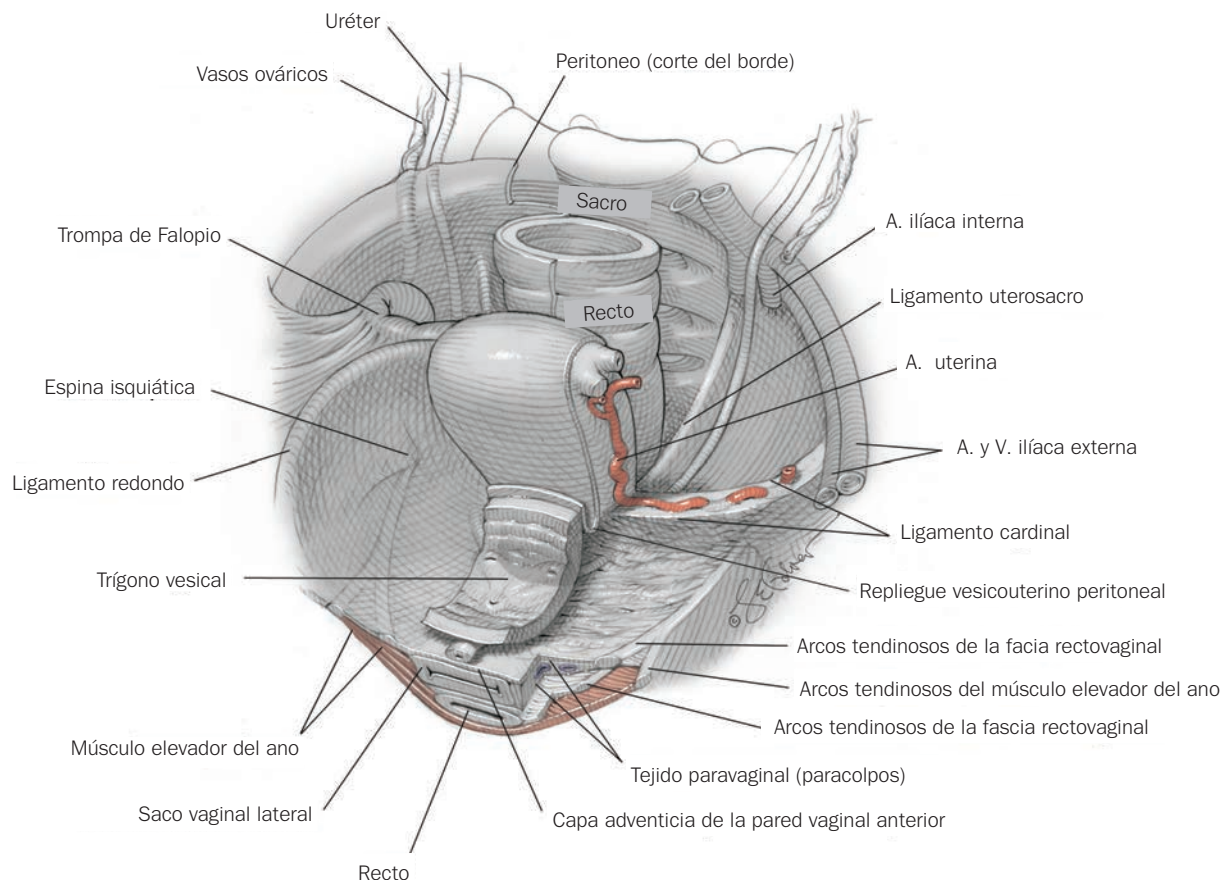


FIGURA 2-11 Vísceras pélvicas y su soporte de tejido conectivo. (Reproducido con permiso de Corton MM. Anatomy. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. (eds.). *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.)

Las ligaduras limitan la movilidad de las trompas y, por tanto, dificultan la visualización de las fimbrias y la confirmación de las trompas antes de la ligadura. Cada ligamento redondo se extiende lateralmente y desciende hacia el canal inguinal, a través del cual pasa, para terminar en la porción superior del labio mayor ipsilateral. La arteria de Sampson, una rama de la arteria uterina, se extiende dentro de este ligamento. En mujeres no embarazadas, el ligamento redondo varía de 3 a 5 mm de diámetro y está compuesto de haces de músculo liso separados por septos de tejido fibroso (Mahran, 1965). Durante el embarazo, estos ligamentos experimentan hipertrofia considerable y aumentan de forma apreciable tanto en longitud como en diámetro.

Los ligamentos anchos son dos estructuras en forma de alas que se extienden desde los márgenes uterinos laterales hasta las paredes de la pelvis. Cada ligamento ancho consiste en una doble capa del peritoneo. Las capas anterior y posterior de este drapeado se denominan respectivamente hojas anteriores y posteriores. Al formar el ligamento ancho, este peritoneo se pliega sobre estructuras que se extienden desde cada cuerno. El peritoneo que se pliega sobre la trompa de Falopio se denomina mesosalpinx que alrededor del ligamento redondo es el mesenterio del ligamento redondo, y que sobre el ligamento ovárico se denomina mesovario. El peritoneo que se extiende debajo del extremo fimbriado de la trompa de Falopio hacia la pared pélvica forma el ligamento suspensorio o el ligamento infundibulopélvico del ovario. Éste contiene los nervios y los vasos ováricos, y durante el embarazo, estos vasos, en especial los plexos venosos, se agrandan dramáticamente. Específicamente, el

diámetro del pedículo vascular ovárico aumenta desde 0.9 cm hasta llegar a 2.6 cm al llegar al término (Hodgkinson, 1953).

El ligamento cardinal, también llamado ligamento cervical transversal o ligamento de Mackenrodt, se ancla medialmente al útero y la parte superior de la vagina. El ligamento cardinal es la base gruesa del ligamento ancho. Entonces, durante la histerectomía poscesárea, se requiere de instrumental adecuado y suturas resistentes para su resección y ligadura.

Cada ligamento uterosacro se origina con una inserción posterolateral a la porción supravaginal del cuello uterino y se inserta en la fascia sobre el sacro, con algunas variaciones (Ramanah, 2012; Umek, 2004). Estos ligamentos están compuestos de tejido conjuntivo, pequeños haces de vasos y nervios y algunos músculos lisos. Cubiertos por el peritoneo, estos ligamentos forman los límites laterales del saco de Douglas.

El término parametrio se utiliza para describir los tejidos conjuntivos adyacentes y laterales al útero dentro del ligamento ancho. Los tejidos paracervicales son los adyacentes al cuello uterino, mientras que el paracolpos es ese tejido lateral de las paredes vaginales.

■ Irrigación sanguínea de la pelvis

Durante el embarazo, hay marcada hipertrofia de la vascularización uterina, que proviene principalmente desde las arterias uterinas y ováricas (véase figura. 2-10). La arteria uterina, una rama principal de la arteria ilíaca interna —anteriormente llamada arte-

ria hipogástrica— ingresa a la base del ligamento ancho y se dirige en sentido medial por ambos lados del útero. Aproximadamente 2 cm lateral al cuello uterino, la arteria uterina se entrecruza con el uréter. Esta proximidad es de gran importancia quirúrgica, ya que el uréter puede lesionarse o ligarse durante la histerectomía cuando los vasos uterinos se pinzan y se ligan.

Una vez que la arteria uterina ha alcanzado la porción supravaginal del cuello uterino, se divide. Su rama más pequeña, la arteria cervicovaginal desciende y suministra sangre al cuello uterino inferior y la parte superior de la vagina. La rama principal de la arteria uterina gira abruptamente hacia arriba y viaja en dirección cefálica a lo largo del margen lateral del útero. A lo largo de su recorrido, esta arteria principal proporciona una rama de tamaño considerable a la parte superior del cuello uterino y luego otras numerosas ramas mediales penetran en el cuerpo del útero para formar las arterias arqueadas. Como lo indica su nombre, cada rama se arquea a través del órgano al cruzar dentro del miometrio justo debajo de la superficie de la serosa. Los vasos arqueados de cada lado se anastomosan en la línea media uterina. Las arterias radiales se originan en ángulos rectos desde las arterias arqueadas y viajan hacia adentro a través del miometrio, entran en el endometrio/decidua y se ramifican allí para convertirse en arterias basales o arterias en espiral. Las mismas irrigan la capa funcional. También llamadas arterias rectas, las arterias basales se extienden sólo hasta la capa basal.

A medida que la arteria uterina avanza cefálicamente, da lugar a la arteria de Sampson del ligamento redondo. Justo antes de que el vaso principal de la arteria uterina llegue a la trompa de Falopio, se divide en tres ramas terminales. La rama ovárica de la arteria uterina forma una anastomosis con la rama terminal de la arteria ovárica; la rama tubárica se abre paso a través del mesosalpinx e irriga parte de la trompa de Falopio; y la rama fúndica penetra en la parte superior del útero.

Además de la arteria uterina, el útero recibe suministro de sangre de la arteria ovárica (véase figura. 2-10). Esta arteria es una rama directa de la aorta y entra en el ligamento ancho a través del ligamento infundibulopélvico. En el hilio ovárico, se divide en ramas más pequeñas que ingresan al ovario. Como la arteria ovárica se extiende a lo largo del hilio, también emite varias ramas a través de la mesosalpinx para irrigar las trompas de Falopio. Su tronco principal, sin embargo, atraviesa toda la longitud del ligamento ancho hacia el cuerno uterino. Aquí, forma una anastomosis con la rama ovárica de la arteria uterina. Este suministro doble de sangre uterina crea una reserva vascular para prevenir la isquemia uterina si se realiza la ligadura de la arteria ilíaca interna o la ligadura de la arteria uterina para controlar la hemorragia posparto.

Las venas uterinas acompañan a sus respectivas arterias. Tal como las venas arqueadas se unen para formar la vena uterina, que desemboca en la vena ilíaca interna y luego en la vena ilíaca

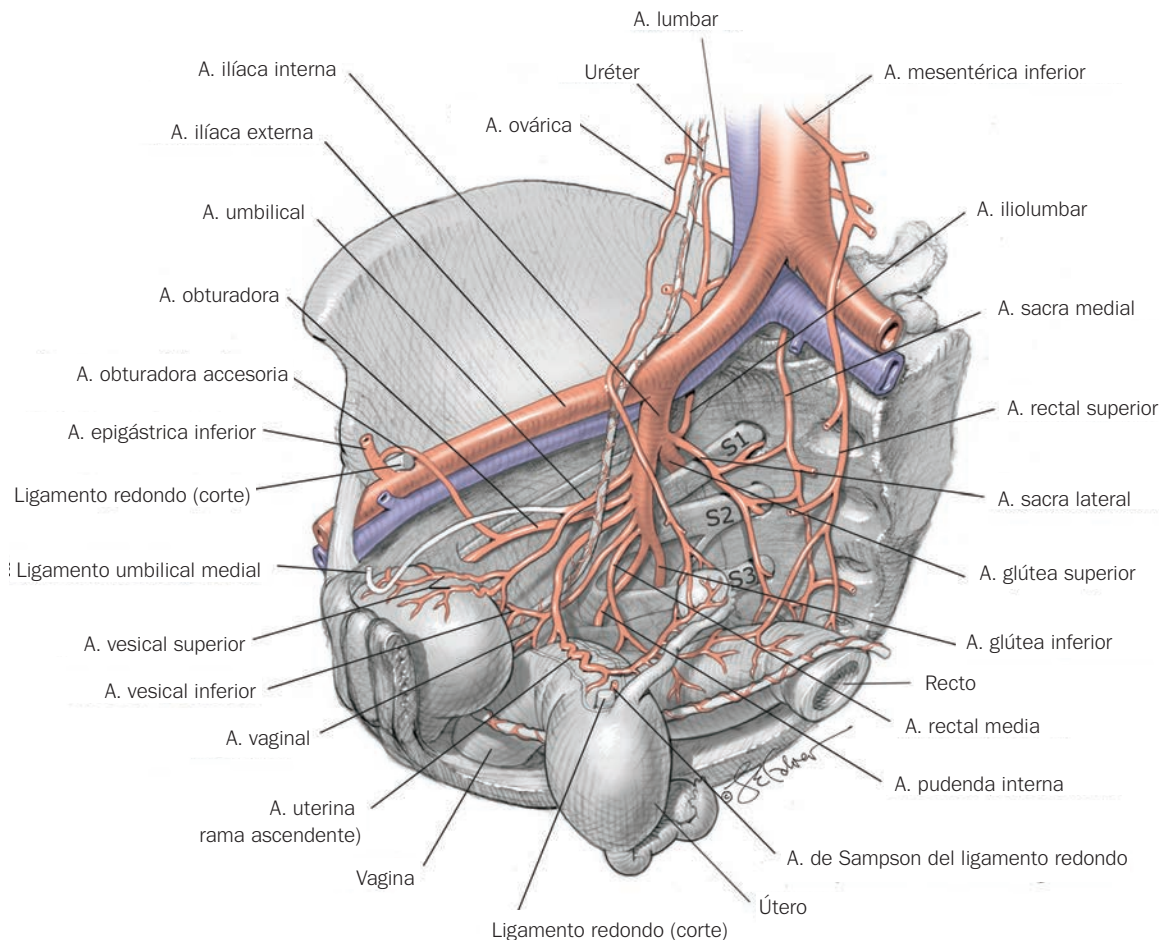


FIGURA 2-12 Arterias pélvicas. (Reproducido con permiso de Corton MM. Anatomy. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. (eds.). *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.)

y extendiéndose hacia abajo retroperitonealmente, este plexo está formado por fibras simpáticas que surgen de los niveles espinales T₁₀ a L₂. A nivel del promontorio sacro, este plexo hipogástrico superior se divide en un nervio hipogástrico derecho e izquierdo, que corre hacia abajo a lo largo de las paredes laterales de la pelvis (Ripperda, 2015).

Por el contrario, la innervación parasimpática de las vísceras pélvicas se deriva desde las neuronas a los niveles espinales S₂ a S₄. Sus axones salen como parte de la rama anterior de los nervios espinales para esos niveles. Éstos se combinan en cada lado para formar los nervios espláncnicos pélvicos, también denominados nervios erigentes.

La combinación de los dos nervios hipogástricos (simpático) y los dos nervios espláncnicos pélvicos (parasimpático) da lugar al plexo hipogástrico inferior, también denominado plexo pélvico. Esta placa retroperitoneal de nervios se encuentra en el nivel S₄ y S₅ (Spackman, 2007). Desde aquí, las fibras de este plexo acompañan a las ramas de la arteria ilíaca interna a sus respectivas vísceras pélvicas. Por tanto, el plexo hipogástrico inferior se divide en tres plexos. El plexo vesical inerva la vejiga y el plexo rectal medio viaja al recto. El plexo uterovaginal, denominado también plexo de Frankenhäuser, alcanza la porción proximal de las trompas de Falopio, el útero y la parte superior de la vagina. Las extensiones del plexo hipogástrico inferior también alcanzan el perineo a lo largo de la vagina y la uretra para inervar el clítoris y los bulbos vestibulares (Montoya, 2011). De éstos, el plexo uterovaginal está compuesto de ganglios de tamaño variable, pero en particular de una placa ganglionar amplia que está situada a cada lado del cuello uterino, cerca de los ligamentos uterosacro y cardinal (Ramanah, 2012).

Para el útero, la mayoría de sus fibras sensoriales aferentes ascienden a través del plexo hipogástrico inferior y entran en la médula espinal a nivel de T₁₀ a través de los nervios espinales T₁₂ y L₁. Éstos transmiten los estímulos dolorosos de las contracciones al sistema nervioso central. Para el cuello uterino y la parte superior del canal de parto, los nervios sensoriales pasan a través de los nervios espláncnicos pélvicos al segundo, tercer y cuarto nervios sacros. Por último, los de la porción inferior del canal de parto pasan principalmente a través del nervio pudendo. Los bloqueos anestésicos utilizados durante el parto se dirigen a estos niveles de innervación.

■ Ovarios

En cada flanco de la pelvis, cada ovario por lo general descansa en la fosa ovárica de Waldeyer, que es una ligera depresión entre los vasos ilíacos externos e internos. Durante los años fértiles, la mensuración de los ovarios varía de 2.5 a 5 cm de longitud, de 1.5 a 3 cm de ancho y de 0.6 a 1.5 cm de grosor.

El ligamento ovárico, también llamado ligamento uteroovárico, se origina en la porción posterolateral superior del útero, justo debajo del nivel de inserción tubárica, y se extiende hasta el polo uterino del ovario (véase figura. 2-10). Con unos pocos centímetros de largo y 3 a 4 mm de diámetro, este ligamento está formado por tejido muscular y conectivo y está cubierto por el peritoneo —el mesovario—. El suministro de sangre llega al ovario a través de este mesovario de doble capa para ingresar al hilio ovárico.

Estructuralmente el ovario consta de una corteza externa y una médula interna. En las mujeres jóvenes, la corteza es lisa, tiene una superficie blanca opaca y está revestida por una sola capa de epitelio cúbico, el epitelio germinal de Waldeyer. Este epitelio está protegido por una condensación de tejido conectivo, la túnica albugínea. Debajo de esto, la corteza ovárica contiene ovocitos y folículos en desarrollo. La médula se compone de tejido

conectivo laxo, numerosas arterias y venas y una pequeña cantidad de fibras musculares lisas.

Los ovarios son innervados por nervios simpáticos y parasimpáticos. Los nervios simpáticos se derivan principalmente del plexo ovárico que acompaña a los vasos ováricos y se origina en el plexo renal. Otros se derivan del plexo que rodea la rama ovárica de la arteria uterina. La entrada parasimpática proviene del nervio vago. Las aferentes sensoriales siguen la arteria ovárica y entran al nivel T₁₀ de la médula espinal.

■ Trompas de Falopio

También llamados oviductos, estos tubos serpenteantes se extienden lateralmente de 8 a 14 cm desde los cuernos uterinos. Se dividen anatómicamente a lo largo de su longitud como porción intersticial, istmo, ampolla e infundíbulo (figura 2-14). La porción más proximal, que es la región intersticial, está incluida dentro de la pared muscular uterina. A continuación, el istmo estrecho de 2 a 3 mm de ancho se ensancha gradualmente en la ampolla de 5 a 8 mm de grosor. Por último, el infundíbulo es la extremidad distal o porción fimbria en forma de embudo del tubo que se abre a la cavidad abdominal. Estas últimas tres porciones extrauterinas están cubiertas por el mesosalpinx en el margen superior del ligamento ancho.

En la sección transversal, la trompa de Falopio extrauterina contiene un mesosalpinx, miosalpinx y endosalpinx. La capa más externa, el mesosalpinx, es una capa mesotelial unicelular que funciona como peritoneo visceral. En el miosalpinx, el músculo liso está dispuesto en una circular interna y una capa longitudinal externa. La musculatura de las trompas se somete constantemente a contracciones rítmicas, cuya frecuencia varía con los cambios hormonales cíclicos ováricos.

La mucosa tubárica o endosalpinx es una capa única de epitelio cilíndrico compuesto por células ciliadas, secretoras e intercalares que descansan sobre una pequeña lámina propia. Clínicamente, su proximidad cercana al miosalpinx subyacente contribuye a la fácil invasión del trofoblasto ectópico. La mucosa tubárica está dispuesta en pliegues longitudinales que se vuelven progresivamente más complejos hacia la fimbria. En la luz de la trompa, el lumen está ocupado casi por completo por la mucosa arborescente. La corriente producida por los cilios tubáricos conlleva el flujo en dirección a la cavidad uterina. Se cree que la peristalsis tubárica creada por los cilios y la contracción de la capa muscular es un factor importante en el transporte de óvulos (Croxatto, 2002).

Las tubas uterinas están provistas de abundante tejido elástico, vasos sanguíneos y linfáticos. Su innervación simpática es extensa, en contraste con su innervación parasimpática. Este suministro de nervios se deriva en parte del plexo ovárico y del plexo uterovaginal. Las fibras aferentes sensoriales ascienden al nivel T₁₀ de la médula espinal.

ESTRUCTURAS INFERIORES DEL TRACTO URINARIO

■ Vejiga

Por la parte anterior, la vejiga descansa sobre la superficie interna de los huesos púbicos y luego, cuando se llena, también sobre la pared abdominal anterior. En su parte posterior descansa en contacto con la vagina y el cuello uterino. La vejiga se divide en una cúpula y una base aproximadamente al nivel de los orificios ureterales. La cúpula es de pared delgada y distensible, mientras que la base es más gruesa y sufre menos distensión durante el llenado. El trigono vesical se encuentra en la base de la vejiga y contiene

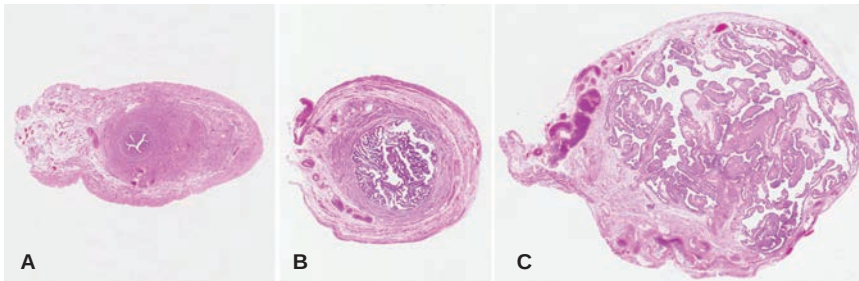
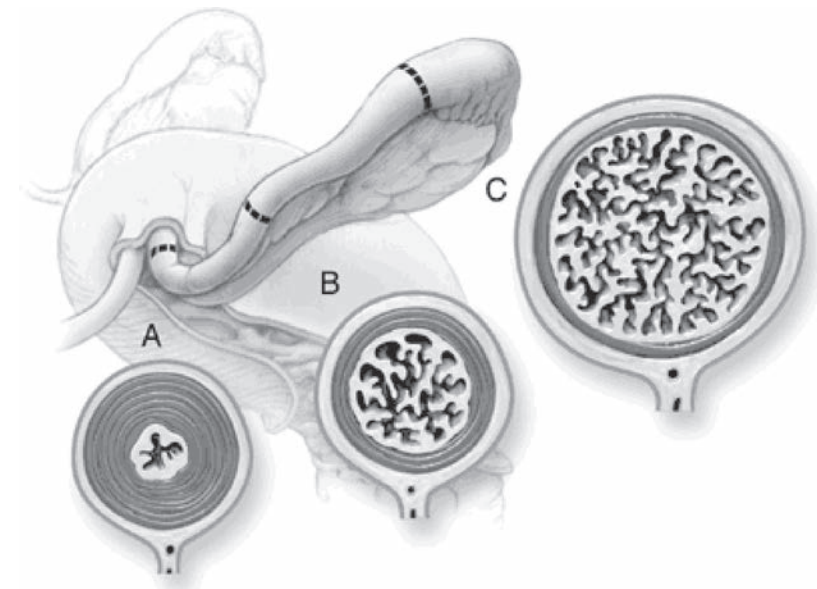


FIGURA 2-14 Trompa de Falopio de una mujer adulta con cortes transversales que ilustran la estructura de su pared en diferentes porciones: **(A)** istmo, **(B)** ampolla y **(C)** infundíbulo. Debajo de éstas hay fotografías de las secciones histológicas correspondientes. (Utilizado con permiso del Dr. Kelley S. Carrick.)

tanto a los orificios ureterales como el meato urinario interno (véase figura 2-11). El lumen uretral comienza en este meato y luego recorre la base de la vejiga por menos de 1 cm. Esta región donde la luz uretral atraviesa la base de la vejiga se llama cuello de la vejiga.

La pared de la vejiga está constituida por grupos gruesos de músculo liso conocido como músculo detrusor, que se extiende hacia la parte proximal de la uretra. Una capa submucosa interviene entre este músculo detrusor y la mucosa. La mucosa de la vejiga consiste en epitelio transicional y lámina propia subyacente.

El suministro de sangre a la vejiga proviene de las arterias vesicales superiores, que son ramas de la porción patente de la arteria umbilical, y de las arterias vesicales medias e inferiores, que, cuando están presentes, a menudo surgen de las arterias pudendas internas o vaginales (véase figura 2-12). El suministro de nervios a la vejiga surge del plexo vesical, un componente del plexo hipogástrico inferior (véase figura 2-13).

■ Uréter

A medida que el uréter entra en la pelvis, cruza la bifurcación de la arteria ilíaca común y pasa justo medial a los vasos ováricos

(véase figura 2-10). A medida que el uréter desciende a la pelvis, se encuentra medial a las ramas ilíacas internas y anterolateral a los ligamentos uterosacros. El uréter atraviesa el ligamento cardinal aproximadamente de 1 a 2 cm lateral al cuello uterino. Cerca del nivel del istmo uterino, transcurre debajo de la arteria uterina y viaja antero-medialmente hacia la base de la vejiga. En esta ruta, se extiende cerca del tercio superior de la pared vaginal anterior (Rahn, 2007). Finalmente, el uréter ingresa a la vejiga y se desplaza oblicuamente aproximadamente 1.5 cm antes de abrirse en los orificios ureterales.

El uréter pélvico recibe suministro de sangre de los vasos que atraviesa: los vasos ilíacos comunes, ilíaca interna, uterina y vesical superior. El trayecto del uréter es medial a estos vasos y, por tanto, su suministro de sangre llega al uréter desde fuentes laterales. Esto es importante durante el aislamiento ureteral. Las anastomosis vasculares forman una red longitudinal de vasos en la vaina del tejido conectivo que envuelve al uréter.

ANATOMÍA PÉLVICA MUSCULOESQUELÉTICA

■ Huesos pélvicos

La pelvis está compuesta por cuatro huesos: el sacro, el cóccix y dos huesos coxales o ilíacos. Cada hueso coxal está formado por la fusión de tres huesos: el ilion, el isquion y el pubis (figura 2-15). Ambos huesos coxales se unen al sacro en las sincondrosis sacroilíacas y uno al otro en la sínfisis del pubis.

■ Articulaciones pélvicas

En la parte anterior, los huesos de la pelvis están unidos por la sínfisis del pubis. Esta estructura consiste en fibrocartilago y los ligamentos púbicos superiores e inferiores. El último se nombra con frecuencia el ligamento arqueado del pubis. En la parte posterior, los huesos pélvicos se unen mediante articulaciones entre el sacro y la porción ilíaca de los huesos coxales para formar las articulaciones sacroilíacas.

Las articulaciones pélvicas en general tienen un grado limitado de movilidad. Sin embargo, durante el embarazo, estas articulaciones se relajan notablemente al llegar al término. Como resultado, el deslizamiento hacia arriba de la articulación sacroilíaca, que es mayor en la posición de litotomía dorsal, puede aumentar el diámetro de la salida de 1.5 a 2.0 cm para el parto (Borell, 1957). La movilidad de la articulación sacroilíaca también ayuda a la maniobra de McRobert para liberar un hombro obstruido en casos de distocia de hombro (cap. 27, p. 521). Estos cambios también pueden contribuir al éxito de la posición de cuclillas modificada para adelantar la segunda etapa del parto (Gardosi, 1989). La posición en cuclillas puede aumentar el diámetro interespinoso y el diámetro de salida pélvica (Russell, 1969, 1982).

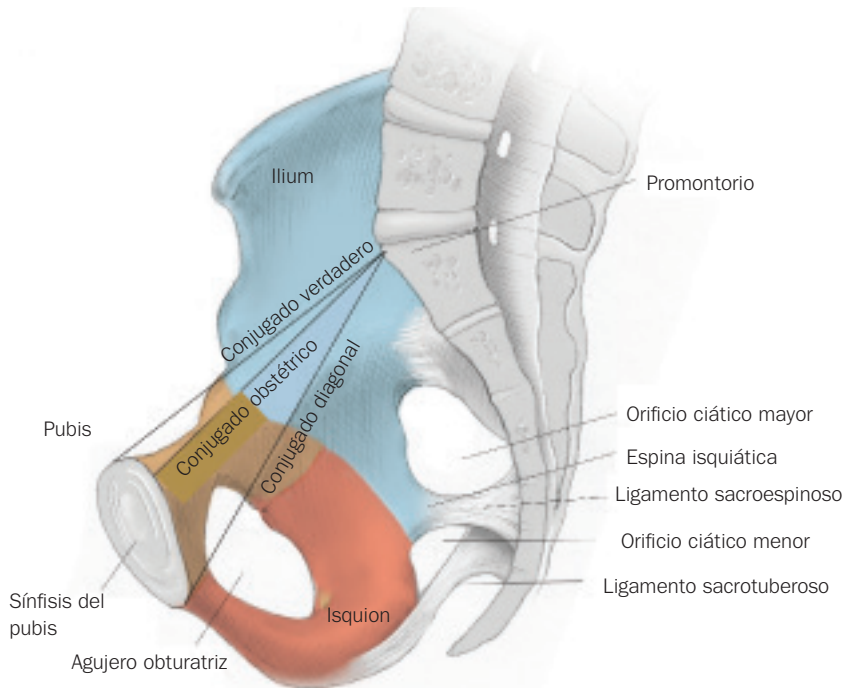


FIGURA 2-15 El hueso coxal está compuesto del pubis (marrón), isquion (rojo) e ilion (azul). De los tres diámetros anteroposteriores de la entrada pélvica, sólo el conjugado diagonal se puede medir clínicamente. El importante conjugado obstétrico se obtiene al restar 1.5 cm del conjugado diagonal.

■ Planos y diámetros de la pelvis

La pelvis se divide conceptualmente en componentes falsos y verdaderos. La pelvis falsa se encuentra por encima de la línea terminal, y la pelvis verdadera está debajo de este límite (figura 2-16). La falsa pelvis está limitada posteriormente por las vértebras lumbares y lateralmente por las fosas ilíacas. En la región anterior, el límite está formado por la porción inferior de la pared abdominal anterior.

La pelvis se describe usando cuatro planos imaginarios:

1. El plano de la entrada pélvica, el estrecho superior.
2. El plano de la salida pélvica, el estrecho inferior.
3. El plano de la pelvis media, las dimensiones pélvicas mínimas.
4. El plano de mayor dimensión pélvica, sin significado obstétrico.

Entrada pélvica

La entrada pélvica, también llamada el estrecho superior, es el plano superior de la pelvis verdadera. Está limitada posteriormente por el promontorio y el ala del sacro, lateralmente por la línea terminal, y anteriormente por la rama pubiana horizontal y la sínfisis del pubis. Durante el trabajo de parto, el compromiso de la cabeza del feto se define por el diámetro biparietal de la cabeza fetal que pasa por este plano.

Por lo general se describen cuatro diámetros de la entrada pélvica: anteroposterior, transversal y dos diámetros oblicuos. De éstos, se han descrito diámetros anteroposteriores distintos utilizando hitos específicos. Cefálicamente, el diámetro anteroposterior, denominado conjugado verdadero, se extiende desde el margen superior de la sínfisis del pubis hasta el promontorio sacro (véase figura 2-15). El conjugado obstétrico clínicamente importante es la distancia más corta entre el promontorio sacro y la sínfisis del pubis. Normalmente, esto mide 10 cm o más, pero

desafortunadamente no se puede medir directamente con los dedos del examinador. Por tanto, el conjugado obstétrico se estima indirectamente al restar 1.5 a 2 cm del conjugado diagonal. Para medir el conjugado diagonal, una mano con la palma orientada lateralmente extiende su dedo índice hacia el promontorio. La distancia desde la punta del dedo hasta el punto en que el margen más bajo de la sínfisis golpea la misma base del dedo es el conjugado diagonal.

El diámetro transversal se construye en ángulo recto con el conjugado obstétrico y representa la distancia más grande entre la línea terminal a cada lado (véase figura 2-16). Generalmente se cruza con el conjugado obstétrico en un punto aproximadamente a 5 cm delante del promontorio y mide aproximadamente 13 cm.

Pelvis media y salida pélvica

La pelvis media se mide al nivel de las espinas isquiáticas, también llamado plano medio o plano de las dimensiones pélvicas mínimas (véase figura 2-16). Durante el trabajo de parto, el grado de descenso de la cabeza del feto hacia la pelvis verdadera se puede describir por estaciones y la pelvis media y las espinas isquiáticas sirven para marcar la estación cero. El diámetro interespinoso es de 10 cm o un poco mayor y, por lo general, es el diámetro

pélvico más pequeño. El diámetro anteroposterior a través del nivel de las espinas isquiáticas normalmente mide al menos 11.5 cm.

La salida pélvica consta de dos áreas aproximadamente triangulares cuyos límites reflejan los del triángulo perineal descrito anteriormente (p. 19). Tienen una base común, que es una línea trazada entre las dos tuberosidades isquiáticas. El ápice del triángulo posterior es la punta del sacro, y los límites laterales son los

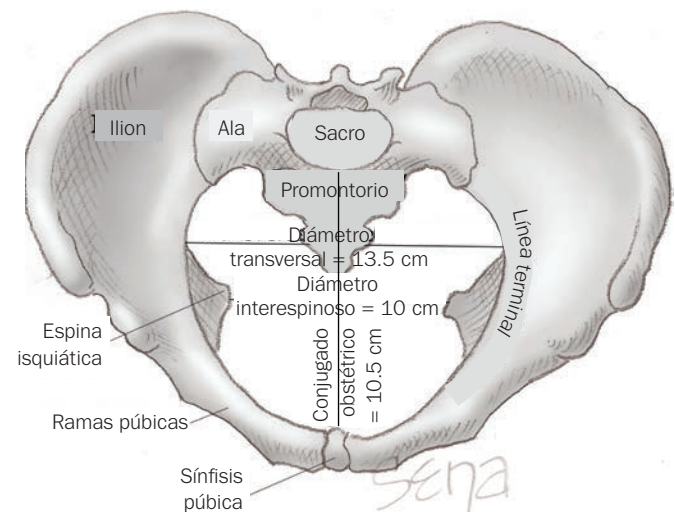


FIGURA 2-16 Vista axial de una pelvis femenina normal. Se ilustran el conjugado obstétrico clínicamente importante y el diámetro transversal de la entrada pélvica. El diámetro interespinoso de la pelvis media también está marcado.

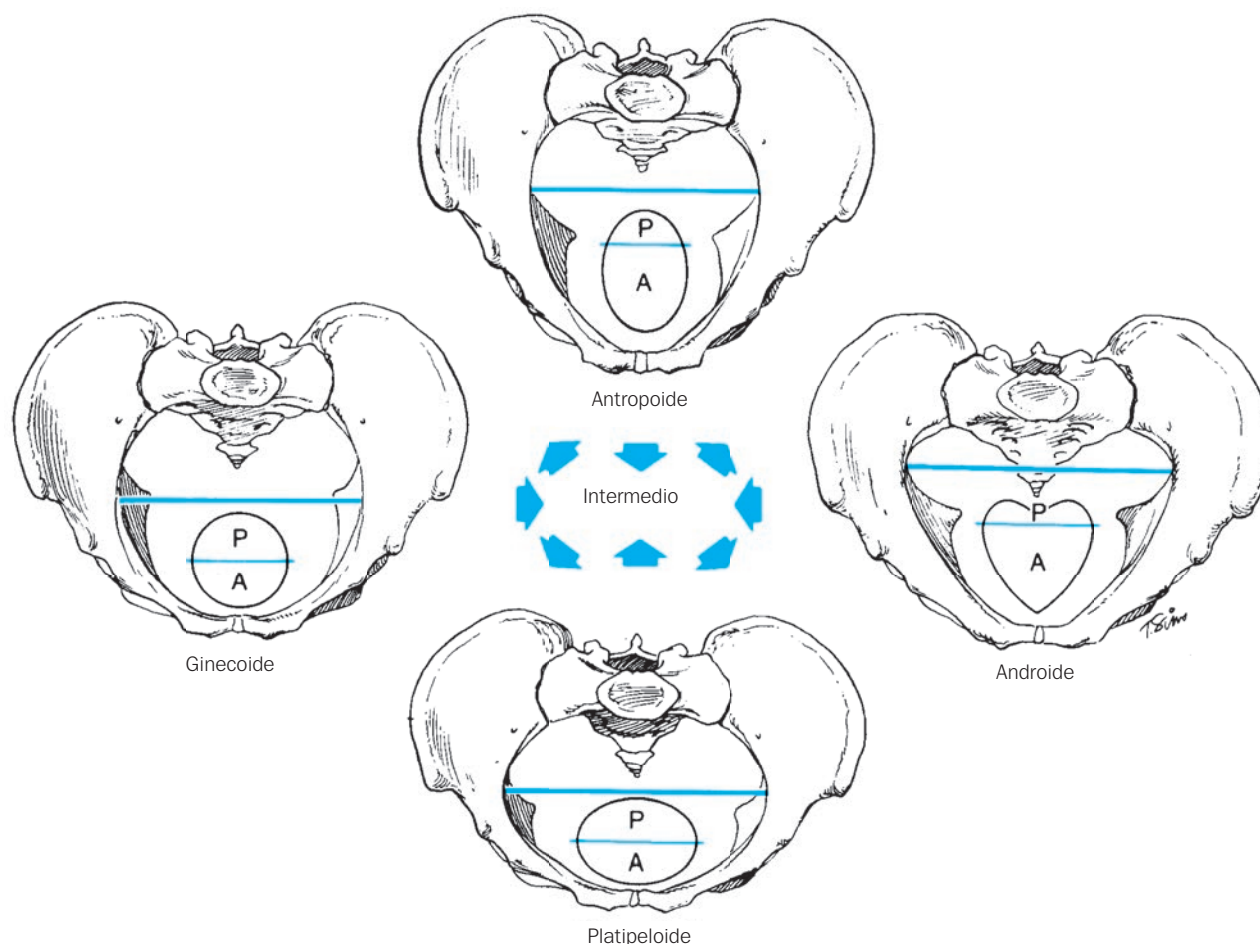


FIGURA 2-17 Los cuatro tipos pélvicos principales de la clasificación Caldwell-Moloy. Una línea que pasa por el diámetro transversal más ancho divide las entradas en segmentos posterior (P) y anterior (A).

ligamentos sacrotuberosos y las tuberosidades isquiáticas. El triángulo anterior está formado por la rama descendente inferior de los huesos púbicos. Estas ramificaciones se unen en un ángulo de 90 a 100 grados para formar un arco redondeado bajo el cual debe pasar la cabeza del feto. A menos que exista una enfermedad ósea pélvica significativa, la salida pélvica rara vez obstruye el parto vaginal.

■ Formas pélvicas

La clasificación anatómica de la pelvis Caldwell-Moloy (1933, 1934) se basa en la forma, y sus conceptos ayudan a comprender los mecanismos de parto. Específicamente, el diámetro mayor transversal de la entrada y su división en segmentos anterior y posterior se utilizan para clasificar la pelvis como ginecoide, antropoide, androide o platipeloide. El segmento posterior determina el tipo de pelvis, mientras que el segmento anterior determina la tendencia. Ambas están determinadas porque varias pelvis no son puras sino mixtas. Por ejemplo, una pelvis ginecoide con una tendencia androide significa que la pelvis posterior es ginecoide y la pelvis anterior tiene forma androide.

Al ver los cuatro tipos básicos en la [figura 2-17](#), la configuración de la pelvis ginecoide parecería intuitivamente adecuada para el parto de la mayoría de los fetos. De hecho, Caldwell (1939) informó que la pelvis ginecoide se encontró en casi la mitad de las mujeres.

REFERENCIAS

- Barber MD, Bremer RE, Thor KB, *et al.* Innervation of the female levator ani muscles. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:64.
- Beer GM, Schuster A, Seifert B, *et al.* The normal width of the linea alba in nulliparous women. *Clin Anat* 2009;22(6):706.
- Bleich AT, Rahn DD, Wieslander CK, *et al.* Posterior division of the internal iliac artery: anatomic variations and clinical applications. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:658.e1.
- Borell U, Fernstrom I. Movements at the sacroiliac joints and their importance to changes in pelvic dimensions during parturition. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1957;36:42.
- Caldwell WE, Moloy HC. Anatomical variations in the female pelvis and their effect in labor with a suggested classification. *Am J Obstet Gynecol* 1933;26:479.
- Caldwell WE, Moloy HC, D'Esopo DA. *et al.* Further studies on the pelvic architecture. *Am J Obstet Gynecol* 1934;28:482.
- Caldwell WE, Moloy HC, Swenson PC. *et al.* The use of the roentgen ray in obstetrics, 1. Roentgen pelvimetry and cephalometry; technique of pelviroentgenography. *AJR* 1939;41:305.
- Corton MM. Anatomy. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, *et al.* (eds.). *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
- Corton MM. Anatomy of the pelvis: how the pelvis is built for support. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:611.
- Croxatto HB. Physiology of gamete and embryo transport through the fallopian tube. *Reprod Biomed Online* 2002;4(2):160.
- DeLancey JO, Toggia MR, Perucchini D. *et al.* Internal and external anal sphincter anatomy as it relates to midline obstetric lacerations. *Obstet Gynecol* 1997;90:924.

- DeLancey JOL, Kearney R, Chou Q, *et al.* The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2003;101:46.
- Dietz HP, Simpson JM. Levator trauma is associated with pelvic organ prolapse. *BJOG* 2008;115(8):979.
- Fusco P, Scimia P, Paladini G, *et al.* Transversus abdominis plane block for analgesia after Cesarean delivery. A systematic review. *Minerva Anestesiol* 2015;81(2):195.
- Gardosi J, Hutson N, Lynch CB, *et al.* Randomised, controlled trial of squatting in the second stage of labour. *Lancet* 1989;2:74.
- Ginger VA, Cold CJ, Yang CC, *et al.* Structure and innervation of the labia minora: more than minor skin folds. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2011a;17(4):180.
- Ginger VA, Cold CJ, Yang CC, *et al.* Surgical anatomy of the dorsal nerve of the clitoris. *Neurourol Urodyn* 2011b;30(3):412.
- Hawkins JL. Anesthesia for the pregnant woman. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics, 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
- Hodgkinson CP. Physiology of the ovarian veins during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1953;1(1):26.
- Kearney R, Sawhney R, DeLancey JO, *et al.* Levator ani muscle anatomy evaluated by origin-insertion pairs. *Obstet Gynecol* 2004;104:168.
- Kim SO, Oh KJ, Lee HS, *et al.* Expression of aquaporin water channels in the vagina in premenopausal women. *J Sex Med* 2011;8(7):1925.
- Langlois PL. The size of the normal uterus. *J Reprod Med* 1970;4:220.
- Larson KA, Yousuf A, Lewicky-Gaupp C, *et al.* Perineal body anatomy in living women: 3-dimensional analysis using thin-slice magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(5):494.e15.
- Lien KC, Morgan DM, Delancey JO, *et al.* Pudendal nerve stretch during vaginal birth: a 3D computer simulation. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(5):1669.
- Lloyd J, Crouch NS, Minto CL, *et al.* Female genital appearance: "normality" unfolds. *BJOG* 2005;112(5):643.
- Loukas M, Myers C, Shah R, *et al.* Arcuate line of the rectus sheath: clinical approach. *Anat Sci Int* 2008;83(3):140.
- Mahakkanukrauh P, Surin P, Vaidhayakarn P *et al.* Anatomical study of the pudendal nerve adjacent to the sacrospinous ligament. *Clin Anat* 2005;18:200.
- Mahrn M. The microscopic anatomy of the round ligament. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1965;72:614.
- Maldonado PA, Chin K, Garcia AA, *et al.* Anatomic variations of pudendal nerve within pelvis and pudendal canal: clinical applications. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(5):727.
- Mei W, Jin C, Feng L, *et al.* Bilateral ultrasound-guided transversus abdominis plane block combined with ilioinguinal-iliohypogastric nerve block for cesarean delivery anesthesia. *Anesth Analg* 2011;113(1):134.
- Mirilas P, Skandalakis JE. Urogenital diaphragm: an erroneous concept casting its shadow over the sphincter urethrae and deep perineal space. *J Am Coll Surg* 2004;198:279.
- Montoya TI, Calver L, Carrick KS, *et al.* Anatomic relationships of the pudendal nerve branches. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(5):504.e1.
- Rahn DD, Bleich AT, Wai CY, *et al.* Anatomic relationships of the distal third of the pelvic ureter, trigone, and urethra in unembalmed female cadavers. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(6):668.e1.
- Rahn DD, Phelan JN, Roshanravan SM, *et al.* Anterior abdominal wall nerve and vessel anatomy: clinical implications for gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(3):234.e1.
- Ramanah R, Berger MB, Parratte BM, *et al.* Anatomy and histology of apical support: a literature review concerning cardinal and uterosacral ligaments. *Int Urogynecol J* 2012;23(11):1483.
- Ripperda CM, Jackson LA, Phelan JN, *et al.* Anatomic relationships of the pelvic autonomic nervous system in female cadavers: clinical applications to pelvic surgery. *Oral presentation at AUGS Annual Scientific Meeting*, 13-17 October, 2015.
- Russell JG. Moulding of the pelvic outlet. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1969;76:817.
- Russell JG. The rationale of primitive delivery positions. *BJOG* 1982;89:712.
- Santoro GA, Shobeiri SA, Petros PP, *et al.* Perineal body anatomy seen by three-dimensional endovaginal ultrasound of asymptomatic nulliparae. *Colorectal Dis* 2016;18(4):400.
- Schober J, Aardsma N, Mayoglou L, *et al.* Terminal innervation of female genitalia, cutaneous sensory receptors of the epithelium of the labia minora. *Clin Anat* 2015;28(3):392.
- Schwalm H, Dubrausky V. The structure of the musculature of the human uterus—muscles and connective tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:391.
- Schwertner-Tiepelmann N, Thakar R, Sultan AH, *et al.* Obstetric levator ani muscle injuries: current status. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39(4):372.
- Shafik A, Doss SH. Pudendal canal: surgical anatomy and clinical implications. *Am Surg* 1999;65:176.
- Shafik A, Sibai OE, Shafik AA, *et al.* A novel concept for the surgical anatomy of the perineal body. *Dis Colon Rectum* 2007;50(12):2120.
- Sheikhazadi A, Sadr SS, Ghadyani MH, *et al.* Study of the normal internal organ weights in Tehran's population. *J Forensic Leg Med* 2010;17(2):78.
- Spackman R, Wrigley B, Roberts A, *et al.* The inferior hypogastric plexus: a different view. *J Obstet Gynaecol* 2007;27(2):130.
- Tawfik MM, Mohamed YM, Elbadrawi RE, *et al.* Transversus abdominis plane block versus wound infiltration for analgesia after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2017;124(4):1291.
- Tolcher MC, Nitsche JF, Arendt KW, *et al.* Spontaneous rectus sheath hematoma pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65(8):517.
- Umek WH, Morgan DM, Ashton-Miller JA, *et al.* Quantitative analysis of uterosacral ligament origin and insertion points by magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 2004;103:447.
- Verkauf BS, Von Thron J, O'Brien WF, *et al.* Clitoral size in normal women. *Obstet Gynecol* 1992;80(1):41.
- Wai C, Bhatia K, Clegg I, *et al.* Rectus sheath haematoma: a rare cause of abdominal pain in pregnancy. *Int J Obstet Anesth* 2015;24(2):194.
- Weber AM, Walters MD. Anterior vaginal prolapse: review of anatomy and techniques of surgical repair. *Obstet Gynecol* 1997;89:311.
- Weidner AC, Jamison MG, Branham V, *et al.* Neuropathic injury to the levator ani occurs in 1 in 4 primiparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1851.
- Whiteside JL, Barber MD. Iliioinguinal/iliohypogastric neurectomy for management of intractable right lower quadrant pain after cesarean section: a case report. *J Reprod Med* 2005;50(11):857.
- Whiteside JL, Barber MD, Walters MD, *et al.* Anatomy of ilioinguinal and iliohypogastric nerves in relation to trocar placement and low transverse incisions. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1574.
- Wilkinson EJ, Massoll NA. Benign diseases of the vulva. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM (eds.). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 6a. ed. New York: Springer; 2011. p. 3.
- Wolfson A, Lee AJ, Wong RP, *et al.* Bilateral multi-injection iliohypogastric-ilioinguinal nerve block in conjunction with neuraxial morphine is superior to neuraxial morphine alone for postcesarean analgesia. *J Clin Anesth* 2012;24(4):298.

CAPÍTULO 3

Malformaciones genitourinarias congénitas

DESARROLLO DEL TRACTO GENITOURINARIO	33
DIFERENCIACIÓN SEXUAL	38
TRASTORNOS DEL DESARROLLO DEL SEXO	38
ANOMALÍAS DE LA VEJIGA Y PERINEALES	41
ANOMALÍAS MÜLLERIANAS	41
FLEXIÓN UTERINA	46

Las anomalías en el desarrollo o fusión de uno o ambos conductos de Müller pueden resultar en malformaciones que a veces poseen un significado obstétrico. El embarazo puede ser asociado con cualquiera de estas malformaciones, siempre y cuando un óvulo sea expulsado de los ovarios y no se oponga ningún obstáculo importante al paso ascendente de los espermatozoides y su subsiguiente unión con él.

— J. Whitridge Williams (1903)

DESARROLLO DEL TRACTO GENITOURINARIO

En las mujeres, los genitales externos, las gónadas, y los conductos müllerianos, se derivan cada uno de diferentes primordios y en estrecha asociación con el tracto urinario y el intestino posterior. Una embriogénesis anormal durante este proceso se considera que sea multifactorial y puede crear anomalías esporádicas. Varias de éstas pueden llevar a la infertilidad, baja fertilidad, aborto espontáneo o parto prematuro. Es por ello que el conocimiento del sistema genitourinario es fundamental.

■ Embriología del sistema urinario

Entre la 3a. y la 5a. semanas de gestación, una elevación del mesodermo intermedio a cada lado del feto —la cresta endodérmica—

se comienza a desarrollar hacia el tracto urinario. Posteriormente, la cresta urogenital se divide en la cresta genital, destinada a convertirse en el ovario, y en la cresta nefrogénica (figura 3-1). Las crestas nefrogénicas se desarrollan en el mesonefros (riñón mesoneférico) y el par de conductos mesoneféricos, también llamados conductos wolffianos, que se conectan a la cloaca.

El tracto urinario primario se desarrolla a partir del mesonefros y sus conductos mesoneféricos (figura 3-2A). Debe recordarse que la evolución del sistema renal pasa secuencialmente a través de las etapas proneféricas y mesoneféricas para llegar a un sistema metanefrico permanente. Entre las 4a. y 5a. semanas, cada conducto mesoneférico da lugar a un brote uretral, que crece hacia la cabeza de sus respectivos mesonefros (figura 3-2B). Cuando cada brote se alarga, induce la diferenciación de los metanefros, que se convertirán en el riñón finalmente (figura 3-2C). Cada mesonefro degenera cerca del final del primer trimestre, y sin testosterona, los conductos mesoneféricos se retrotraen también.

La cloaca comienza como una abertura común para los tractos embrionario, alimentario, genital y urinario. Ya en la 7a. semana, se divide por el septo urorectal para crear el recto y el seno urogenital (figura 3-2D). El seno urogenital se considera en tres partes: 1) la parte superior que es la vejiga; 2) la porción pélvica o media, que crea la uretra femenina, y 3) la parte caudal o fálica, que da lugar a la vagina distal y a las glándulas vestibulares mayores (de Bartholin) y las glándulas parauretrales.

■ Embriología del tracto genital

Las trompas de Falopio, el útero, y la vagina superior derivan de los conductos müllerianos, también llamados conductos paramesoneféricos, que se forman adyacentes a cada mesonefro (véase figura 3-2B). Esos conductos se extienden hacia abajo y entonces se vuelven medialmente para encontrarse y fundirse en la línea media. El útero se forma por esta unión de los dos conductos müllerianos aproximadamente en la 10a. semana (figura 3-2E). La fusión para crear el útero comienza en el medio y después se extiende tanto caudal como cefálica. Con la proliferación celular en la porción superior, una cuña gruesa de tejido crea la forma periforme uterina característica. Al mismo tiempo, la disolución de las células en el

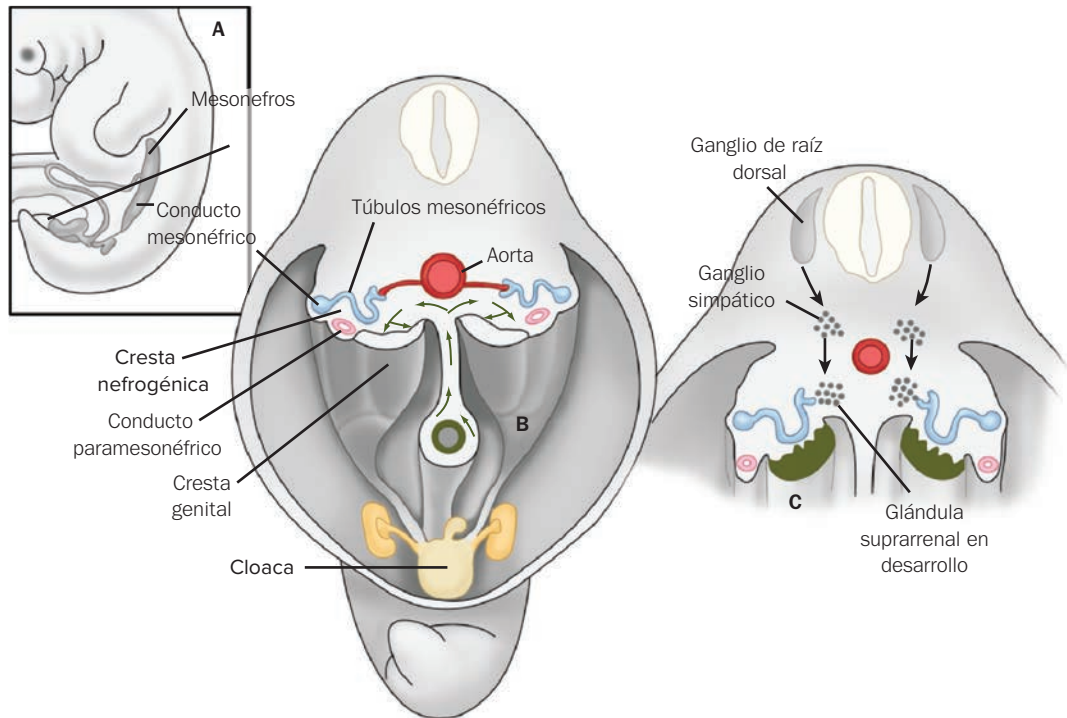


FIGURA 3-1 **A.** Corte transversal de un embrión de 4 a 6 semanas. **B.** Grandes células ameboides primordiales simpáticas emigran (flechas) del saco vitelino al área del epitelio germinal, dentro de la cresta genital. **C.** Migración de las células simpáticas de los ganglios espinales hacia una región sobre el riñón en desarrollo.

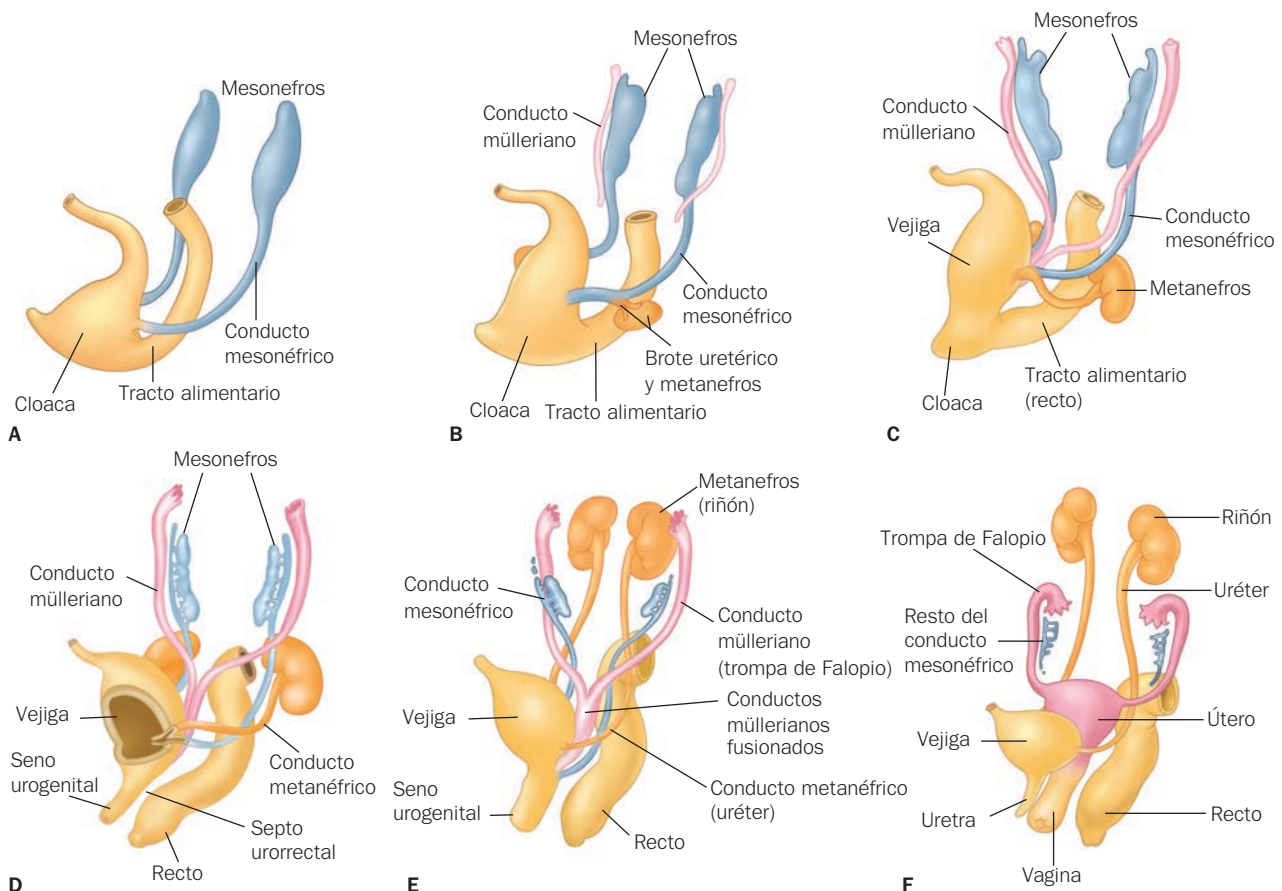


FIGURA 3-2 Desarrollo embrionario del tracto genitourinario femenino (**A-F**). (Reproducida con permiso de Shatzkes DR, Haller JO, Velcek FT. Imaging of uterovaginal anomalies in the pediatric patient. *Urol Radiol* 1991;13(1):58-66.)

polo inferior forma la primera cavidad uterina (figura 3-2F). Mientras que el septo en forma de cuña es reabsorbido con lentitud, la cavidad uterina final se forma usualmente en la semana 20. Si falla la fusión de los dos conductos müllerianos, entonces permanecen dos cuernos uterinos separados. En contraste, la falla en la reabsorción del tejido común entre ellos resulta en varios grados de septo uterino persistente.

Cuando el extremo distal de los conductos müllerianos fusionados contacta el seno urogenital, esto induce brotes endodérmicos desde los senos llamados bulbos sinovaginales. Estos bulbos proliferan y se fusionan para formar la placa vaginal, que más tarde se reabsorbe para crear el lumen vaginal. Esta canalización vaginal se completa por lo regular en la semana 20. Sin embargo, el lumen permanece separado de los senos urogenitales por la membrana del himen. Esta membrana degenera aún más para dejar sólo el anillo del himen.

La estrecha asociación de los conductos mesonéfrico (wolffiano) y paramesonéfrico (mülleriano) explica las anomalías simultáneas en sus órganos finales. Kenney y colegas (1984) mostraron que la mitad de las mujeres con malformaciones uterovaginales tienen asociados defectos del tracto urinario. Las anomalías más frecuentes asociadas con defectos renales son el útero unicorne, el útero didélfido, y los síndromes de agenesia; mientras que el útero arcuato y el útero bicornes son comúnmente menos vinculados (Reichman, 2010). Cuando se identifican las anomalías müllerianas, el sistema urinario puede ser evaluado por imágenes por resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*), por ecografía, o pielografía intravenosa (Hall-Craggs, 2013). Con las anomalías müllerianas los ovarios son normales funcionalmente, pero tienen una incidencia más alta de descenso anatómico defectuoso hacia la pelvis (Allen, 2012; Dabirashrafi, 1994).

Como se ha discutido, los conductos mesonéfricos usualmente degeneran; sin embargo, residuos persistentes pueden resultar clínicamente evidentes. Los vestigios mesonéfricos o wolffianos pueden persistir como quistes de los conductos de Gartner. Estos están típicamente localizados en la pared vaginal anterolateral próxima, pero pueden ser encontrados en otros sitios a lo largo de la longitud vaginal. Ellos pueden ser caracterizados mucho mejor por imágenes de MR, que ofrece una excelente resolución de imágenes en las interfaces del tejido blando. La mayoría de los quistes son asintomáticos y benignos y por lo general no requieren extirpación quirúrgica.

Restos intraabdominales wolffianos en la mujer incluyen pocos túbulos ciegos en el mesovario —el epoóforo— y similares adyacentes al útero —el paroóforo (véase figura 3-2F) (Moore, 2013). El epoóforo y el paroóforo pueden desarrollar quistes clínicamente identificables en el adulto.

■ Embriología de las gonadas

Aproximadamente a las 4 semanas, las gónadas se derivan del epitelio celómico que cubre la superficie media y ventral del cordón nefrogénico, en un lugar entre el octavo segmento torácico y el cuarto segmento lumbar. Por esta derivación separada mülleriana y de las gónadas, las mujeres con defectos müllerianos por lo regular tienen ovarios funcionales normales, y son fenotípicamente femeninas. El epitelio celómico se engrosa para formar la cresta genital, también conocida como reborde o cresta gonadal. Filamentos de estas células epiteliales se extienden hacia el mesénquima subyacente como los cordones sexuales primarios. Por la sexta semana, las células germinales primordiales han emigrado del saco vitelino para entrar a la cresta genital del mesénquima (figura 3-3). Las células germinales primordiales son entonces incorporadas a los cordones sexuales primarios.

En la séptima semana, los sexos pueden ser distinguidos, y los testículos son reconocidos durante una sección microscópica por sus bien definidos cordones testiculares irradiantes. Estos cordones se separan del epitelio celómico por el mesénquima que se convertirá en la túnica albugínea. Los cordones testiculares se desarrollan en los túbulos seminíferos y la red testicular. Esta red establece la conexión con pequeños tubos que surgen del conducto mesonéfrico. Estos pequeños tubos se convierten en los conductos eferentes que se vacían hacia el epidídimo y después en los vasos deferentes, que son los principales derivados de los conductos mesonéfricos.

En el embrión femenino, las células sexuales primarias dan lugar a los cordones medulares, que persisten sólo por un corto tiempo. El epitelio celómico de nuevo se multiplica en el mesénquima subyacente, y esos filamentos son los cordones corticales. En el cuarto mes, los cordones corticales comienzan a formar grupos de células aisladas llamadas folículos primordiales. Estos folículos contienen los oogonios, que provienen de las células germinales primordiales y están rodeados por una sola capa de células foliculares aplastadas derivadas de los cordones corticales. Las células foliculares sirven como células nutrientes de apoyo. A los 8 meses, el ovario se ha convertido en una estructura larga, estrecha y lobulada que está adjunta a la pared del cuerpo por el mesovario. El epitelio celómico ha sido separado por una banda de tejido conectivo —la túnica albugínea— de la corteza. En esta etapa, la corteza ya contiene folículos y está bien definida de la médula interna, que está compuesta de abundantes vasos sanguíneos, linfáticos y fibras nerviosas.

■ Embriología de los genitales externos

El primer desarrollo de los genitales externos es similar en ambos sexos. Ya en la semana 6 de gestación, estas protuberancias externas se han desarrollado rodeando la membrana cloacal. Éstas son pliegues cloacales a derecha e izquierda que se encuentran ventralmente para formar el tubérculo genital (figura 3-4). Con la división de la membrana cloacal en anal y urogenital, los pliegues cloacales se convierten en pliegues anal y uretral, respectivamente. Lateral a los pliegues uretrales surgen unas protuberancias genitales, y éstas se transforman en los pliegues labioescrotales. Entre los pliegues uretrales, el seno urogenital se extiende hacia la superficie del tubérculo genital agrandado para formar la ranura uretral. En la semana 7, la membrana urogenital se rompe, y expone la cavidad del seno urogenital al fluido amniótico.

El tubérculo genital se alarga para formar el pene en los masculinos, y el clítoris en las féminas. Sin embargo, no es posible diferenciarlos visualmente entre los genitales externos femeninos y masculinos hasta la semana 12. En el feto masculino, se forma la dihidrotestosterona (DHT, *dihydrotestosterone*) localmente por la reducción 5- α de testosterona. La DHT provoca que se alargue la distancia urogenital, que se agrande el pene, y que se fusionen los pliegues labioescrotales para formar el escroto.

En el feto femenino, sin DHT, la distancia anogenital no se alarga, y los pliegues uretrales y labioescrotales no se fusionan (figura 3-4C). El tubérculo genital se dobla caudalmente para convertirse en el clítoris, y el seno urogenital forma el vestíbulo de la vagina. Los pliegues labioescrotales se doblan para crear los labios mayores, mientras que los pliegues uretrales persisten como los labios menores.

La diferenciación genital externa femenina está completa a las 11 semanas, mientras que la diferenciación genital externa masculina se completa a las 14 semanas.

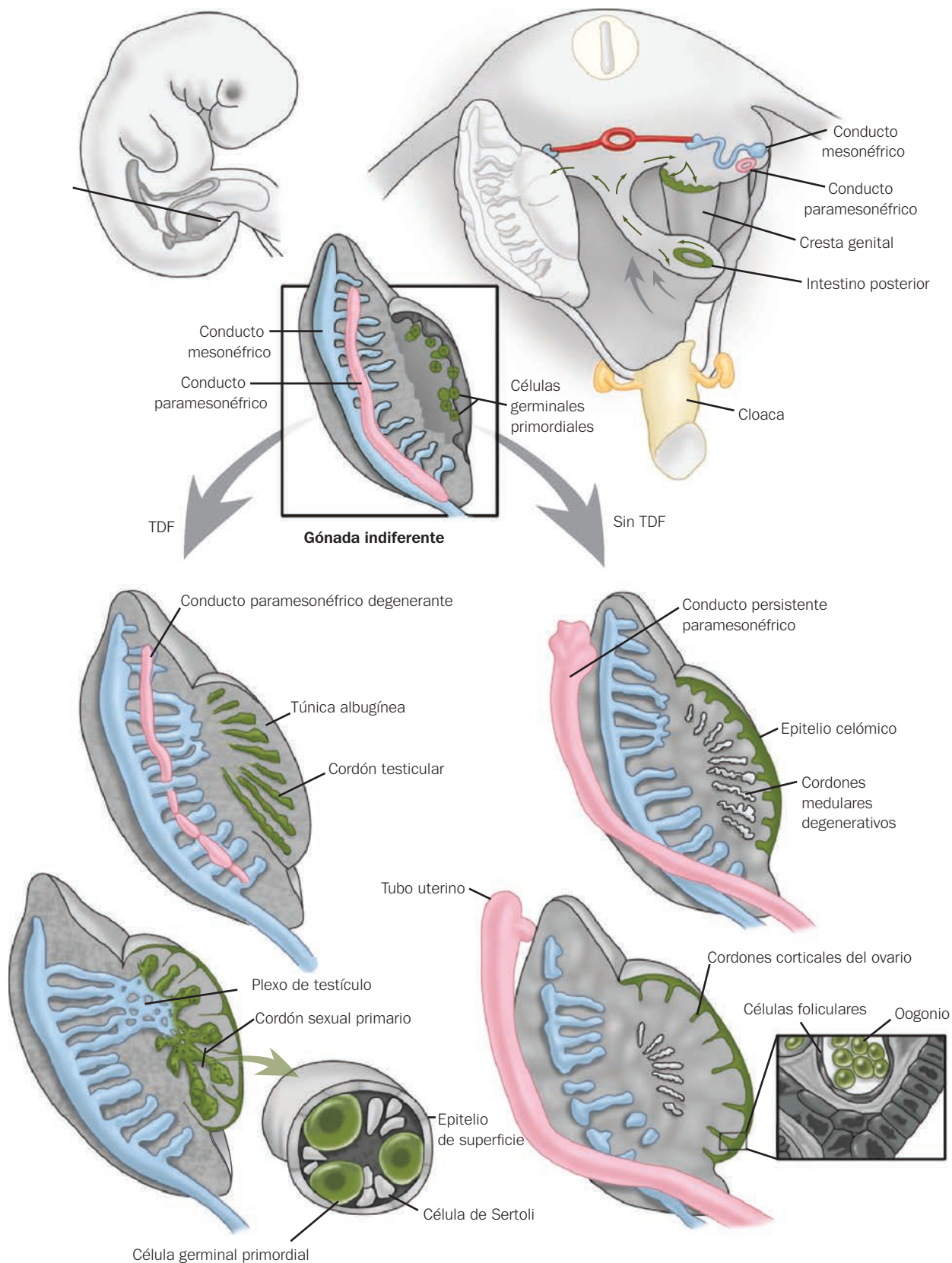


FIGURA 3-3 Diferenciación de la gónada embrionaria. TDF (*testis-determining factor*): factor determinante de los testículos.

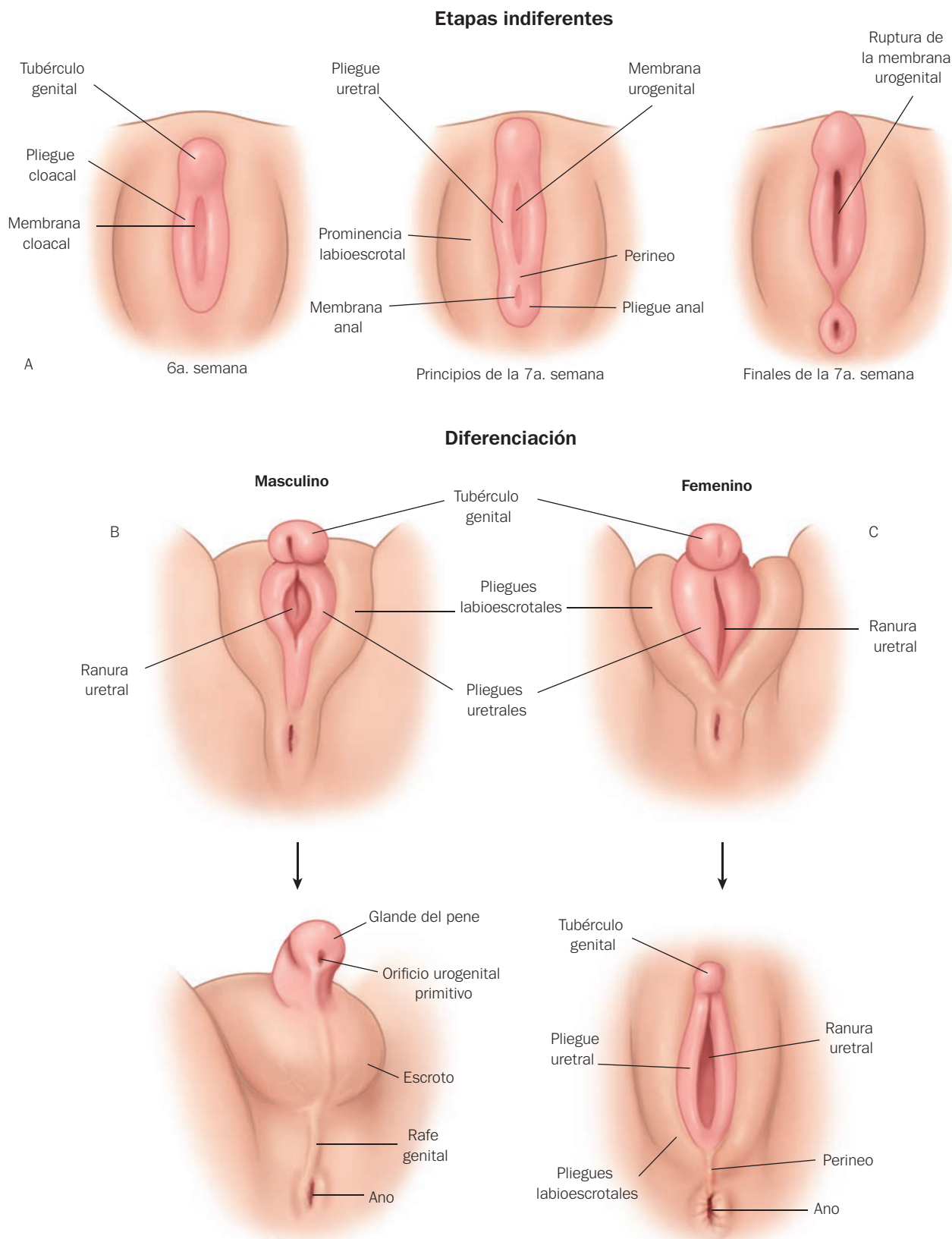


FIGURA 3-4 Desarrollo de los genitales externos. **A.** Etapa indiferente. **B.** Virilización de los genitales externos. **C.** Feminización. (Reproducida con permiso de Bradshaw KD. Anatomical disorders. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. (eds.). *Williams Gynecology*, 3a ed. New York: McGraw Hill Education; 2016.)

DIFERENCIACIÓN SEXUAL

La definición del género incorpora género genético, gonadal y fenotípico. El *género genético* –XX o XY– se establece en la fertilización. Sin embargo, durante las primeras 6 semanas, el desarrollo de los embriones masculino y femenino es morfológicamente indistinguible.

El *género gonadal* es anunciado por la diferenciación de la gónada primordial en un testículo o un ovario. Si un cromosoma Y está presente, la gónada comienza a desarrollarse en un testículo. El desarrollo del testículo es dirigido por una proteína llamada *factor determinante del testículo* (TDF, *testis determining factor*), que modula la transcripción de varios genes involucrados en la diferenciación gonadal. El TDF está codificado por el *gen de la región determinante del sexo* (SRY, *sex determining region*), localizado en el brazo corto del cromosoma Y. Pero el desarrollo del testículo es mucho más complejo y requiere otros genes autosómicos (Nistal, 2015a).

La importancia del gen SRY se demuestra en varias condiciones paradójicas. Primero, los varones fenotípicos 46,XX pueden resultar de la translocación del fragmento del cromosoma Y que contiene SRY al cromosoma X durante la meiosis de las células germinales masculinas (Wu, 2014). Similarmente, individuos 46,XY pueden parecer fenotípicamente femeninos si llevan una mutación del gen SRY (Helszer, 2013).

Por último, el *género fenotípico* comienza a las 8 semanas de gestación. Antes de esto, el desarrollo del tracto urinario en ambos sexos no es distinguible. A partir de entonces, la diferenciación de los genitales internos y externos del fenotipo masculino depende de la función testicular. En ausencia de los testículos, la diferenciación femenina continúa sin distinción del género genético (**cuadro 3-1**).

En los varones, el testículo fetal secreta una proteína llamada sustancia inhibidora mülleriana (MIS, *mullerian-inhibiting substance*), también conocida como hormona antimülleriana (AMH, *antimüllerian hormone*). Ésta actúa localmente como un factor paracrino para causar la regresión del conducto mülleriano. De esta forma, evita el desarrollo del útero, las trompas de Falopio, y la vagina superior. La AMH es producida por las células de Sertoli de los túbulos seminíferos. Es muy importante que estos túbulos aparezcan en las gónadas fetales y secreten AMH antes de la diferenciación de las células de Leydig, que son el lugar celular de la síntesis de la testosterona. La AMH se secreta tan temprano como a las 7 semanas, y la regresión

de los conductos müllerianos se completa entre las semanas 9 y 10. Como la AMH actúa localmente cerca de su lugar de formación, si un testículo estuviera ausente en un lado, el conducto mülleriano en ese lado persistiría, y el útero y las trompas de Falopio se desarrollarían en ese sitio.

Aparentemente, a través de la estimulación inicial de la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*), y más tarde por la hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) pituitaria fetal, los testículos fetales secretan testosterona. Esta hormona actúa directamente en el conducto wolffiano para efectuar el desarrollo de los vasos deferentes, el epidídimo, y las vesículas seminales. La testosterona también entra en la sangre del feto y actúa en el blastema de los genitales externos. En estos tejidos, la testosterona se convierte en 5α-DHT para causar la virilización de los genitales externos.

TRASTORNOS DEL DESARROLLO DEL SEXO

Definiciones

Como es evidente por la discusión anterior, el desarrollo anormal del sexo puede involucrar las gónadas, el sistema de los conductos internos, o los genitales externos. Los índices varían y aproximadamente 1 en cada 1 000 a 4 500 nacimientos (Murphy, 2011; Ocal, 2011). La nomenclatura utilizada para describir trastornos del desarrollo del sexo (DSD, *disorders of sex development*) ha evolucionado. La clasificación actual de estos trastornos incluye: 1) DSD asociado a los cromosomas sexuales, 2) DSD asociado a 46,XY, y 3) DSD asociado a 46,XX (**cuadro 3-2**) (Hughes, 2006).

Otros términos importantes describen los resultados fenotípicos anormales que pueden encontrarse. Primero, algunos trastornos del desarrollo sexual están asociados a gónadas subdesarrolladas anormales, es decir, *digénesis gonadal*. Con esto, si un testículo está mal formado, se le llama una *digénesis testicular*, y si un ovario está mal formado, se le llama *disgenesia gonadal*. En los pacientes afectados, la gónada subdesarrollada fracasa a la larga, lo cual se indica por los niveles elevados de gonadotropina. Otra secuela clínica importante es que los pacientes que llevan un cromosoma Y tienen alto riesgo de desarrollar un tumor de células germinales en la gónada digenética.

CUADRO 3-1 Estructuras embriónicas urogenitales y sus homólogos adultos

Estructura indiferente	Mujeres	Varones
Cresta genital	Ovario	Testículo
Células germinales primordiales	Ova	Espermatozoides
Cordones del sexo	Células granulosas	Túbulos seminíferos, células de Sertoli
Gubernáculo	Ligamentos redondos y útero-ováricos	Gubernáculo de testículos
Túbulos mesonéfricos	Epoóforo, paroóforo	Dúctulos eferentes, paradídimos
Conductos mesonéfricos	Conducto de Gartner	Epidídimo, conductos deferentes, conducto eyaculatorio
Conductos paramesonéfricos	Útero, trompas de Falopio, vagina superior	Vesícula prostática, apéndice de testículos
Seno urogenital	Vejiga, uretra Vagina Glándulas parauretrales Glándulas vestibulares grandes (Bartholin) y pequeñas	Vejiga, uretra Vesícula prostática Glándulas prostáticas Glándulas bulbouretrales
Tubérculo genital	Clítoris	Glande del pene
Pliegues urogenitales	Labios menores	Base de la uretra del pene
Prominencia labioescrotal	Labios mayores	Escroto

CUADRO 3-2 Trastornos del desarrollo del sexo (DSD, *disorders of sex development*). Clasificación**DSD asociado a los cromosomas sexuales**

- 45,X Turner^a
- 47,XXY Klinefelter^a
- 45,X/46,XY Digénesis gonádica mixta
- 46,XX/46,XY DSD Ovotesticular

DSD asociado a 46,XY

- Desarrollo testicular
 - Digénesis gonadal pura
 - Digénesis gonadal parcial
 - Ovotesticular
 - Retroceso de los testículos
- Producción o acción de andrógeno
 - Síntesis de andrógeno
 - Receptor de andrógeno
 - Receptor de LH/hCG
 - AMH

DSD asociado a 46,XX

- Desarrollo del ovario
 - Ovotesticular
 - Testicular
 - Digénesis gonadal
- Exceso de andrógeno
 - Fetal
 - Materno
 - De la placenta

^a Y variantes de síndrome.

AMH: hormona antimülleriana; hCG: gonadotropina coriónica humana; LH: hormona luteinizante.

Adaptado con permiso de Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, *et al.* Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol* 2006;2:148.

Un segundo término, *genitales ambiguos*, describe los genitales que no parecen claramente masculinos o femeninos. Anomalías pueden incluir hipospadias, testículos no descendidos, micropenes o clítoris agrandado, fusión y masa labial.

Por último, lo *ovotesticular* define los estados caracterizados por tejido testicular u ovárico en el mismo individuo. Antiguamente se le llamaba hermafroditismo verdadero. En estos casos, diferentes tipos de gónadas pueden ser pares. Los tipos de gónadas que pueden ser pares incluyen un testículo normal, un ovario normal, una disgenesia gonadal, disgenesia testicular, o un ovotesticular. En este último, tanto los elementos ováricos como testiculares se combinan dentro de la misma gónada. Con el DSD ovotesticular, la estructura del sistema de conductos interno depende de la gónada ipsilateral y su grado de determinación. Específicamente, la cantidad de AMH y de testosterona determina el grado en el cual el sistema de conductos interno es masculinizado o feminizado. Los genitales externos son por lo regular ambiguos y submasculinizados debido a que la testosterona es inadecuada.

■ Trastornos del cromosoma del sexo en el desarrollo sexual

Síndromes de Turner y Klinefelter

Los trastornos del cromosoma del sexo en el desarrollo sexual típicamente surgen de un número anormal de cromosomas del se-

xo. De estos, los síndromes de Turner y Klinefelter son los que se encuentran con más frecuencia (Nielsen, 1990).

El *síndrome de Turner* es causado por pérdida *de novo* o anomalía estructural severa de un cromosoma X en una hembra fenotípica. Los fetos más afectados son abortados espontáneamente. Sin embargo, en niñas con síndrome de Turner que sobreviven, el fenotipo varía ampliamente, pero casi todos los pacientes afectados tienen baja estatura. Los problemas asociados incluyen anomalías cardíacas (en especial estenosis de la aorta), renales, discapacidad auditiva, otitis media y mastoiditis, y un aumento de la incidencia de hipertensión, aclorhidria, diabetes mellitus y tiroiditis de Hashimoto. Es la forma más común de digénesis gonadal que lleva a la falla ovárica primaria. En estos casos el útero o la vagina son normales y capaces de responder a hormonas exógenas (Matthews, 2017).

Otra anomalía del cromosoma del sexo es el *síndrome de Klinefelter* (47,XXY). Estos individuos tienden a ser varones subvirilizados, altos, con ginecomastia y testículos pequeños y firmes. Tienen una fertilidad significativamente reducida por hipogonadismo debido a la falla gradual de las células testiculares. Estos hombres tienen un incremento en el riesgo de tumores de células germinales, osteoporosis, hipotiroidismo, diabetes mellitus, cáncer de mama, anomalías cardiovasculares, y problemas cognitivos y psicosociales (Aksglaede, 2013; Calogero, 2017).

DSD cromosómico ovotesticular

Varios cariotipos pueden crear un testículo y un ovario coexistentes, y de esta manera se encuentra el DSD ovotesticular en todas estas tres categorías de DSD (véase cuadro 3-2). En el grupo de cromosomas del sexo, el DSD ovotesticular puede surgir de un cariotipo 46,XX/46,XY. Aquí, un ovario, un testículo o un ovotestículo pueden estar apareados. El fenotipo en general refleja esto para trastornos ovotesticulares, que son descritos antes en esta página.

Para otros en el grupo DSD asociado a los cromosomas sexuales, los trastornos ovotesticulares surgen de un mosaico cromosómico como 45,X/46,XY. Con este cariotipo, una imagen de *digénesis gonadal mixta* muestra una disgenesia gonadal de un lado y una digénesis o testículo normal del otro. El aspecto fenotípico está en el rango desde un hombre subvirilizado hasta con genitales ambiguos, a estigmas de Turner.

■ Trastornos 46,XY del desarrollo del sexo

Una deficiente exposición de andrógeno de un feto destinado a ser masculino conlleva a DSD asociado a 46,XY —antiguamente llamado pseudohermafroditismo masculino. El cariotipo es 46,XY y los testículos están presentes con frecuencia. El útero está ausente, por lo general, como resultado de una producción normal de AMH embrionaria por las células de Sertoli. Estos sujetos son en muchas ocasiones estériles por espermatogénesis anormal y tienen un pene pequeño que es inadecuado para la función sexual. Como se vio en el cuadro 3-2, la etiología de DSD 46,XY puede ser producto del desarrollo anormal de los testículos o de la producción o la acción anormal de andrógeno.

Digénesis gonadal 46,XY

Este espectro de subdesarrollo anormal de la gónada incluye digénesis gonadal 46,XY mixta, parcial o completa. Estas están definidas por la cantidad de tejido testicular normal y por cariotipo. Dado el potencial de que aparezcan tumores de células germinales en testículos digenésicos y testículos intraabdominales, a los pacientes afectados se les ha aconsejado proceder a la gonadectomía (Jiang, 2016).

De estos, la *digénesis gonadal pura* es el resultado de una mutación del gen *SRY* o en otros genes con efectos determinantes de testículos (Hutson, 2014). Esto lleva a que la digénesis de las gónadas no produzca andrógenos o AMH. Esta condición, antiguamente llamada síndrome de Swyer, crea un fenotipo de mujer prepuberal normal y un sistema mülleriano normal debido a la ausencia de AMH.

La *digénesis gonadal parcial* define aquellos con desarrollo intermedio entre testículos normales y digenéticos. En dependencia del porcentaje de testículos subdesarrollados, las estructuras müllerianas y wolffianas y la ambigüedad genital se expresan variadamente.

La *digénesis gonadal mixta* es un tipo de trastorno ovotesticular de diferenciación sexual. Como se discutió en la página 39, una disgenesia gonadal, y la otra es un testículo normal o digenético. De los individuos afectados, 15% tienen un cariotipo 46,XY (Nistal, 2015b). El fenotipo tiene un amplio rango como con la digénesis gonadal parcial.

Por último, el *retroceso testicular* puede seguir el desarrollo inicial de los testículos. Un amplio espectro fenotípico es posible y depende del momento de la falla de los testículos.

Acción o producción anormal de andrógeno

En algunos casos, los trastornos 46,XY de diferenciación sexual son producto de anomalías en: 1) biosíntesis de la testosterona, 2) función del receptor LH, 3) función AMH, o 4) acción del andrógeno receptor. Primero, la vía de la biosíntesis de esteroide del sexo puede sufrir defectos enzimáticos que bloqueen la producción de testosterona. En dependencia del momento y grado de bloqueo, pueden resultar los varones subvirilizados o mujeres fenotípicas. En contraste a estos defectos enzimáticos centrales, las anomalías de la periferia pueden ser las responsables. Particularmente, la acción de la enzima tipo 2 de la reductasa 5- α anormal lleva a la conversión afectada de testosterona a la DHT y por consiguiente a la subvirilización.

Segundo, anomalías del receptor hCG/LH dentro de los testículos pueden llevar a la aplasia/hipoplasia de la célula de Leydig y a la producción disminuida de testosterona. En contraste, los trastornos de AMH y de los receptores del mismo tienen como resultado el síndrome del conducto mülleriano persistente (PMDS, *persistent müllerian duct syndrome*). Los pacientes afectados lucen como varones, pero tienen un útero y trompas de Falopio persistentes, debido al fallo de la acción de la AMH.

Por último, el receptor de andrógeno puede estar defectuoso y resultar en el síndrome de insensibilidad al andrógeno (AIS, *androgen-insensitivity syndrome*). La resistencia a los andrógenos puede ser incompleta y asociada con varios grados de virilización y ambigüedad genital. Formas más leves han sido descritas en hombres con factor de infertilidad masculina severa y pobre virilización.

Las mujeres con síndrome de insensibilidad al andrógeno completa (CAIS, *complete androgen-insensitivity syndrome*) tienen aspecto de mujeres fenotípicamente normales al nacer. Ellas a menudo presentan en la pubertad amenorrea primaria. Los genitales externos parecen normales; se nota el vello púbico y el axilar pobre o ausente; la vagina está recortada o tiene una abertura ciega; y el útero y las trompas de Falopio están ausentes. Sin embargo, éstas desarrollan senos durante la maduración puberal debido a andrógenos abundantes o la conversión de estrógeno. Los testículos pueden ser palpables en los labios o el área inguinal o ser encontrados intraabdominalmente. Se recomienda la extirpación quirúrgica de los testículos después de la pubertad para disminuir el riesgo asociado de tumores de células germinales, que puede ser tan alto como de 20 o 30%.

■ Trastorno del desarrollo sexual asociado a 46,XX

Como se observó en el cuadro 3-2, la etiología de los trastornos 46,XX de la diferenciación sexual pueden resultar del desarrollo anormal de los ovarios o de exposición excesiva de andrógenos.

Desarrollo ovárico anormal

Los trastornos del desarrollo ovárico de aquellos con complemento 46,XX incluyen: 1) digénesis gonadal, 2) DSD testicular, y 3) DSD ovotesticular.

Con *digénesis gonadal 46,XX*, similar al síndrome de Turner, se desarrolla disgenesia gonadal. Esto lleva al hipogonadismo, a genitales femeninos normales prepuberales, y estructuras müllerianas normales, pero otros estigmas Turner están ausentes.

Con *DSD testicular 46,XX* varias posibles mutaciones genéticas llevan a la formación de pseudotesticulos dentro del ovario —la disgenesia gonadal, el testículo digenético, u ovotesticulo. Los defectos pueden surgir de la translocación de *SRY* hacia un cromosoma X. En individuos sin translocación de *SRY*, otros genes con efectos determinantes de testículos es muy posible que se activen. Pese a esto, la producción de AMH provoca la retracción del sistema mülleriano, y los andrógenos promueven el desarrollo del sistema wolffiano y la masculinización de los genitales externos. La espermatogénesis, sin embargo, está ausente debido a la falta de genes necesarios en el brazo largo del cromosoma Y. Estos individuos no son usualmente diagnosticados hasta la pubertad o durante la evaluación de infertilidad.

Con *DSD ovotesticular 46,XX*, los individuos poseen un ovotesticulo unilateral con un ovario o testículo contralateral, u ovotesticulos bilaterales. Los resultados fenotípicos dependen del grado de exposiciones al andrógeno y reflejan aquellos por otros DSD ovotesticulares discutidos en la página 39.

Exceso de andrógeno

La discordancia entre el sexo gonadal (46,XX) y la aparición fenotípica de los genitales externos (masculinizados) pueden resultar también de la exposición fetal excesiva al andrógeno. Esto fue anteriormente llamado pseudohermafroditismo femenino. En los individuos afectados, los ovarios y las estructuras de los conductos internos femeninos como el útero, el cuello uterino, y la vagina superior están presentes. De esta forma, los pacientes son potencialmente fértiles. Los genitales externos, sin embargo, son virilizados en un grado variable dependiendo de la cantidad y el momento de la exposición al andrógeno. Las tres estructuras embrionarias que son por lo regular afectadas por los niveles elevados de andrógeno o trastornos en el desarrollo ovárico son el clítoris, los pliegues labioescrotales, y el seno urogenital. Como resultado, la virilización puede estar en un rango de ligera clitoromegalia a la fusión labial posterior y el desarrollo de un falo con una uretra peneana. El grado de virilización puede ser descrita por el resultado de Prader, que tiene un rango de 0 para una mujer de apariencia normal, a 5 para un varón virilizado normal.

Las fuentes maternas, de la placenta o fetales, pueden aportar el exceso de niveles de andrógeno. El exceso de andrógeno derivado maternalmente puede venir de tumores ováricos virilizantes tales como el luteoma y el tumor de células Sertoli-Leydig de tumores virilizantes adrenales. Por fortuna, estas neoplasias infrecuentemente causan efectos fetales por la tremenda habilidad de los sincitiotrofoblastos en la placenta de convertir esteroides C19 —androstenediona y testosterona— a estradiol por vía de la enzima aromatasa (capítulo 5, p. 103). Como otra fuente, los fármacos como la testosterona, el danazol, y otros derivados de andrógenos pueden causar virilización fetal.

De las fuentes fetales, la exposición puede surgir de la hiperplasia adrenal congénita fetal (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*). Esto es el resultado de una deficiencia de una enzima fetal en la vía esteroidogénica que lleva a la acumulación de andrógeno. El defecto más común es la deficiencia de hidroxilasa-21. La CAH es una causa frecuente de virilización y tiene una incidencia aproximada de 1 en 10 000 a 20 000 en nacidos vivos (Speiser, 2010).

Con la CAH, los fenotipos dependen de la locación del defecto de la enzima en la vía del esteroide y de la severidad de la deficiencia enzimática resultante (Miller, 2011). Con una severa deficiencia enzimática, los recién nacidos afectados tienen un consumo de sal y virilización que resultan en peligro para su vida. Otras mutaciones pueden provocar sólo virilización (Auchus, 2015). Las anomalías más leves se presentan más tarde y son descritas como CAH “no clásica”, “aparición tardía”, o “aparición adulta”. En estos pacientes, la activación del eje adrenal en la pubertad aumenta la esteroidogénesis y desenmascara una deficiencia enzimática leve. El exceso de andrógeno suministra una retroalimentación negativa a los receptores de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) en el hipotálamo. Estos pacientes a menudo presentan hirsutismo, acné, y anovulación. De esta manera, la aparición tardía de CAH puede imitar el síndrome poliquístico ovárico (McCann-Crosby, 2014). En algunos ejemplos, la CAH puede estar diagnosticada antes del nacimiento. La terapia temprana materna con la dexametasona puede desanimar el exceso de andrógeno para minimizar la virilización (capítulo 16, p. 317).

De fuentes placentarias raras, la deficiencia placentaria de aromatasa de una mutación del gen *CYP19* fetal causa una acumulación del andrógeno de la placenta y una baja producción de estrógenos en la misma (capítulo 5, p. 105) (Jones, 2007). Consecuentemente, tanto la madre como el feto 46,XX son virilizados.

■ Asignación del género

El alumbramiento de un recién nacido con un trastorno de la diferenciación sexual es una emergencia médica potencial y puede crear posibles ramificaciones sociales y psicosexuales duraderas para el individuo y la familia. Idealmente, tan pronto como el neonato afectado está estable, se alienta a los padres a cargar al niño. Se refieren al recién nacido como “su bebé”, y términos sugeridos que incluyen “pene”, “gónadas”, “pliegues” y “seno urogenital” para referirse a las estructuras subdesarrolladas. El obstetra explica que los genitales están formados incompletamente y enfatiza la gravedad de la situación y la necesidad de una rápida consulta y análisis de laboratorio.

Ya que los fenotipos idénticos o similares pueden tener varias etiologías, la identificación de un DSD específico puede requerir varios instrumentos para el diagnóstico (McCann-Crosby, 2015). El examen físico neonatal relevante evalúa: 1) la habilidad para palpar gónadas en las regiones labioescrotales o inguinales, 2) la habilidad para palpar el útero durante el examen rectal, 3) tamaño del pene, 4) pigmentación de los genitales, y 5) presencia de otras características de síndrome. Se evalúa la condición metabólica del recién nacido, como hipercaliemia, hiponatremia, e hipoglucemia, que pueden indicar CAH. La madre se examina para buscar signos de hiperandrogenismo. Otras pruebas incluyen estudios genéticos, medición de las hormonas, imágenes, y en algunos casos biopsias laparoscópicas, endoscópicas y de las gónadas. El ultrasonido muestra la presencia o ausencia de estructuras wolffianas/müllerianas, puede localizar las gónadas, e identificar malformaciones asociadas tales como anomalías renales.

ANOMALÍAS DE LA VEJIGA Y PERINEALES

Muy temprano durante la formación del embrión, una membrana cloacal bilaminar se encuentra al final del caudal del disco ger-

minal y forma la pared abdominal infraumbilical. Normalmente, un crecimiento hacia adentro del mesodermo, entre las capas endodérmicas y ectodérmicas de la membrana cloacal, conduce a la formación de la musculatura abdominal baja y los huesos pélvicos. Sin este reforzamiento, la membrana cloacal se rompe prematuramente, y en dependencia del grado del defecto infraumbilical, puede resultar en extrofia cloacal, de la vejiga o en epispadias.

De estos trastornos, la *extrofia cloacal* es rara. Ésta incluye la tríada de onfalocele, extrofia de la vejiga y ano imperforado.

La *extrofia de la vejiga* es poco común y está caracterizada por una vejiga expuesta que yace fuera del abdomen. Resultados asociados incluyen genitales externos anormales y una sínfisis del pubis ensanchada. A su vez, sin embargo, el útero, las trompas de Falopio y los ovarios son típicamente normales excepto por ocasionales defectos de fusión del conducto mülleriano. El embarazo con extrofia de la vejiga está asociado con un mayor riesgo de pielonefritis, retención urinaria, obstrucción uretral, prolapso del órgano pélvico, nacimiento prematuro, y mala presentación del feto. La Asociación Urológica Americana ha publicado lineamientos de manejo del embarazo (Eswara, 2016). Debido a las extensas adherencias de reparaciones previas y anatomía alterada típicamente encontradas, algunos recomiendan un parto por cesárea planificado en un centro de atención terciaria (Deans, 2012; Dy, 2015; Greenwell, 2003).

La *epispadias* sin extrofia de la vejiga es rara y se desarrolla en asociación con otras anomalías como una uretra ensanchada patente, clítoris ausente o bifido, pliegues labiales no fusionados y monte púbico aplastado. Anomalías vertebrales y diátesis de la sínfisis del pubis son también comunes.

Las *anomalías del clítoris* son inusuales. Una es la duplicación del clítoris o clítoris bifido, que es raro y habitualmente se desarrolló en asociación con la extrofia de la vejiga o epispadias. Con una uretra fállica femenina, la misma se abre en la punta del clítoris. Por último, la clitoromegalia notable en el momento del nacimiento, sugiere la exposición del feto a exceso de andrógenos (página 40). En otros casos, la clitoromegalia congénita en las mujeres, nacidas en extremo prematuras, es un resultado raro pero bien reconocido, que se piensa sea debido a niveles de andrógenos efímeros en estas neonatas (Greaves, 2008).

Como se ha hecho notar, el himen marca el límite embriológico entre estructuras derivadas del seno urogenital y mülleriano. Las *anomalías del himen* incluyen hímenes imperforados, microperforados, cribiforme (como un tamiz), navicular (en forma de bote) y tabicado. Éstos son el resultado del fallo en la canalización de la parte final inferior de la pared vaginal: la membrana del himen. Sus índices se aproximan a 1 en cada 1 000 a 2 000 mujeres (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2016). Durante el periodo neonatal, cantidades significativas de moco pueden secretarse debido a la estimulación materna de estrógeno. Con un himen imperforado, las secreciones se acumulan para formar una masa abultada translúcida amarillo-grisácea, llamada hidro o mucocolpos en el introito vaginal. La mayoría son asintomáticos y se resuelve cuando el moco se reabsorbe y los niveles de estrógeno disminuyen, pero en raras ocasiones puede causar retención urinaria perinatal de sus efectos de masa (Johal, 2009).

ANOMALÍAS MÜLLERIANAS

Cuatro deformidades principales surgen de etapas embriológicas defectuosas de los conductos müllerianos: 1) agénesis de ambos conductos, ya sea focalmente o en toda la longitud del conducto; 2) maduración unilateral de un conducto mülleriano con desarrollo incompleto o ausencia del lado opuesto; 3) ausencia

o fusión defectuosa de la línea media de los conductos; o 4) canalización defectuosa. Varias clasificaciones se han propuesto, y el **cuadro 3-3** muestra la de la Sociedad Americana de Fertilidad (1988). Ésta separa las anomalías en grupos con características similares, pronósticos para el embarazo, y tratamiento. También incluye una para anomalías asociadas con la exposición del feto al dietilestilbestrol (DES, *diethylstilbestrol*). Otros variados sistemas de clasificaciones han sido hechas, pero ésta es la más ampliamente utilizada (Acién, 2011; Di Spiezo Sardo, 2015; Oppelt, 2005).

Las anomalías müllerianas pueden ser sospechadas por síntomas o resultados del examen físico como septos vaginales, vagina con terminal ciega, o cuello del útero duplicado. La amenorrea puede ser una queja inicial para aquellas con agénesis de un componente mülleriano. En aquellas con una obstrucción de la salida, el dolor pélvico por sangre oculta que se acumula y distiende la vagina, el útero o las trompas de Falopio, puede surgir de un endometrio funcional. La endometriosis y su dismenorrea, dispareunia y dolor crónico asociados son también frecuentes por obstrucción de la salida.

■ Agénesis mülleriana

Los defectos segmentales de clase I son causados por hipoplasia mülleriana o agénesis como se muestra en la **figura 3-5**. Estos defectos del desarrollo pueden afectar la vagina, el cuello del útero, el útero o las trompas de Falopio y pueden ser aisladas o coexistir con otros defectos müllerianos.

CUADRO 3-3 Clasificación de las anomalías müllerianas

- | |
|--|
| I. Hipoplasia segmental mülleriana o agénesis |
| a. Vaginal |
| b. Cervical |
| c. Fondo uterino |
| d. De las trompas |
| e. Anomalías combinadas |
| II. Útero unicorne |
| a. Cuerno rudimentario comunicante |
| b. Cuerno no comunicante |
| c. Sin cavidad endometrial |
| d. Sin cuerno rudimentario |
| III. Didelfos uterino |
| IV. Útero bicorne |
| a. Completo –división hasta el orificio interno |
| b. Parcial |
| V. Útero septo |
| a. Completo –del septo al orificio interno |
| b. Parcial |
| VI. Arcuato |
| VII. Relacionada con el dietilestilbestrol |

Datos de la American Fertility Society. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* Jun 1988; 49(6):944-955.

■ Anomalías vaginales

De todas las anomalías vaginales, la agénesis vaginal es la más profunda y puede ser aislada o asociada con otras anomalías müllerianas. Un ejemplo es el síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH, *Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser*), en el cual la agénesis vaginal superior está típicamente asociada con la hipoplasia uterina o agénesis. Menos frecuente, este síndrome también muestra anomalías de los sistemas renal, óseo, y auditivo. Esta tríada se conoce por las siglas MURCS, que refleja aplasia de los conductos müllerianos, renal, y displasia somática cervicotorácica (Rall, 2015).

La importancia obstétrica de las anomalías vaginales depende grandemente del grado de obstrucción. La agénesis vaginal completa, a menos que sea corregida operativamente, impide el embarazo por coito vaginal. Con síndrome MRKH, una vagina funcional puede ser creada, pero la agénesis uterina proscribió la maternidad. En estas mujeres, sin embargo, los óvulos pueden ser recuperados para la fertilización *in vitro* (IVF, *in vitro fertilization*) en una madre sustituta (Friedler, 2016). El trasplante uterino es en la actualidad experimental pero depara promesas futuras para estas mujeres (Johannesson, 2016).

De otras anomalías vaginales, los septos congénitos se pueden formar longitudinal o transversalmente, y cada uno puede surgir de un defecto de fusión o reabsorción. Los septos longitudinales dividen la vagina en porciones derecha e izquierda. Pueden ser completos y extenderse a lo largo de toda la vagina. Los septos parciales por lo regular se forman en lo alto de la vagina pero pueden desarrollarse en los niveles bajos. Los septos están típicamente asociados con otras anomalías müllerianas (Haddad, 1997).

Durante el parto, un septo vaginal longitudinal completo no causa distocia porque el lado de la vagina a través del cual el feto desciende se dilata de manera satisfactoria. Sin embargo, un septo incompleto o un longitudinal parcialmente obstruido pueden interferir con el descenso. En ocasiones, una mujer con septo distal longitudinal se presenta al parto. Durante la segunda etapa del parto, este septo por lo general se atenúa por la presión de la cabeza del feto. Después de asegurar una analgesia adecuada, la conexión del septo se aísla, se sujeta con pinzas, se secciona transversalmente y se liga. Después del alumbramiento de la placenta, la conexión superior puede ser seccionada mientras, con mucho cuidado, se evita dañar la uretra.

Un septo seccionado presenta una obstrucción de grosor variable. Puede desarrollarse a cualquier profundidad de la vagina, pero la mayoría se encuentran en la tercera parte inferior (Williams, 2014). Éstos pueden estar perforados o no, y de este modo la obstrucción o infertilidad está presente de forma variable. Durante el parto, las estenosis perforadas pueden ser tomadas por error por el límite superior de la cámara vaginal y la apertura septal es mal identificada como una apertura cervical no dilatada (Kumar, 2014). Si se encuentra durante el parto, y después que la apertura externa se ha dilatado completamente, la cabeza incide en el septo y causa que se abulte hacia abajo. Si el septo no cede, una presión ligera estirándolo en su apertura por lo regular no necesita más dilatación, pero en ocasiones se requieren unas incisiones en cruz para permitir el alumbramiento (Blanton, 2003). Si hay un septo trasversal grueso, sin embargo, el parto por cesárea puede ser necesario.

■ Anomalías del cuello del útero

Anomalías del desarrollo del cuello del útero incluyen agénesis parcial o completa, duplicación, y septos longitudinales. La agénesis completa no corregida es incompatible con el embarazo, y la fertilización *in vitro* con útero sustituto gestacional es una opción.

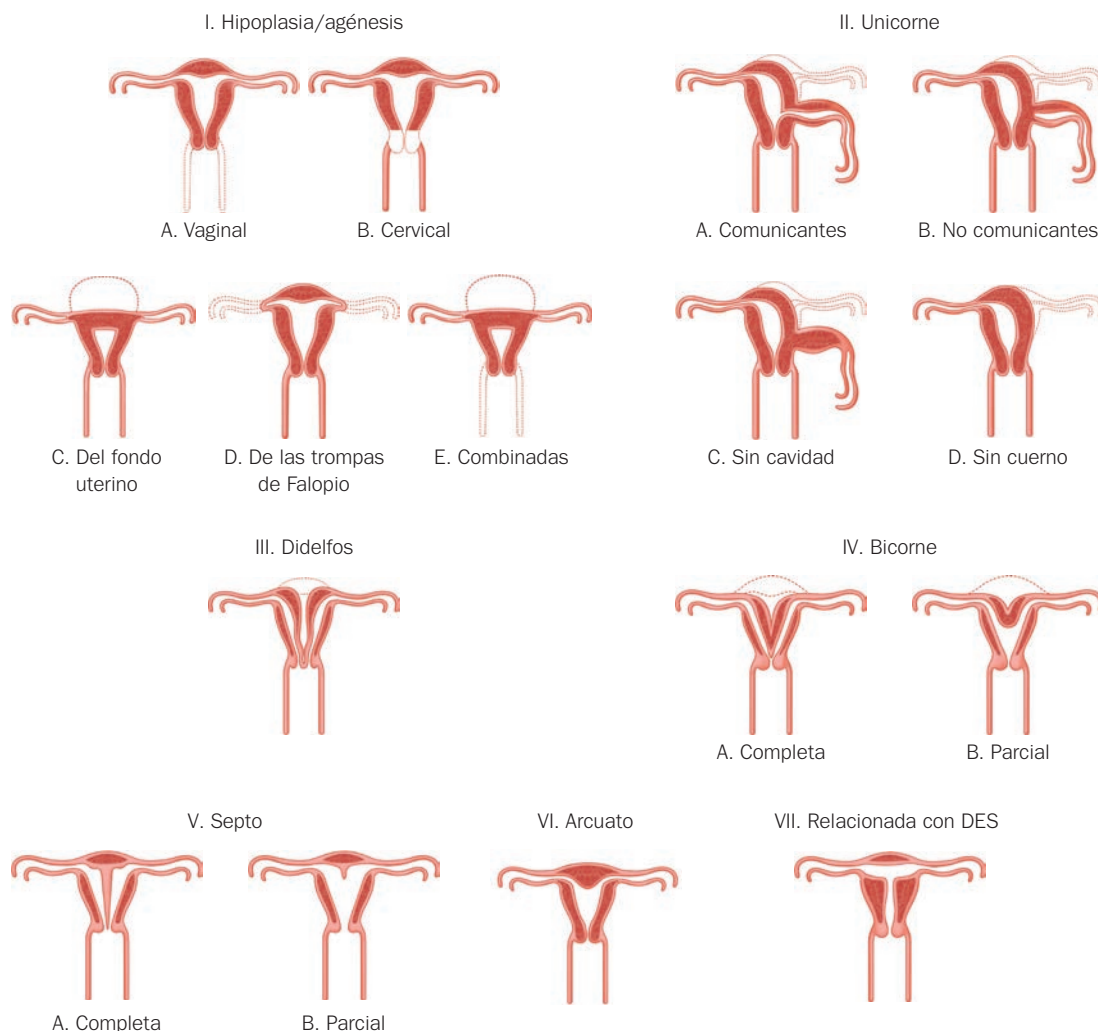


FIGURA 3-5 Clasificación de anomalías müllerianas. DES, dietilestilbestrol. (Modificada con permiso de la American Fertility Society: The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988 Jun; 49(6):944-955.)

La corrección quirúrgica por anastomosis uterovaginal ha resultado en un embarazo exitoso (Kriplani, 2012). Las complicaciones significativas acompañan esta cirugía correctiva, y la necesidad de una clara delineación anatómica preoperatoria ha sido enfatizada por Rock (2010) y Roberts (2011) y sus colegas. Por esta razón, ellos recomiendan la histerectomía para una agénesis del cuello del útero y reservar los intentos de reconstrucción para pacientes cuidadosamente seleccionados con génesis cervical.

■ Anomalías uterinas

En el cuadro 3-3 se muestran, de una gran variedad, unas pocas de las más comunes malformaciones uterinas. Una preponderancia exacta en la población de estas malformaciones es difícil de evaluar porque las mejores técnicas de diagnóstico son invasivas. Dicho esto, la preponderancia encontrada por técnicas de imágenes tienen un rango de 0.4 a 10%, y las tasas en mujeres con aborto espontáneo recurrente son significativamente más altas (Byrne, 2000; Dreisler, 2014; Saravelos, 2008). En una población general, el resultado más común es el útero arcuato, seguido en orden descendente por las clases de unicornuados, didélfico, bicorne y tabicado (Chan, 2011b).

Las anomalías müllerianas pueden ser descubiertas durante el examen de la pelvis, el parto por cesárea, la esterilización de las trompas, o la evaluación de infertilidad. En dependencia de la presentación clínica, los instrumentos de diagnóstico pueden incluir al ultrasonido, la histerosalpingografía, imágenes por resonancia magnética, laparoscopia e histeroscopia. Cada uno tiene limitaciones, y pueden ser utilizados en combinación para definir por completo la anatomía. Para las mujeres que se someten a una evaluación de fertilidad, la histerosalpingografía (HSG, *hysterosalpingography*) es comúnmente seleccionada para la evaluación de la cavidad uterina y de la obstrucción en las trompas. Está contraindicada durante el embarazo. La técnica de HSG define pobremente el contorno uterino externo y puede delinear sólo cavidades sin obstrucción. En cuanto a esta evidencia, recuerden que algunos cuernos rudimentarios unicornuados adolecen de cavidad. También, obstrucciones de la salida impedirán el llenado por tinte.

En la mayoría de los escenarios clínicos, el ultrasonido transvaginal bidimensional (2-D TVS, *two-dimensional transvaginal sonography*) se realiza inicialmente. Para esta indicación, la exactitud recogida para TVS es 90 a 92% (Pellerito, 1992). El ultrasonido por infusión salina (SIS, *saline infusion sonography*) mejora la delineación del endometrio y la morfología uterina interna, pero sólo con

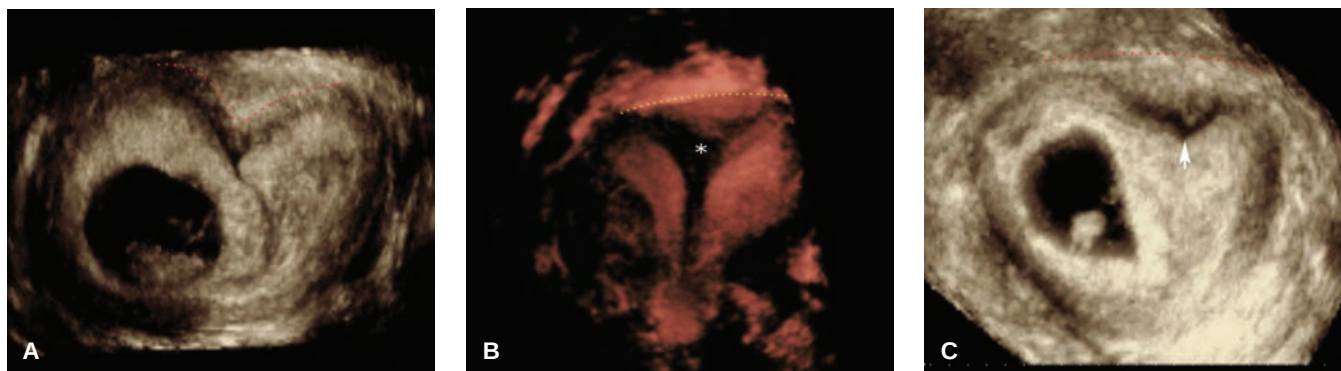


FIGURA 3-6 Imágenes tridimensionales transvaginales ultrasónicas. **A.** Útero bicornue con 8 semanas de gestación. El contorno del fondo uterino externo (*líneas de puntos rojos*) se inserta por debajo de la línea intercornual, y las cavidades endométricas se comunican. **B.** Útero tabicado con 5 semanas de gestación. El contorno del fondo uterino externo (*líneas de puntos amarillos*) y el largo septo (asterisco) se extiende hacia el final en la línea media. **C.** Útero arcuato con un embarazo de 8 semanas. El contorno del fondo uterino externo es normal y convexo (*líneas de puntos rojos*) pero la cavidad endometrial del fondo uterino es ligeramente hundido (*flecha*).

una cavidad endometrial patente. También está contraindicado durante el embarazo. El ultrasonido tridimensional (3-D, *three-dimensional*) es más exacto que el ultrasonido 2-D porque suministra imágenes uterinas virtualmente desde cualquier ángulo. De esta forma, las imágenes coroneales pueden ser construidas como se muestra en la *figura 3-6*, y éstas son esenciales en la evaluación de los contornos uterinos externos (Grimbixis, 2016). Tanto el ultrasonido 2-D como 3-D son adecuados para su uso durante el embarazo. Varios estudios han reportado muy buena concordancia entre 3-D TVS e imágenes por MR de las anomalías müllerianas (Deutch, 2008; Graupera, 2015). Las imágenes por MR se prefieren a menudo para anatomías complejas, especialmente en casos para los cuales la cirugía correctiva se planifica. Estas imágenes suministran una delineación clara de la anatomía interna y externa y tiene una exactitud reportada de hasta 100% para la evaluación de la anomalía mülleriana (Bermejo, 2010; Pellerito, 1992). En adición, las anomalías complejas y los diagnósticos secundarios comúnmente asociados, como las anomalías renales u óseas, pueden ser concurrentemente evaluados. Las precauciones de la MR durante el embarazo se discuten en el capítulo 46 (p. 910).

En algunas mujeres que están bajo evaluación por infertilidad, se puede seleccionar la histeroscopia y la laparoscopia para evaluar anomalías müllerianas; investigar por endometriosis, que es a menudo coexistente, y excluir otras patologías de la cavidad uterina o de las trompas (Puschek, 2008; Saravolos, 2008). En el embarazo, estos métodos son en pocas ocasiones utilizados para diagnosticar anomalías müllerianas y la histeroscopia está contraindicada.

Útero unicorne (clase II)

Con esta anomalía, puede estar ausente el cuerno rudimentario y subdesarrollado. Si está presente, alcanza comunicarse o no con el cuerno dominante, y puede contener o no una cavidad cubierta por el endometrio (véase *figura 3-5*). Estimados de la población general citan una incidencia de 1 en 4 000 mujeres (Reichman, 2009). Esta anomalía puede ser detectada durante una evaluación de fertilidad por HSG. Pero como se ha hecho notar, los cuernos rudimentarios que no se encuentran en la cavidad o que no se comunican no pueden ser llenados con tinte. Si se sospecha esta anomalía, el ultrasonido en 3-D aumenta la exactitud del diagnóstico, pero se prefieren las imágenes por MR. Muy importante, 40% de las mujeres afectadas tendrán anomalías renales (Fedele, 1996).

Esta anomalía mülleriana conlleva riesgos obstétricos significativos, incluyendo abortos espontáneos en el primer y segundo trimestres, mala presentación del feto, restricción del crecimiento

fetal, muerte del feto, membranas rotas permanentemente, y parto pretérmino (Chan, 2011a; Hua, 2011; Reichman, 2009). Un flujo de sangre uterina anormal, incompetencia del cuello del útero, y tamaño disminuido de la cavidad y disminución de la masa muscular del hemiútero se postulan para ser la base de estos riesgos (Donderwinkel, 1992).

Los cuernos rudimentarios también aumentan el riesgo de un embarazo ectópico dentro de los restos, que puede ser desastroso. Este riesgo incluye los rudimentos de la cavidad no comunicantes, para lo cual la migración transperitoneal del espermatozoides permite la fertilización de un óvulo y el embarazo (Nahum, 2004). En un informe de 70 de tales embarazos, Rolen y asociados (1966) encontraron que el cuerno rudimentario uterino se rompió antes de las 20 semanas a lo sumo. Nahum (2002) revisó la literatura desde 1900 hasta 1999 e identificó 588 embarazos con cuernos rudimentarios. La mitad tuvo rotura uterina y el 80% antes del tercer trimestre. Del total de 588, la tasa de supervivencia neonatal fue sólo de 6%.

Las imágenes permiten un diagnóstico temprano del embarazo con un cuerno rudimentario para que pueda ser tratado ya sea con el metotrexato o quirúrgicamente antes de la ruptura (Dove, 2017; Edelman, 2003; Khati, 2012; Worley, 2008). Aunque no se enfatiza en la *figura 2-5*, el lugar de la junta entre el cuerno rudimentario a veces puede ser ancho y vascularizado.

Si se diagnostica en una mujer que no esté embarazada, la mayoría recomienda extirpar quirúrgicamente un cuerno que no tenga cavidad (Fedele, 2005; Rackow, 2007). Los datos en relación con un embarazo subsiguiente después de la extirpación son escasos. En una serie de ocho mujeres, todas tuvieron parto pretérmino por cesárea (Pados, 2014).

Didelfo uterino (clase III)

Esta anomalía uterina surge de una falta completa de fusión que resulta en dos hemiúteros y dos cuellos del útero separados por completo y usualmente dos vaginas (véase *figura 3-5*). Es común entre marsupiales, por ejemplo, la zarigüeya americana —*Didelphis virginiana*. La mayoría de las mujeres tiene una vagina doble o un septo vaginal longitudinal. El didelfo uterino puede estar aislado. O puede componer una tríada con una hemivagina obstruida y con agénesis renal ipsilateral (OHVIRA, *obstructed hemivagina and with ipsilateral renal agenesis*), también conocida como síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich (Tong, 2013).

Estas anomalías se sospechan en el examen de la pelvis por la identificación de un septo vaginal longitudinal y dos cuellos de útero. Durante la HSG para la evaluación de fertilidad, el contraste

muestra dos canales endocervicales separados. Éstos se abren en cavidades endometriales fusiformes separadas que no se comunican y que cada una termina con una trompa de Falopio solitaria. En las mujeres sin problemas de fertilidad, el TVS de 2-D o 3-D es un instrumento de imágenes iniciales lógicas, y se ven cuernos uterinos divergentes separados con un gran fondo uterino que se interpone. Las cavidades endometriales están separadas uniformemente. Las imágenes por MR pueden ser valiosas en casos sin resultados clásicos.

Consecuencias obstétricas adversas asociadas con el didelfo uterino son similares pero menos frecuentes que aquellas que se ven con el útero unicornuado. Los riesgos acrecentados incluyen abortos espontáneos, nacimientos pretérmino, y mala presentación del feto (Chan, 2011a; Grimbizis, 2001; Hua, 2011).

La uteroplastia para cada didelfo uterino o un útero bicorne comprende la extirpación del miometrio que se interpone y recombinación del fondo uterino (Alborzi, 2015). Estas cirugías, realizadas de manera excepcional, se escogen para pacientes especialmente seleccionadas que han tenido abortos espontáneos inexplicados. Aún más, no hay datos confirmados con evidencias que confirmen la eficacia de tal reparación quirúrgica.

Útero bicorne (clase IV)

Esta anomalía de fusión tiene como resultado dos hemiúteros. Como se muestra en la figura 3-5, el miometrio central corre parcial o completamente hacia el cuello del útero. Un útero bicorne completo se puede extender hacia orificio cervical interno y tener un cérvix simple (unicollis bicornuada) o llegar hasta la os externa (bicollis bicornuada). Como en el didelfo uterino, la coexistencia de un septo vaginal longitudinal no es poco común.

La discriminación radiológica de un útero bicornio de un útero tabicado puede ser un reto. Esta distinción, sin embargo, es importante porque un útero tabicado puede ser tratado con cirugía septal histeroscópica. La HSG o el TVS 2-D puede en un inicio sugerir una anomalía, pero una diferenciación más amplia es suministrada por el TVS 3-D o imágenes por MR (véase figura 3-6). Con estas, un ángulo intercornual mayor que 105 grados tipifica un útero bicornio, mientras que menos de 75 grados indica un útero tabicado. El contorno del fondo uterino también ayuda, y una línea recta que se haga entre la imagen de la ostia de la trompa sirve como el umbral definitorio. En referencia con esto, una fisura hacia abajo intrafundal que mida 1 cm o más es indicativa de útero bicornio. Un útero tabicado muestra una fisura con una profundidad de <1 cm, o puede tener un contorno del fondo uterino normal.

El útero bicornio conlleva riesgos acrecentados por resultados obstétricos adversos que incluyen abortos espontáneos, parto pretérmino, y mala presentación del feto. Como se presentó en la sección anterior, la corrección quirúrgica, poco frecuente, por metroplastia se reserva para pacientes especialmente seleccionados.

Útero tabicado (clase V)

Con esta anomalía, un defecto de reabsorción lleva a un septo uterino longitudinal parcial o completo (véase figura 3-5). Un septo vaginocervicouterino completo se encuentra con menos frecuencia (Ludwig, 2013). Muchos úteros tabicados son identificados durante evaluaciones de infertilidad o pérdidas frecuentes de embarazo. Aunque una anomalía puede ser identificada con la HSG o el TVS 2-D, típicamente el TVS 3-D o la MR se requiera para diferenciar esta de un útero bicornio (véase figura 3-6).

Las anomalías del septo se asocian con fertilidad disminuida y riesgos incrementados de resultados adversos de embarazo, que incluyen abortos espontáneos, parto pretérmino, y mala presenta-

ción del feto (Chan, 2011a; Ghi, 2012). La extirpación septal histeroscópica ha demostrado mejorar las tasas de embarazo y sus resultados (Mollo, 2009; Pabuçcu, 2004). De sus metaanálisis, Valle y colegas (2013) reportaron una tasa de 63% de embarazos y una de 50% de nacidos vivos después de la extirpación.

Útero arcuato (clase VI)

Esta malformación es una desviación leve del útero normalmente desarrollado. Aunque algunos estudios informan que no hay resultados asociados adversos incrementados, otros han encontrado pérdidas excesivas en el segundo trimestre, parto pretérmino, y mala presentación del feto (Chan, 2011a; Mucowski, 2010; Woelfer, 2001).

Tratamiento con cerclaje

Algunas mujeres con anomalías uterinas y pérdidas repetitivas de embarazos se pueden beneficiar con el cerclaje cervical transabdominal o transvaginal (Golan, 1992; Groom, 2004). Otras con atresia cervical parcial o hipoplasia también se pueden beneficiar (Hampton, 1990; Ludmir, 1991). La candidatura para el cerclaje se determina por los mismos criterios utilizados con mujeres con tales defectos, lo cual se discute en el capítulo 18 (p. 354).

■ Anomalías del tracto reproductivo por dietilestilbestrol (clase VII)

Durante la década de 1960, un estrógeno no esteroide sintético —el dietilestilbestrol (DES)— se usó para tratar a mujeres embarazadas que presentaban amenaza de aborto, parto pretérmino, preeclampsia y diabetes. El tratamiento fue sorprendentemente inefectivo. Más tarde, también se descubrió que las mujeres y los fetos expuestos tenían un aumento de riesgo de desarrollar varias anomalías específicas del tracto reproductivo. Estas incluyeron adenocarcinoma de las células claras, neoplasia intraepitelial cervical, carcinoma cervical de células pequeñas, y adenosis vaginal. Las mujeres afectadas tuvieron variaciones estructurales identificables en el cuello del útero y la vagina que incluyeron septo transversal, crestas circunferentes, y collares cervicales. Los úteros potencialmente tuvieron cavidades más pequeñas y segmentos uterinos superiores acortados, o cavidades en forma de T y otras irregularidades (véase figura 3-5) (Kaufman, 1984).

Estas mujeres sufrían tasas de concepción reducidas y tasas más altas de aborto espontáneo, embarazos ectópicos y partos pretérmino, especialmente en aquellas con anomalías estructurales (Kaufman, 2000; Palmer, 2001). Ahora, más de 50 años después que el uso del DES fue proscrito, la mayoría de las mujeres afectadas están pasadas de la edad fértil, pero se reportan tasas más altas de menopausia temprana, neoplasia intraepitelial cervical, y cáncer de mama en las mujeres expuestas al fármaco (Hatch, 2006; Hoover, 2011; Troisi, 2016).

■ Anomalías de las trompas de Falopio

Las trompas de Falopio se desarrollan de terminales distales dispares de los conductos müllerianos. Anomalías congénitas incluyen orificio accesorio, agénesis completa o segmental y varios restos quísticos embriogénicos. La más común es un quiste benigno pequeño anexo al final distal de la trompa de Falopio —quiste hídrico de Morgagni. En otros casos, quistes paratubáricos benignos pueden tener un origen mesotelial o mesonéfrico. Por último, la exposición en el útero al DES se asocia con varias anomalías de las trompas. De estas, las trompas tortuosas cortas o unas con fimbria apergamada y orificio pequeño están vinculadas a la infertilidad (DeCherney, 1981).

FLEXIÓN UTERINA

El útero embarazado puede mostrar, no frecuentemente, una flexión exagerada. Una flexión suave o moderada es por lo regular inconsecuente, pero extremos adquiridos o congénitos pueden acarrear complicaciones en el embarazo.

La *anteversión* describe un ángulo hacia delante del fondo uterino en el plano sagital relativo al cuello del útero. En grados exagerados usualmente no presenta un problema en las etapas tempranas del embarazo. Más tarde, sin embargo, en particular cuando la pared abdominal está relajada, como con diástasis del recto o hernia ventral, el útero puede caer hacia delante. En casos extremos, el fondo yace por debajo del margen inferior de la sínfisis. A veces esta posición anormal uterina evita la transmisión apropiada de las contracciones durante el parto, pero esto es usualmente superado con el reposicionamiento y aplicación de una banda abdominal.

La *retroversión* describe al ángulo del fondo uterino posterior en el plano sagital. Un útero retroflexo creciente en ocasiones se encerrará en el hueco del sacro. Los síntomas incluyen dolor abdominal, presión pélvica y retención o disfunción de la evacuación. Durante el examen bimanual pélvico, el cuello del útero estará anterior y detrás de la sínfisis del pubis, mientras que el útero se aprecia como una masa apretada en la pelvis. Las imágenes por ultrasonido o por MR puede ayudar al diagnóstico clínico (Gardner, 2013; Grossenburg, 2011; Van Beekhuizen, 2003).

Con el crecimiento uterino continuo, el útero aprisionado puede espontáneamente resolverse en 1 o 2 semanas. Un catéter urinario de drenaje o autocateterización intermitente puede ser necesario en el ínterin para drenar la vejiga. En casos persistentes se requiere reposición manual. Para esto, después de la cateterización de la vejiga, por lo regular el útero puede empujarse fuera de la pelvis cuando la mujer se coloca en posición con

las rodillas en el pecho. A veces esto se logra mejor por presión digital aplicada a través del recto. La sedación consciente, analgesia por raquídea, o anestesia general podría ser necesario. Seguidamente de la recolocación, el catéter se deja en el lugar hasta que el tono de la vejiga retorne. La inserción de un pesario suave por unas semanas usualmente evita el aprisionamiento recurrente.

Lettieri y colegas (1994) describieron siete casos de aprisionamiento uterino que no se aviene a estos procedimientos simples. En dos mujeres, se utilizó la laparoscopia en la semana 14 de embarazo para recolocar el útero utilizando los ligamentos redondos para hacer tracción. De manera alternativa, en casos graves, avanzar una colonoscopia o insuflar por la misma se utilizó para desplazar un útero aprisionado (Dierickx, 2011; Newell, 2014; Seibert, 1999).

En casos raros, la *saculación* puede formar una dilatación extensa del segmento uterino bajo debido a un encerramiento persistente del útero embarazado en la pelvis (figura 3-7). En estos casos extremos, realizar imágenes por ultrasonido o por MR es típicamente necesario para definir la anatomía (Gottschalk, 2008; Lee, 2008). El parto por cesárea es necesario cuando la saculación es marcada, y Spearing (1978) enfatizó la importancia de clarificar la anatomía distorsionada. Una vagina alargada que pase sobre el nivel de la cabeza fetal, situada profundamente en la pelvis, sugiere una saculación o un embarazo abdominal. El catéter de Foley frecuentemente se palpa sobre el nivel del ombligo. Spearing (1978) recomendó extender la incisión abdominal sobre el ombligo y sacar el útero entero del abdomen antes de la histerectomía. Esto restauraría las relaciones anatómicas correctas y evitaría incisiones involuntarias en y a través de la vagina y la vejiga. Desafortunadamente, esto no es siempre posible (Singh, 2007). Como advertencia final, un verdadero divertículo uterino ha sido erróneamente confundido con una saculación uterina (Rajiah, 2009).

El útero por lo general rota hacia la derecha materna durante el embarazo. Raramente esta rotación excede los 180 grados y causa torsión. La mayoría de los casos de torsión son causados por leiomiomas uterinos, anomalías müllerianas, mala presentación fetal, adherencias pélvicas o laxitud de la pared abdominal o de los ligamentos uterinos. Jensen (1992) revisó 212 casos y reportó que los síntomas asociados pueden incluir parto obstruido, quejas urinarias o intestinales, dolor abdominal, hipertensión uterina, sangrado vaginal e hipotensión.

La mayoría de los casos de torsión uterina se encuentran en el momento del parto por cesárea. En algunas mujeres, la torsión puede ser confirmada antes de la operación con MR, que muestra una vagina torcida que aparece en forma de X en vez de su forma de H normal (Nicholson, 1995). Como con el aprisionamiento uterino, durante el parto por cesárea, un útero severamente desplazado debe ser reubicado anatómicamente antes de la histerectomía. En algunos casos la inhabilidad de reubicar o si no se reconoce la torsión puede conllevar a una incisión de histerectomía posterior (Albayrak, 2011; Picone, 2006; Rood, 2014).

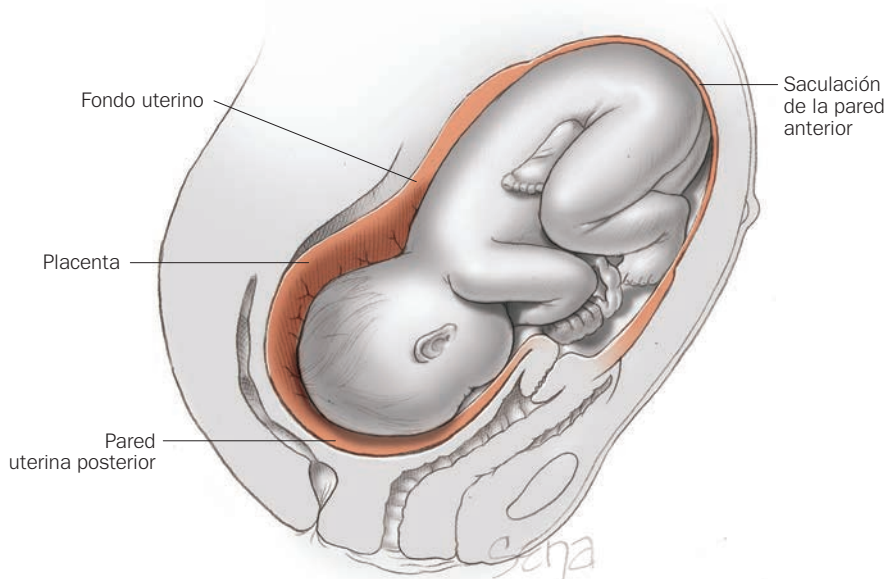


FIGURA 3-7 Saculación anterior de un útero embarazado. Nótese la marcada pared uterina anterior atenuada y localización atípica del verdadero fondo uterino.

REFERENCIAS

- Acien P, Acien MI. The history of female genital tract malformation classifications and proposal of an updated system. *Hum Reprod Update* 17:693, 2011.
- Aksglaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men and Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol* 168(4):R67, 2013.
- Albayrak M, Benian A, Ozdemir I, et al. Deliberate posterior low transverse incision at cesarean section of a gravid uterus in 180 degrees of torsion: a case report. *J Reprod Med* 56(3-4):181, 2011.
- Alborzi S, Asefjah H, Amini M, et al. Laparoscopic metroplasty in bicornuate and didelphic uteri: feasibility and outcome. *Arch Gynecol Obstet* 291(5):1167, 2015.
- Allen JW, Cardall S, Kittijarukhajorn M, et al. Incidence of ovarian maldescent in women with müllerian duct anomalies: evaluation by MRI. *AJR* 198(4):W381, 2012.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. *Committee Opinion* No. 562, May 2013, Reaffirmed 2016.
- American Fertility Society. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 49:944, 1988.
- Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol* 408:190, 2015.
- Bermejo C, Martinez, Ten P, et al. Three-dimensional ultrasound in the diagnosis of müllerian duct anomalies and concordance with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 35: 593, 2010.
- Blanton EN, Rouse DJ. Trial of labor in women with transverse vaginal septa. *Obstet Gynecol* 101:1110, 2003.
- Bradshaw KD. Anatomical disorders. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. (eds): Williams Gynecology, 3a. ed. New York, McGraw-Hill Education, 2016.
- Byrne J, Nussbaum-Blask A, Taylor WS, et al. Prevalence of Müllerian duct anomalies detected at ultrasound. *Am J Med Genet* 94(1):9, 2000.
- Calogero AE, Giagulli VA, Mongioi LM, et al. Klinefelter syndrome: cardiovascular abnormalities and metabolic disorders. *J Endocrinol Invest* 40(7):705, 2017.
- Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38(4):371, 2011a.
- Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* 17(6):761, 2011b.
- Dabirashrafi H, Mohammad K, Moghadami-Tabrizi N: Ovarian malposition in women with uterine anomalies. *Obstet Gynecol* 83:293, 1994.
- Deans R, Banks F, Liao LM, et al. Reproductive outcomes in women with classic bladder exstrophy: an observational cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol* 206(6):496.e1, 2012.
- DeCherney AH, Choltz I, Naftolin F: Structure and function of the fallopian tubes following exposure to diethylstilbestrol (DES) during gestation. *Fertil Steril* 36(6):741, 1981.
- Deutch TD, Abuhamad AZ: The role of 3-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of müllerian duct anomalies: a review of the literature. *J Ultrasound Med* 27(3):413, 2008.
- Dierickx I, Van Holsbeke C, Mesens T, et al. Colonoscopy-assisted reposition of the incarcerated uterus in mid-pregnancy: a report of four cases and a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 158(2): 153, 2011.
- Di Spiezo Sardo A, Campo R, Gordts S, et al. The comprehensiveness of the ESHRE/ESGE classification of female genital tract congenital anomalies: a systematic review of cases not classified by the AFS system. *Hum Reprod* 30(5):104, 2015.
- Donderwinkel PF, Dörr JP, Willemssen WN. The unicornuate uterus: clinical implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 47(2):135, 1992.
- Dove CK, Harvey SM, Spalluto LB: Sonographic findings of early pregnancy in the rudimentary horn of a unicornuate uterus: a two case report. *Clin Imaging* 47:25, 2017.
- Dreisler E, Stampe Sørensen S. Müllerian duct anomalies diagnosed by saline contrast sonohysterography: prevalence in a general population. *Fertil Steril* 102(2):525, 2014.
- Dy GW, Willihnganz-Lawson KH, Shnorhavorian M, et al. Successful pregnancy in patients with exstrophy-epispadias complex: a University of Washington experience. *J Pediatr Urol* 11(4):213.e1, 2015.
- Edelman AB, Jensen JT, Lee DM, et al. Successful medical abortion of a pregnancy within a noncommunicating rudimentary uterine horn. *Am J Obstet Gynecol* 189:886, 2003.
- Eswara JR, Kielb S, Koyle MA, et al. The recommendations of the 2015 American Urological Association Working Group on Genitourinary Congenitalism. *Urology* 88:1, 2016.
- Fedele L, Bianchi S, Agnoli B, et al. Urinary tract anomalies associated with unicornuate uterus. *J Urol* 155:847, 1996.
- Fedele L, Bianchi S, Zancanato G, et al. Laparoscopic removal of the cavitated noncommunicating rudimentary uterine horn: surgical aspects in 10 cases. *Fertil Steril* 83(2):432, 2005.
- Friedler S, Grin L, Liberti G, et al. The reproductive potential of patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome using gestational surrogacy: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 32(1):54, 2016.
- Gardner CS, Jaffe TA, Hertzberg BS, et al. The incarcerated uterus: a review of MRI and ultrasound imaging appearances. *AJR Am J Roentgenol* 201(1):223, 2013.
- Ghi T, De Musso F, Maroni E, et al. The pregnancy outcome in women with incidental diagnosis of septate uterus at first trimester scan. *Hum Reprod* 27(9):267, 2012.
- Golan A, Langer R, Neuman M, et al. Obstetric outcome in women with congenital uterine malformations. *J Reprod Med* 37:233, 1992.
- Gottschalk EM, Siedentopf JP, Schoenborn I, et al. Prenatal sonographic and MRI findings in a pregnancy complicated by uterine sacculaton: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32(4):582, 2008.
- Graupera B, Pascual MA, Hereter L, et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound compared with magnetic resonance imaging in diagnosis of müllerian duct anomalies using ESHRE-ESGE consensus on the classification of congenital anomalies of the female genital tract. *Ultrasound Obstet Gynecol* 46(5):616, 2015.
- Greaves R, Hunt RW, Zacharin M. Transient anomalies in genital appearance in some extremely preterm female infants may be the result of foetal programming causing a surge in LH and the over activation of the pituitary-gonadal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69(5):76, 2008.
- Greenwell TJ, Venn SN, Creighton SM, et al. Pregnancy after lower urinary tract reconstruction for congenital abnormalities. *BJU Int* 92:773, 2003.
- Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 7(2):161, 2001.
- Grimbizis GF, Di Spiezo Sardo A, Saravelos SH, et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Hum Reprod* 31(1):2, 2016.
- Groom KM, Jones BA, Edmonds DK, et al. Preconception transabdominal cervicoisthmic cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 191(1):230, 2004.
- Grossenburg NJ, Delaney AA, Berg TG: Treatment of a late second-trimester incarcerated uterus using ultrasound-guided manual reduction. *Obstet Gynecol* 118(2 Pt 2):436, 2011.
- Haddad B, Louis-Sylvestre C, Pitout P, et al. Longitudinal vaginal septum: a retrospective study of 202 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 74(2): 197, 1997.
- Hall-Craggs MA, Kirkham A, Creighton SM: Renal and urological abnormalities occurring with müllerian anomalies. *J Pediatr Urol* 9(1):27, 2013.
- Hampton HL, Meeks GR, Bates GW, et al. Pregnancy after successful vaginoplasty and cervical stenting for partial atresia of the cervix. *Obstet Gynecol* 76:900, 1990.
- Hatch EE, Troisi R, Wise LA, et al. Age at natural menopause in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Am J Epidemiol* 164:682, 2006.
- Helszer Z, Dmochowska A, Szmraj J, et al. A novel mutation (c. 341A>G) in the SRY gene in a 46,XY female patient with gonadal dysgenesis. *Gene* 526(2):467, 2013.
- Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 365:1304, 2011.
- Hua M, Odibo AO, Longman RE, et al. Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 205(6):558.e1, 2011.
- Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol* 2:148, 2006.
- Hutson JM, Grover SR, O'Connell M, et al. Malformation syndromes associated with disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol* 10(8):476, 2014.
- Jensen JG. Uterine torsion in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 71:260, 1992.
- Jiang JF, Xue W, Deng Y, et al. Gonadal malignancy in 202 female patients with disorders of sex development containing Y-chromosome material. *Gynecol Endocrinol* 32(4):338, 2016.

- Johal NS, Bogris S, Mushtaq I. Neonatal imperforate hymen causing obstruction of the urinary tract. *Urology* 73(4):750, 2009.
- Johannesson L, Järholm S. Uterus transplantation: current progress and future prospects. *Int J Womens Health* 8:43, 2016.
- Jones ME, Boon WC, McInnes K, et al. Recognizing rare disorders: aromatase deficiency. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3(5):414, 2007.
- Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, et al. Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Obstet Gynecol* 96(4):483, 2000.
- Kaufman RH, Noller K, Adam E, et al. Upper genital tract abnormalities and pregnancy outcome in diethylstilbestrol exposed progeny. *Am J Obstet Gynecol* 148: 973, 1984.
- Kenney PJ, Spirt BA, Leeson MD. Genitourinary anomalies: radiologic-anatomic correlations. *Radiographics* 4(2):233, 1984.
- Khati NJ, Frazier AA, Brindle KA. The unicornuate uterus and its variants: clinical presentation, imaging findings, and associated complications. *J Ultrasound Med* 31(2):319, 2012.
- Kriplani A, Kachhawa G, Awasthi D, et al. Laparoscopic-assisted uterovaginal anastomosis in congenital atresia of uterine cervix: follow-up study. *J Minim Invasive Gynecol* 19(4):477, 2012.
- Kumar N, Tayade S. Successful pregnancy outcome in an untreated case of concomitant transverse complete vaginal septum with unicornuate uterus. *J Hum Reprod Sci* 7(4):27, 2014.
- Lee SW, Kim MY, Yang JH, et al. Sonographic findings of uterine sacculations during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32(4):595, 2008.
- Lettieri L, Rodis JF, McLean DA, et al. Incarceration of the gravid uterus. *Obstet Gynecol Surv* 49:642, 1994.
- Ludmir J, Jackson GM, Samuels P. Transvaginal cerclage under ultrasound guidance in cases of severe cervical hypoplasia. *Obstet Gynecol* 78:1067, 1991.
- Ludwin A, Ludwin I, Pityński K, et al. Differentiating between a double cervix or cervical duplication and a complete septate uterus with longitudinal vaginal septum. *Taiwan J Obstet Gynecol* 52(2):308, 2013.
- Matthews D, Bath L, Högl W, et al. Hormone supplementation for pubertal induction in girls. *Arch Dis Child* 102(10):975, 2017.
- McCann-Crosby B, Chen MJ, et al. Non-classical congenital adrenal hyperplasia: targets of treatment and transition. *Pediatr Endocrinol Rev* 12(2):224, 2014.
- McCann-Crosby B, Sutton VR. Disorders of sexual development. *Clin Perinatol* 42(2):395, 2015.
- Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 32(1):81, 2011.
- Mollo A, De Franciscis P, Colacurci N, et al. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. *Fertil Steril* 91(6):2628, 2009.
- Moore KL, Persaud TV, Torchia MG. The urogenital system. In *The Developing Human*. Philadelphia, Saunders, 2013, p 272.
- Mucowski SJ, Herndon CN, Rosen MP. The arcuate uterine anomaly: a critical appraisal of its diagnostic and clinical relevance. *Obstet Gynecol Surv* 65(7):449, 2010.
- Murphy C, Allen L, Jamieson MA. Ambiguous genitalia in the newborn: an overview and teaching tool. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 24:236, 2011.
- Nahum G, Stanislaw H, McMahon C. Preventing ectopic pregnancies: how often does transperitoneal transmigration of sperm occur in effecting human pregnancy? *BJOG* 111:706, 2004.
- Nahum GG. Rudimentary uterine horn pregnancy: the 20th-century worldwide experience of 588 cases. *J Reprod Med* 47:151, 2002.
- Newell SD, Crofts JF, Grant SR. The incarcerated gravid uterus: complications and lessons learned. *Obstet Gynecol* 123(2 Pt 2 Suppl (2 Pt 2 Suppl 2)):423, 2014.
- Nicholson WK, Coulson CC, McCoy MC, et al. Pelvic magnetic resonance imaging in the evaluation of uterine torsion. *Obstet Gynecol* 85(5 Pt 2):888, 1995.
- Nielsen J, Wohler M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser* 26:209, 1990.
- Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, et al. Perspectives in pediatric pathology, chapter 1. normal development of testicular structures: from the bipotential gonad to the fetal testis. *Pediatr Dev Pathol* 18(2):88, 2015a.
- Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, et al. Perspectives in pediatric pathology, chapter 5. gonadal dysgenesis. *Pediatr Dev Pathol* 18(4):259, 2015b.
- Ocal G. Current concepts in disorders of sexual development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 3(3):105, 2011.
- Oppelt P, Renner SP, Brucker S, et al. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) Classification: a new classification for genital malformations. *Fertil Steril* 84:1493, 2005.
- Pabuçu R, Gomel V. Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty in women with septate uterus and otherwise unexplained infertility. *Fertil Steril* 81:1675, 2004.
- Pados G, Tsolakidis D, Athanatos D, et al. Reproductive and obstetric outcome after laparoscopic excision of functional, non-communicating broadly attached rudimentary horn: a case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 182:33, 2014.
- Palmer JR, Hatch EE, Rao RS, et al. Infertility among women exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Am J Epidemiol* 154:316, 2001.
- Pellerito JS, McCarthy SM, Doyle MB, et al. Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography. *Radiology* 183:795, 1992.
- Picone O, Fubini A, Doumerc S, et al. Cesarean delivery by posterior hysterotomy due to torsion of the pregnant uterus. *Obstet Gynecol* 107(2 Pt 2):533, 2006.
- Puscheck EE, Cohen L. Congenital malformations of the uterus: the role of ultrasound. *Semin Reprod Med* 26(3):223, 2008.
- Rackow BW, Arici A. Reproductive performance of women with müllerian anomalies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19(3):229, 2007.
- Rajiah P, Eastwood KL, Gunn ML, et al. Uterine diverticulum. *Obstet Gynecol* 113(2 Pt 2):525, 2009.
- Rall K, Eisenbeis S, Henninger V. Typical and atypical associated findings in a group of 346 patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 28(5):362, 2015.
- Reichman D, Laufer MR. Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 24(2):193, 2010.
- Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. *Fertil Steril* 91(5):1886, 2009.
- Roberts CP, Rock JA. Surgical methods in the treatment of congenital anomalies of the uterine cervix. *Curr Opin Obstet Gynecol* 23(4):251, 2011.
- Rock JA, Roberts CP, Jones HW Jr. Congenital anomalies of the uterine cervix: lessons from 30 cases managed clinically by a common protocol. *Fertil Steril* 94(5):1858, 2010.
- Rolen AC, Choquette AJ, Semmens JP. Rudimentary uterine horn: obstetric and gynecologic implications. *Obstet Gynecol* 27:806, 1966.
- Rood K, Markham KB. Torsion of a term gravid uterus: a possible cause of intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery Doppler findings. *J Ultrasound Med* 33(10):1873, 2014.
- Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 14(5):415, 2008.
- Seubert DE, Puder KS, Goldmeier P, et al. Colonoscopic release of the incarcerated gravid uterus. *Obstet Gynecol* 94:792, 1999.
- Singh MN, Payappagoudar J, Lo J. Incarcerated retroverted uterus in the third trimester complicated by postpartum pulmonary embolism. *Obstet Gynecol* 109:498, 2007.
- Spearing GJ. Uterine sacculations. *Obstet Gynecol* 51:11S, 1978.
- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95(9):4133, 2010.
- Tong J, Zhu L, Lang J. Clinical characteristics of 70 patients with Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 121(2):173, 2013.
- Troisi R, Hatch EE, Palmer JR, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and high-grade squamous cell neoplasia of the lower genital tract. *Am J Obstet Gynecol* 215(3):322.e1, 2016.
- Valle RF, Ekpo GE. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 20(1):22, 2013.
- Van Beekhuizen HJ, Bodewes HW, Tepe EM, et al. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of incarceration of the gravid uterus. *Obstet Gynecol* 102:1134, 2003.
- Williams CE, Nakhal RS, Hall-Craggs MA, et al. Transverse vaginal septae: management and long-term outcomes. *BJOG* 121(13):1653, 2014.
- Woelfer B, Salim R, Banerjee S, et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol* 98:1099, 2001.
- Worley KC, Hnat MD, Cunningham FG. Advanced extrauterine pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges. *Am J Obstet Gynecol* 198:287.e1, 2008.
- Wu QY, Li N, Li WW, et al. Clinical, molecular and cytogenetic analysis of 46,XX testicular disorder of sex development with SRY-positive. *BMC Urol* 14:70, 2014.

CAPÍTULO 4

Fisiología materna

APARATO REPRODUCTIVO	49
MAMAS	53
PIEL	53
CAMBIOS METABÓLICOS	54
CAMBIOS HEMATOLÓGICOS	57
SISTEMA CARDIOVASCULAR	60
TRACTO RESPIRATORIO	64
SISTEMA URINARIO	65
TRACTO GASTROINTESTINAL	68
SISTEMA ENDOCRINO	68
SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO	72
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	72

El organismo materno reacciona en mayor o menor medida bajo la influencia del embarazo, pero, naturalmente, los cambios más característicos se observan en el tracto genital, y especialmente en el útero, que experimenta un aumento muy marcado en el tamaño.

—J. Whitridge Williams (1903)

En la primera edición de este libro, Williams dedicó sólo 10 páginas a la fisiología del embarazo, y la otra mitad se centró en el crecimiento uterino. Muchos cambios gestacionales comienzan poco después de la fertilización y continúan durante el embarazo. Igual-

mente increíble es que la mujer regresa casi por completo a su estado previo al embarazo después del parto y la lactancia. La mayoría de los cambios relacionados con el embarazo son provocados por estímulos proporcionados por el feto y la placenta. Prácticamente todos los sistemas de órganos sufren alteraciones, y éstos pueden modificar de manera apreciable los criterios para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Por tanto, la comprensión de las adaptaciones del embarazo es esencial para evitar interpretaciones erróneas. Además, algunos cambios fisiológicos logran desmascarar o empeorar la enfermedad preexistente.

APARATO REPRODUCTIVO

■ Útero

En la mujer no embarazada, el útero pesa aproximadamente 70 g y es casi sólido, excepto por una cavidad de 10 mL o menos. Durante el embarazo, el útero se transforma en un órgano muscular de paredes delgadas con capacidad suficiente para acomodar el feto, la placenta y el líquido amniótico. ¡El volumen total de los contenidos al término tiene un promedio de 5 L pero puede ser de 20 L o más. Por tanto, al final del embarazo, el útero ha alcanzado una capacidad de 500 a 1 000 veces mayor que en el estado normal. El aumento correspondiente en el peso uterino es tal que, al término, el órgano pesa casi 1 100 g.

Durante el embarazo, el agrandamiento uterino implica elongación e hipertrofia marcada de las células musculares, mientras que la producción de nuevos miocitos es limitada. También se acumula tejido fibroso, particularmente en la capa muscular externa, junto con un aumento considerable en el contenido de tejido elástico. El grosor de la pared uterina sufre un adelgazamiento de manera paulatina a lo largo del embarazo. A término, el miometrio tiene sólo 1 a 2 cm de grosor, y el feto por lo general se puede palpar con gran facilidad a través de las blandas paredes uterinas.

La hipertrofia uterina al principio del embarazo probablemente se ve estimulada por la acción del estrógeno y tal vez de la progesterona. Por tanto, cambios uterinos similares se observan en el embarazo ectópico. Pero después de aproximadamente 12 semanas de gestación, el crecimiento uterino se relaciona predominantemente

temente con la presión ejercida por los productos de la concepción en crecimiento.

Dentro del útero, la ampliación es más marcada en el fondo. El grado de hipertrofia uterina también se ve influenciado por la posición de la placenta. Con facilidad, el miometrio que rodea el sitio placentario crece más rápido que el resto.

Disposición de los miocitos

La musculatura uterina durante el embarazo se dispone en tres estratos. El primero es una capa exterior en forma de capucha, que se arquea sobre el fondo y se extiende hacia los diversos ligamentos. La capa intermedia es una densa red de fibras musculares perforadas en todas las direcciones por los vasos sanguíneos. La última es una capa interna, con fibras parecidas a esfínteres alrededor de los orificios de las trompas de Falopio y el orificio cervical interno. La mayor parte de la pared uterina está formada por la capa media. Aquí, cada miocito tiene una curva doble de modo que el entrelazado de dos celdas forma una figura ocho. Esta disposición es crucial y permite que los miocitos se contraigan después del parto y constriñen los vasos sanguíneos penetrantes y así detener el sangramiento.

Forma y posición uterina

Durante las primeras semanas, el útero mantiene su forma piriforme o pera original. Pero, a medida que el embarazo avanza, el cuerpo y el fondo se vuelven globulares y casi esféricos a las 12 semanas de gestación. Posteriormente, el órgano crece más rápido en longitud que en ancho y se convierte en ovoide. Al final de las 12 semanas, el útero agrandado se extiende fuera de la pelvis. Con esto, entra en contacto con la pared abdominal anterior, desplaza los intestinos hacia los lados y arriba, continúa su ascenso, y finalmente llega casi al hígado. Con el ascenso uterino, generalmente gira hacia la derecha, y esta dextrorrotación es probable sea causada por el rectosigmoide en el lado izquierdo de la pelvis. A medida que el útero se eleva, se ejerce tensión sobre los ligamentos anchos y redondos.

Con la mujer embarazada de pie, el eje longitudinal del útero corresponde a una extensión del eje de entrada de la pelvis. La pared abdominal sostiene el útero y mantiene este eje, a menos que la pared esté relajada. Cuando la mujer embarazada se acuesta en decúbito supino, el útero retrocede para descansar sobre la columna vertebral y los grandes vasos adyacentes.

Contractilidad uterina

A principios del embarazo, el útero se contrae irregularmente, y esto logra percibirse como calambres leves. Durante el segundo trimestre, estas contracciones pueden detectarse mediante examen bimanual. En 1872, J. Braxton Hicks fue el primero que llamó la atención sobre estas contracciones, que ahora llevan su nombre. Éstas aparecen de forma impredecible y esporádica y generalmente no son rítmicas. Su intensidad varía entre 5 y 25 mm Hg (Alvarez, 1950). Hasta cerca del término, estas *contracciones de Braxton Hicks* son infrecuentes, pero su número aumenta durante la última semana o dos. En este momento, el útero puede contraerse cada 10 a 20 minutos y con cierto grado de ritmicidad. En consecuencia, la actividad eléctrica uterina es baja y descoordinada al principio de la gestación, pero se vuelve progresivamente más intensa y se sincroniza al término (Garfield, 2005; Rabotti, 2015). Esta sincronía se desarrolla dos veces más rápido en multíparas en comparación con las nulíparas (Govindan, 2015). Al término del embarazo, estas contracciones logran causar cierta incomodidad y representan el llamado falso trabajo de parto.

Flujo sanguíneo uteroplacentario

El suministro de la mayoría de las sustancias esenciales para el crecimiento fetal y placentario, el metabolismo y la eliminación de desechos requiere que el espacio intervelloso placentario se perfunda adecuadamente (capítulo 5, p. 94). La perfusión placentaria depende del flujo sanguíneo uterino total, pero aún no es posible la mensuración simultánea de los vasos uterinos, ováricos y colaterales, incluso utilizando la angiografía por resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*) (Pates, 2010). Al usar ultrasonido para estudiar las arterias uterinas, se ha calculado que el flujo uteroplacentario aumenta progresivamente durante el embarazo, desde aproximadamente 450 mL/min en el segundo trimestre hasta casi 500 a 750 mL/min a las 36 semanas (Flo, 2014; Wilson, 2007). Estas mensuraciones son similares a las estimaciones del flujo sanguíneo de la arteria uterina comprobadas indirectamente utilizando las tasas de eliminación de la androstenediona y xenón-133 (Edman, 1981; Kauppila, 1980). Estos valores también reflejan los más antiguos, de 500 a 750 mL/min, obtenidos con métodos invasivos (Assali, 1953; Browne, 1953; Metcalfe, 1955). Lógicamente, dicho flujo sanguíneo uteroplacentario de manera masiva aumentado también requiere la adaptación de las venas uterinas. El aumento del calibre venoso resultante y la distensibilidad pueden dar lugar a várices en las venas uterinas que, en raras ocasiones, logran romperse (Lim, 2014).

Como se observó en primer lugar en los estudios en animales, las contracciones uterinas, ya sean espontáneas o inducidas, reducen el flujo sanguíneo uterino proporcionalmente a la intensidad de la contracción (Assali, 1968). Una contracción tetánica produce una disminución precipitada en el flujo sanguíneo uterino. En los humanos, la angiografía por ultrasonido Doppler, de potencia tridimensional también ha demostrado un flujo sanguíneo uterino reducido durante las contracciones (Jones, 2009). Usando una técnica similar, se encontró que la resistencia al flujo sanguíneo en los vasos maternos y fetales era mayor durante la segunda etapa del parto en comparación con la primera (Baron, 2015). Dado que el flujo sanguíneo uterino basal está disminuido en embarazos complicados por la restricción del crecimiento fetal, estos fetos logran tolerar el parto espontáneo con menos eficacia (Ferrazzi, 2011; Simeone, 2017).

Regulación del flujo sanguíneo uteroplacentario

Los vasos que suministran el cuerpo uterino se alargan y se ensanchan, pero conservan su función contráctil (Mandala, 2012). Por el contrario, las arterias espirales, que suministran de manera directa a la placenta, se vasodilatan pero pierden por completo la contractilidad. Esto presumiblemente es el resultado de la invasión endovascular del trofoblasto que destruye los elementos musculares intramurales (capítulo 5, p. 91). Es esta vasodilatación la que permite que el flujo sanguíneo materno-placentario aumente progresivamente durante la gestación. Dado que el flujo sanguíneo aumenta proporcionalmente a la cuarta potencia del radio del vaso, pequeños aumentos en el diámetro del vaso resultan en un tremendo aumento del flujo sanguíneo de la arteria uterina. Por ejemplo, en un estudio, el diámetro de la arteria uterina creció de sólo 3.3 a 3.7 mm entre las semanas 22 y 29 de gestación, pero la velocidad media aumentó 50%, de 29 a 43 cm/s (Flo, 2010).

La caída hacia abajo en la resistencia vascular es otro factor clave que acelera la velocidad de flujo y el estrés de corte en los vasos hacia arriba. A su vez, el estrés por corte conduce al crecimiento circunferencial de vasos. El óxido nítrico, un potente vasodilatador, parece desempeñar un papel central en la regulación

de este proceso y se analiza más adelante (p. 63). De hecho, el estrés por corte endotelial y varias hormonas y factores de crecimiento aumentan el óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*) y la producción de óxido nítrico (Grummer, 2009; Lim, 2015; Mandala, 2012; Pang, 2015). Los factores incluyen el estrógeno, la progesterona, la activina, el factor de crecimiento placentario (PIGF, *placental growth factor*) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), que es un promotor de la angiogénesis. Como un aspecto importante, la señalización de VEGF y PIGF se atenúa en respuesta a la secreción placentaria en exceso de su tirosina cinasa tipo 1 similar a FMS soluble en el receptor (sFlt-1, *soluble FMS-like tyrosine kinase 1*). Un nivel elevado de sFlt-1 materna inactiva y disminuye las concentraciones circulantes de PIGF y VEGF y es importante en la patogénesis de la preeclampsia (capítulo 40, p. 716).

El embarazo normal también se caracteriza por resistencia vascular a los efectos presores de la angiotensina II infundida, y esto aumenta el flujo sanguíneo uteroplacentario (Rosenfeld, 1981, 2012). Otros factores que incrementan el flujo sanguíneo uteroplacentario incluyen la relaxina y ciertas adipocitoquinas (Vodstrcil, 2012). *Cemerina* es una adipocitoquina secretada por varios tejidos, incluida la placenta (Garces, 2013; Kasher-Meron, 2014). Su concentración aumenta a medida que avanza la gestación y sirve para acrecentar la actividad de la eNOS umbilical humana, que media un mayor flujo sanguíneo (Wang, 2015). Otra adipocitoquina, *visfatina* aumenta la secreción de VEGF y la expresión del receptor 2 de VEGF en células epiteliales humanas derivadas del amnios placentario (Aster, 2013). Otras adipocitoquinas incluyen la *leptina*, la *resistina* y la *adiponectina*, que mejoran la proliferación de células endoteliales de la vena umbilical humana (Połec, 2014).

Por último, ciertas especies de microRNA intervienen en la remodelación vascular y el flujo sanguíneo uterino temprano en la placentación (Santa, 2015). En particular, los miembros del grupo miR-17-92 y miR-34 son importantes en la remodelación e invasión de la arteria espiral. Se han notificado anomalías en la función del microRNA en la preeclampsia, la restricción del crecimiento fetal y la diabetes gestacional.

■ Cuello uterino

Tan pronto como 1 mes después de la concepción, el cuello uterino comienza a ablandarse y a obtener tonos azulados. Estos son el resultado del aumento de la vascularización y el edema de todo el cuello uterino, de los cambios en la red de colágeno y de la hipertrofia e hiperplasia de las glándulas cervicales (Peralta, 2015; Straach, 2005). Aunque el cuello uterino contiene una pequeña cantidad de músculo liso, su componente principal es el tejido conectivo. El reordenamiento de este tejido rico en colágeno ayuda al cuello uterino en la retención del embarazo hasta el término, en la dilatación para facilitar el parto y en la reparación y reconstitución posparto para permitir un posterior embarazo exitoso (Myers, 2015). Como se detalla en el capítulo 21 (p. 409), la maduración cervical implica la remodelación del tejido conectivo que reduce las concentraciones de colágeno y de proteoglicanos y aumenta el contenido de agua en comparación con el cuello uterino no grávido.

Las glándulas cervicales sufren una marcada proliferación y, al final del embarazo, ocupan hasta la mitad de toda la masa cervical. Este cambio normal inducido por el embarazo provoca una extensión, o eversión, de la proliferación de las glándulas endocervicales columnares encima de la porción ectocervical (figura 4-1). Este tejido parece rojo y aterciopelado y sangra incluso con traumatismos menores, como con la prueba de Papanicolaou.



FIGURA 4-1 Vista a través de un colposcopio, eversión cervical del embarazo. La eversión representa el epitelio columnar en la pared del cuello uterino. (Utilizada con permiso de la Dra. Claudia Werner.)

Las células endocervicales de la mucosa producen grandes cantidades de moco tenaz que obstruyen el canal cervical poco después de la concepción (Bastholm, 2017). Este moco es rico en inmunoglobulinas y citocinas y puede actuar como una barrera inmunológica para proteger el contenido uterino contra la infección (Hansen, 2014; Wang, 2014). En el inicio del trabajo de parto, si no antes, este tapón de moco es expulsado, lo que resulta en un *espectáculo sangriento*. Además, la consistencia del moco cervical cambia durante el embarazo. Específicamente, en la mayoría de las mujeres embarazadas, como resultado de la progesterona, cuando el moco cervical se disemina y se seca en un portaobjetos de vidrio, muestra una cristalización deficiente, llamada *abalorios*. En algunas grávidas, como resultado de la fuga de líquido amniótico, se observa microscópicamente una arborización de cristales parecidos al hielo, llamada *fermentación*.

Histológicamente, las células basales cercanas a la unión escamocolumnar pueden ser prominentes en tamaño, forma y calidad de tinción en el embarazo. Estos cambios se consideran inducidos por estrógenos. Además, el embarazo se asocia con hiperplasia de la glándula endocervical y apariencia hipersecretora, la *reacción de Arias-Stella*, que puede dificultar la diferenciación de las células glandulares específicamente atípicas durante la evaluación de la prueba de Papanicolaou (Rosai, 2015).

■ Ovarios

La ovulación cesa durante el embarazo y se suspende la maduración de los nuevos folículos. El único cuerpo lúteo encontrado en las funciones grávidas es máximo durante las primeras 6 a 7 semanas de embarazo, 4 a 5 semanas después de la ovulación. A partir de entonces, éste contribuye relativamente poco a la producción de la progesterona. La extirpación quirúrgica del cuerpo lúteo antes de las 7 semanas provoca una disminución rápida en los niveles de progesterona sérica materna y el aborto espontáneo (Csapo, 1973). Después de este tiempo, sin embargo, la escisión del cuerpo lúteo normalmente no causa aborto.

Una *reacción decidual* extrauterina justo debajo de la superficie ovárica es común en el embarazo y por lo general se observa en el parto por cesárea. Estas manchas claras o rojas ligeramente eleva-

das sangran fácilmente y, a primera vista, pueden parecer adherencias recién rotas. Se observan reacciones deciduales similares en la serosa uterina y otros órganos abdominales pélvicos o incluso extrapélvicos (Bloom, 2010). Estas áreas surgen de mesénquima subcelómico o lesiones endometrióticas que han sido estimuladas por la progesterona. Histológicamente, parecen similares al estroma endometrial intrauterino estimulado por la progestina (Kim, 2015).

El enorme calibre de las venas ováricas vistas en la cesárea es sorprendente. Hodgkinson (1953) encontró que el diámetro del pedículo vascular ovárico aumentó durante el embarazo de 0.9 cm a aproximadamente 2.6 cm al término. Nuevamente, recuerde que el flujo en una estructura tubular incrementa exponencialmente a medida que el diámetro aumenta.

Relaxina

Esta hormona proteica es secretada por el cuerpo lúteo, la decidua y la placenta en un patrón similar al de la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) (capítulo 5, p. 102). La relaxina también se expresa en el cerebro, corazón y riñón. Se menciona aquí porque su secreción por el cuerpo lúteo parece ayudar a muchas adaptaciones fisiológicas de la madre, como la remodelación del tejido conectivo del tracto reproductivo para adaptarse al parto (Conrad, 2013; Vrachnis, 2015). La relaxina también parece ser importante para iniciar la hemodinámica renal aumentada, disminuir la osmolaridad sérica e incrementar la resistencia arterial, los cuales están asociados con el embarazo normal (Conrad, 2014a). A pesar de su nombre, los niveles de la relaxina sérica no contribuyen a una mayor laxitud de la articulación periférica o dolor de la cintura pélvica durante el embarazo (Aldabe, 2012; Marnach, 2003; Vøllestad, 2012).

Quistes tecaluteínicos

Estas lesiones ováricas benignas reflejan una estimulación folicular fisiológica exagerada, que se denomina *hiperreacción luteínica*. Estos ovarios quísticos generalmente bilaterales se agrandan moderada o enormemente. La reacción por lo general está ligada a niveles marcadamente elevados de hCG en el suero. Lógicamente, los quistes de teca-luteína se encuentran con frecuencia con la enfermedad trofoblástica gestacional (figura 20-3, p. 391). También pueden desarrollarse con la placentomegalia que consigue acompañar a la diabetes, la aloimmunización anti-D y el embarazo múltiple (Malinowski, 2015). La hiperreacción luteínica se asocia con preeclampsia e hipertiroidismo, que logran contribuir a riesgos elevados de restricción del crecimiento fetal y parto prematuro (Cavoretto, 2014; Lynn, 2013; Malinowski, 2015). Estos quistes también se encuentran en mujeres con embarazos sin complicaciones. En estos casos, se sospecha una respuesta exagerada de los ovarios a niveles normales de hCG circulante (Sarmiento Gonçalves, 2015).

Aunque por lo regular es asintomático, la hemorragia en los quistes puede causar dolor abdominal agudo (Amoah, 2011). La virilización materna se alcanza ver en hasta 30% de las mujeres, sin embargo, la virilización del feto se ha notificado sólo en muy pocas ocasiones (Malinowski, 2015). Los hallazgos maternos que incluyen calvicie temporal, hirsutismo y clitoromegalia se asocian con niveles masivamente elevados de la androstenediona y la testosterona. El diagnóstico por lo general se basa en los hallazgos ecográficos de los ovarios bilaterales agrandados que contienen quistes múltiples en los entornos clínicos apropiados. La condición es autolimitada y se resuelve después del parto. El manejo fue revisado por Malinowski (2015) y lo discutiremos más detalladamente en el capítulo 63 (p. 1199).

Trompas de Falopio

La musculatura de la trompa de Falopio, es decir, el *miosálpinx*, sufre poca hipertrofia durante el embarazo. El epitelio del endosálpinx se aplana un poco. Consiguen desarrollarse células deciduales en el estroma del endosálpinx, pero no se forma una membrana decidual continua.

En raras ocasiones, una trompa de Falopio puede torcerse durante el agrandamiento uterino (Macedo, 2017). Esta torsión es más común con la comorbilidad paratubaria y en los quistes de ovarios (Lee, 2015).

Vagina y periné

Durante el embarazo, se desarrolla una mayor vascularización e hiperemia en la piel y los músculos del periné y la vulva, y el tejido conectivo abundante subyacente se ablanda. Esta vascularización incrementada afecta de manera prominente a la vagina y el cuello uterino y da como resultado el color violeta característico del *signo de Chadwick*.

Dentro de la vagina, el volumen considerablemente elevado de secreciones cervicales durante el embarazo forma una secreción blanca algo espesa. El pH es ácido, variando de 3.5 a 6. Este pH resulta del incremento de la producción de ácido láctico por *Lactobacillus acidophilus* durante el metabolismo de las reservas de energía de glucógeno en el epitelio vaginal. El embarazo se asocia con un riesgo elevado de candidiasis vulvovaginal, en particular durante el segundo y tercer trimestres. Las tasas de infección más altas pueden deberse a cambios inmunológicos y hormonales y a mayores reservas de glucógeno vaginal (Aguin, 2015).

Las paredes vaginales sufren cambios sorprendentes en preparación para la distensión que acompaña el trabajo de parto y al parto. Estas alteraciones incluyen engrosamiento epitelial considerable, relajamiento del tejido conectivo e hipertrofia de las células musculares lisas.

Prolapso de órganos pélvicos

La cuantificación del prolapso de órganos pélvicos (POP-Q, *Pelvic Organ Prolapse Quantification*) y los estudios de ecografía tridimensional muestran que el soporte vaginal cambia a lo largo del embarazo. En particular, el alargamiento vaginal, la pared vaginal posterior y la relajación hiatal, el aumento de la elevación del área hiatal y una mayor actividad de la elastasa vaginal en el primer trimestre se asocian con el parto vaginal espontáneo sin complicaciones (Oliphant, 2014). El área hiatal más grande persiste en las mujeres que dan a luz por vía vaginal en comparación con las mujeres que dan a luz antes del parto o en parto por cesárea precoz. Sin embargo, todas las mujeres muestran una mayor distensibilidad hiatal después del parto, lo que es potencialmente un factor en la disfunción del suelo pélvico posterior (Van Veelen, 2015).

En mujeres con prolapso vaginal apical; el cuello uterino, y en ocasiones una parte del cuerpo uterino, logran sobresalir de forma variable de la vulva durante edades tempranas del embarazo. Con un mayor crecimiento, el útero generalmente se eleva por encima de la pelvis y puede atraer el cuello uterino hacia arriba. Si el útero persiste en su posición prolapsada, los síntomas de encarcamiento alcanzan a desarrollarse entre las 10 y 14 semanas de gestación (capítulo 3, p. 46). Como medida preventiva, el útero puede reemplazarse temprano en el embarazo y mantenerse en posición con un pesario adecuado.

La atenuación del soporte de la pared vaginal anterior logra provocar un prolapso de la vejiga, es decir, un cistocele. La estasis urinaria con un cistocele predispone a la infección. El embarazo también puede empeorar la incontinencia urinaria de estrés (SUI,

stress urinary incontinence), tal vez porque las presiones uretrales de cierre no aumentan lo suficiente como para compensar el soporte alterado del cuello de la vejiga. La incontinencia urinaria afecta a casi 20% de las mujeres durante el primer trimestre y cerca de 40% durante el tercer trimestre. La mayoría de los casos se derivan de SUI en lugar de incontinencia urinaria de urgencia (Abdullah, 2016a, Franco, 2014; Iosif, 1980). Las primigrávidas, edad materna mayor de 30 años, la obesidad, el tabaquismo, el estreñimiento y la diabetes mellitus gestacional son todos factores de riesgo asociados con el desarrollo de SUI durante el embarazo (Sangsawang, 2014).

La atenuación del soporte de la pared vaginal posterior consigue provocar un rectocele. Un defecto grande puede llenarse con heces que en ocasiones pueden ser evacuadas sólo digitalmente. Durante el trabajo de parto, un cistocele o un rectocele logran bloquear el descenso fetal a menos que se vacíen y se retiren del camino. En raras ocasiones, un enterocele de tamaño considerable alcanza sobresalir en la vagina. Si la masa interfiere con el parto, el saco herniario y su contenido abdominal se reducen suavemente para permitir el descenso fetal.

MAMAS

Al principio del embarazo, las mujeres a menudo experimentan sensibilidad y parestesias en las mamas. Después del segundo mes, las mamas crecen de tamaño, y venas delicadas son visibles justo debajo de la piel. Los pezones se vuelven considerablemente más grandes, más profundamente pigmentados y más eréctiles. Después de los primeros meses, un líquido grueso y amarillento —calostro— a menudo se puede sacar desde los pezones mediante un masaje suave. Durante los mismos meses, las areolas se vuelven más profundas y pigmentadas. Dispersas a través de cada areola hay varias elevaciones pequeñas, las *glándulas de Montgomery*, que son glándulas sebáceas hipertróficas. Si las mamas adquieren un tamaño extenso, pueden desarrollarse estrías en la piel similares a las observadas en el abdomen. En raras ocasiones, las mamas consiguen agrandarse patológicamente, lo que se conoce como *gigantomastia*— que puede requerir una reducción quirúrgica posparto (figura 4-2) (Eler Dos Reis, 2014; Rezai, 2015).

Para la mayoría de los embarazos normales, el tamaño de las mamas antes del embarazo y el volumen final de leche materna



FIGURA 4-2 Gigantomastia en una mujer a corto plazo. (Utilizada con permiso de la Dra. Patricia Santiago-Munoz.)

no se correlacionan, ya que múltiples factores influyen en la producción de leche (Hartmann, 2007). Estos factores más los cambios de las mamas en la gestación se discuten en el capítulo 36 (p. 656).

PIEL

Los cambios en la piel son comunes, y Fernandes y Amaral (2015) describieron los cambios dermatológicos en más de 900 mujeres embarazadas. Encontraron al menos un cambio cutáneo fisiológico en 89% de las mujeres examinadas. Las patologías dermatológicas durante el embarazo se encuentran en el capítulo 62.

■ Pared abdominal

A partir de la mitad del embarazo, en la piel abdominal y, en ocasiones, en la piel, sobre los senos y los muslos, se desarrollan vetas rojizas y ligeramente deprimidas. Éstas se llaman *estrías gravídicas* o *estrías*. En las multíparas, las líneas brillantes y plateadas que representan las cicatrices de las estrías previas coexisten frecuentemente. En un estudio de 800 primíparas, 70% desarrolló estrías del embarazo en el abdomen; 33% en las mamas y 41% en sus caderas y muslos (Picard, 2015). Los factores de riesgo asociados más fuertes incluyeron edad materna más joven, antecedentes familiares, peso pregestacional y ganancia de peso durante el embarazo. La etiología de las estrías gravídicas es desconocida, y no existen pasos preventivos o tratamientos definitivos (Korgavkar, 2015).

En ocasiones, los músculos de las paredes abdominales no resisten la tensión del embarazo en expansión. Como resultado, los músculos rectos se separan en la línea media, creando *diástasis de los rectos* de diversa extensión. Si es severa, una porción considerable de la pared uterina anterior es cubierta por solo una capa de piel, fascia atenuada y peritoneo para formar una hernia ventral.

■ Hiperpigmentación

Ésta se desarrolla en más de 90% de las mujeres y por lo usual es más acentuada en las personas con tez más oscura (Ikino, 2015). De los sitios específicos, la línea pigmentada de la piel en la línea media de la pared abdominal anterior —a *línea alba*— adquiere una pigmentación marrón negra oscura para formar la *línea negra*. Ocasionalmente, manchas pardas irregulares de diferentes tamaños aparecen en la cara y el cuello, dando lugar al *cloasma* o al *melasma gravídico* de la *máscara del embarazo*. La pigmentación de la areola y la piel genital también se puede acentuar. Después del parto, estos cambios pigmentarios generalmente desaparecen o al menos retroceden de manera considerable. Los anticonceptivos orales logran causar alteraciones similares (Handel, 2014).

La etiología de estos cambios pigmentarios no se comprende por completo, sin embargo, los factores hormonales y genéticos juegan un papel. Por ejemplo, los niveles de hormona estimulante de melanocitos, un polipéptido similar a la corticotropina, se elevan notablemente durante todo el embarazo, y también se informa que los estrógenos y la progesterona tienen efectos estimulantes de los melanocitos.

■ Cambios vasculares

Los angiomas, llamados *arañas vasculares*, son en particular comunes en la cara, el cuello, la parte superior del pecho y los brazos. Éstas son diminutas pápulas rojas de la piel con radículas que se ramifican desde una lesión central. La condición a menudo se designa como nevus, angioma o telangiectasia. El *eritema palmar* se encuentra durante el embarazo. Ambas afecciones carecen de significación clínica y desaparecen en la mayoría de los casos poco

CUADRO 4-1 Demandas de energía adicionales durante el embarazo normal^a

	Tasas de depósito tisular			Depósito total g/280 d	
	1er trimestre g/d	2o trimestre g/d	3er trimestre g/d		
Ganancia de peso	17	60	54	12 000	
Depósito de proteínas	0	1.3	5.1	597	
Depósito de grasa	5.2	18.9	16.9	3 741	

Demanda energética del embarazo estimada a partir de la tasa metabólica basal y el depósito de energía					
	1er trimestre kJ/d	2o trimestre kJ/d	3er trimestre kJ/d	Demanda total de energía	
				MJ	Kcal
Depósito de proteínas	0	30	121	14.1	3 370
Depósito de grasa	202	732	654	144.8	34 600
Eficiencia de la utilización de la energía ^b	20	76	77	15.9	3 800
Tasa metabólica basal	199	397	993	147.8	35 130
Demanda total de energía del embarazo	421	1 235	1 845	322.6	77 100

^a Asume una ganancia de peso gestacional promedio de 12 kg.
^b Eficiencia de la utilización de energía alimentaria para el depósito de proteínas y grasa estimada en 0.90.
Adaptado de la Organización Mundial de la Salud, 2004.

después del embarazo. Es probable que sean la consecuencia de la hiperestrogenemia. Además de estas lesiones discretas, el incremento del flujo sanguíneo cutáneo en el embarazo sirve para disipar el exceso de calor generado por el aumento del metabolismo.

Cambios de cabello

A lo largo de la vida, el folículo capilar humano sufre un patrón de actividad cíclica que incluye periodos de crecimiento del cabello (fase anágena), involución impulsada por la apoptosis (fase catagénica) y un periodo de reposo (fase telógena). Según un estudio de 116 mujeres embarazadas sanas, la fase anágena se alarga durante el embarazo y la tasa de telógenos aumenta después del parto (Gizlenti, 2014). Ninguno de los dos se exagera en la mayoría de las grávidas pero la pérdida excesiva de cabello en el puerperio se denomina *efludio telógeno*.

CAMBIOS METABÓLICOS

En respuesta a las mayores demandas del crecimiento rápido del feto y la placenta, la mujer embarazada sufre cambios metabólicos numerosos e intensos. En el tercer trimestre, la tasa metabólica basal materna aumenta 20% en comparación con la del estado no gestante (Berggren, 2015). Esta tasa aumenta en 10% adicional en mujeres con gestación gemelar (Shinagawa, 2005). Visto de otra manera, la demanda total adicional de energía durante el embarazo asociada con el embarazo normal se aproxima a las 77 000 kcal (Organización Mundial de la Salud, 2004). Esto se estratifica como 85.285 y 475 kcal/d durante el primer, segundo y tercer trimestres, respectivamente (cuadro 4-1). De nota, Abeysekera y compañeros de trabajo (2016) informaron que las mujeres acumulan masa grasa durante el embarazo a pesar del incremento del gasto total de energía y sin un cambio significativo en el consumo de energía. Esto sugiere un almacenamiento de energía más eficiente.

Ganancia de peso

La mayor parte del aumento de peso normal en el embarazo es atribuible al útero y su contenido, las mamas y la sangre expandi-

da y los volúmenes de fluido extracelular extravascular. Una fracción más pequeña es el resultado de alteraciones metabólicas que promueven la acumulación de agua, grasa y proteínas celulares, que son las llamadas reservas maternas. El incremento de peso promedio durante el embarazo se aproxima a 12.5 kg o 27.5 lb, y este valor se ha mantenido constante en todos los estudios y en el tiempo (Hytten, 1991; Jebeile, 2016). El aumento de peso se considera con más detalle en el cuadro 4-2 y en el capítulo 9 (p. 165).

Metabolismo del agua

En el embarazo, una mayor retención de agua es normal y mediada en parte por una disminución de la osmolaridad plasmática de 10 mOsm/kg. Esta disminución se desarrolla al principio del em-

CUADRO 4-2 Aumento de peso basado en los componentes relacionados con el embarazo

Tejidos y fluidos	Aumento acumulado de peso (g)			
	10 semanas	20 semanas	30 semanas	40 semanas
Feto	5	300	1500	3 400
Placenta	20	170	430	650
Líquido amniótico	30	350	750	800
Útero	140	320	600	970
Mamas	45	180	360	405
Sangre	100	600	1 300	1 450
Fluido extra-vascular	0	30	80	1 480
Reservas maternas (grasas)	310	2 050	3 480	3 345
Total	650	4 000	8 500	12 500

Modificado de Hytten, 1991.

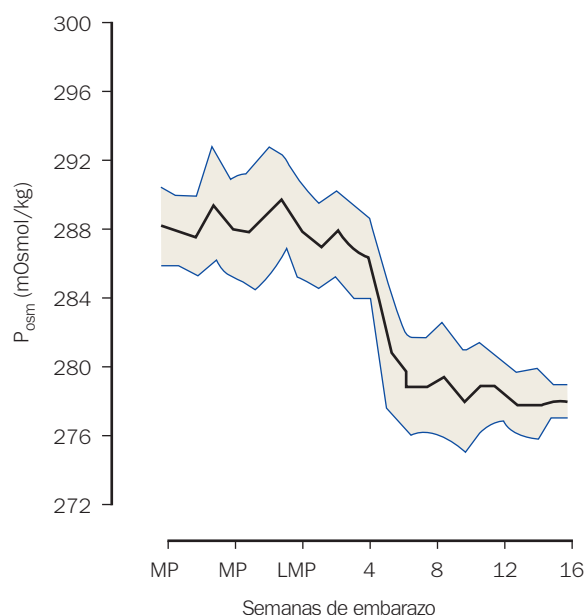


FIGURA 4-3 Valores medios (línea negra) $\pm$ desviaciones estándar (líneas azules) para la osmolaridad plasmática (P_{osc}) mensuraciones a intervalos semanales en nueve mujeres desde la preconcepción hasta las 16 semanas. LMP (*last menstrual period*): último periodo menstrual; MP (*menstrual period*): periodo menstrual. (Redibujada con permiso de Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. *Kidney Int* 1980;18:152.)

barazo y se induce por un restablecimiento de los umbrales osmóticos para la sed y la secreción de vasopresina (figura 4-3) (Davison, 1981; Lindheimer, 2001). Se cree que la relaxina y otras hormonas desempeñan su rol (Conrad, 2013).

A término, el contenido de agua del feto, la placenta y el fluido amniótico se aproxima a los 3.5 L. Otros 3.0 L se acumulan a partir del volumen de sangre materna expandido y del crecimiento del útero y de las mamas. Por tanto, la cantidad mínima de agua extra que la mujer promedio acumula durante el embarazo normal se aproxima a 6.5 L. Esto corresponde a 14.3 Lb

En la mayoría de las mujeres embarazadas, en especial al final del día, se observa un edema marcado claramente demostrable en los tobillos y las piernas. Esta acumulación de líquido, que puede ascender a un litro aproximadamente, se produce por una mayor presión venosa por debajo del nivel del útero como consecuencia de la oclusión parcial de la vena cava. Una disminución en la presión osmótica coloide intersticial inducida por el embarazo normal también favorece el edema al final del embarazo (Øian, 1985).

Los estudios longitudinales de la composición corporal muestran una acumulación progresiva de agua corporal total y masa grasa durante el embarazo. Estos dos componentes, así como el peso materno inicial y peso ganado durante el embarazo, están altamente asociados con el peso al nacer (Lederman, 1999; Mardones-Santander, 1998). Las mujeres “sobrenutridas” son más propensas a tener neonatos sobredimensionados, incluso cuando toleran la glucosa (Di Benedetto, 2012).

Metabolismo proteico

Los productos de la concepción, el útero y la sangre materna son relativamente ricos en proteínas en lugar de grasas o carbohidratos. Al término, el feto y la placenta que crecen normalmente pesan unos 4 kg y contienen aproximadamente 500 g de proteína, o

más o menos la mitad del aumento total del embarazo. Los 500 g restantes se agregan al útero como proteína contráctil, a las mamas principalmente en las glándulas y a la sangre materna como hemoglobina y proteínas plasmáticas.

Las concentraciones de aminoácidos son más altas en el compartimiento fetal que en el materno y, en general, resultan del transporte facilitado a través de la placenta (Cleal, 2011; Panitchob, 2015). Esta mayor concentración está regulada en gran medida por la placenta a través de un proceso incompletamente entendido. En particular, el transporte placentario es variable para individuos y para diferentes aminoácidos. Por ejemplo, la tirosina es un aminoácido condicionalmente esencial en el neonato prematuro, pero no en el feto (Van den Akker, 2010, 2011). La placenta concentra los aminoácidos en la circulación fetal y también participa en la síntesis de proteínas, la oxidación y la transaminación de algunos aminoácidos no esenciales (Galan, 2009).

El consumo proteínico maternal no parece ser un determinante crítico del peso al nacer entre las mujeres bien alimentadas (Chong, 2015). Aun así, los datos recientes sugieren que las recomendaciones actuales para el consumo de proteínas alcanzan ser demasiado bajas. Estas pautas se extrapolan de adultos no gestantes y pueden subestimar las necesidades reales. Stephens y colegas (2015) analizaron prospectivamente el consumo y el metabolismo de proteína materna. Se estimaron requerimientos promedio de 1.22 g/kg/d de proteína para el embarazo temprano y 1.52 g/kg/d para el embarazo tardío. Estos niveles son más altos que la recomendación actual de 0.88 g/kg/d. Los requisitos diarios para la ingesta de proteínas en la dieta durante el embarazo se tratan en el capítulo 9 (p. 167).

Metabolismo de los carbohidratos

El embarazo normal se caracteriza por hipoglucemia leve en ayunas, hiperglucemia posprandial e hiperinsulinemia (figura 4-4). Este nivel basal elevado de la insulina plasmática en el embarazo

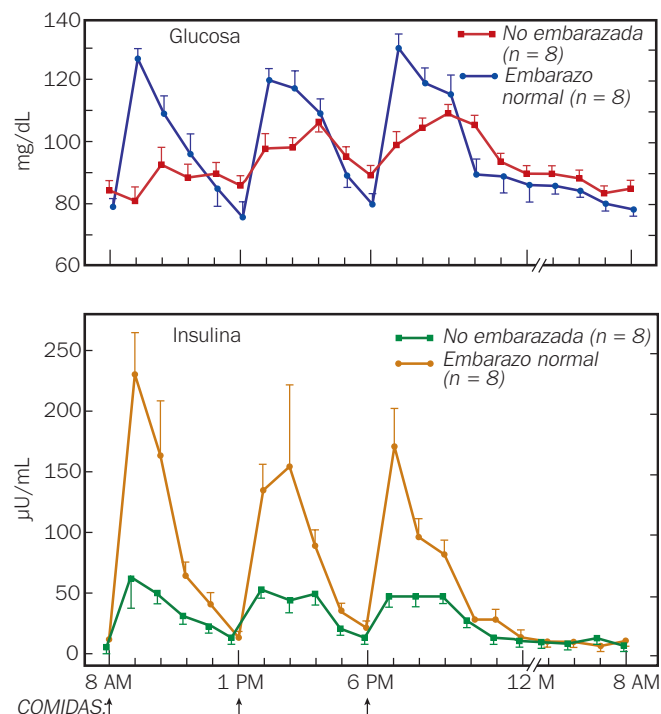


FIGURA 4-4 Cambios diurnos en la glucosa y la insulina en el plasma en un embarazo tardío normal. (Redibujada de Phelps; 1981.)

normal se asocia con varias respuestas únicas a la ingestión de glucosa. Específicamente, después de una comida oral con glucosa, las grávidas demuestran una hiperglucemia e hiperinsulinemia prolongadas y una mayor supresión del glucagón (Phelps, 1981). Esto no puede explicarse por un aumento en el metabolismo de la insulina porque su vida media durante el embarazo no se modifica de manera apreciable (Lind, 1977). En cambio, esta respuesta refleja un estado de resistencia a la insulina periférica inducida por el embarazo, que asegura un suministro posprandial sostenido de glucosa al feto. De hecho, la sensibilidad a la insulina en el embarazo normal tardío es de 30 a 70% más baja que la de las mujeres no embarazadas (Lowe, 2014).

Los mecanismos responsables de esta sensibilidad reducida a la insulina incluyen numerosos factores endocrinos e inflamatorios (Angueira, 2015). En particular, las hormonas relacionadas con el embarazo, como la progesterona, la hormona del crecimiento derivada de la placenta, la prolactina y el cortisol; las citoquinas tales como factor de necrosis tumoral, y las hormonas derivadas de la adiposidad central, particularmente la leptina y su interacción con la prolactina, todas tienen un papel en la resistencia a la insulina del embarazo. Aun así, la resistencia a la insulina no es el único factor para elevar los valores de glucosa posprandial. La gluconeogénesis hepática se aumenta durante embarazos diabéticos y no diabéticos, en particular en el tercer trimestre (Angueira, 2015).

Durante la noche, la mujer embarazada cambia de un estado posprandial caracterizado por niveles elevados y sostenidos de glucosa a un estado de ayuno caracterizado por una disminución de la glucosa plasmática y algunos aminoácidos. Las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, triglicéridos y colesterol también son más altas en el estado de ayuno. Este cambio inducido por el embarazo en la combustión de la glucosa a los lípidos se ha denominado *inanición acelerada*. Ciertamente, cuando el ayuno se prolonga en la mujer embarazada, estas alteraciones son exageradas y aparece de manera rápida la cetonemia.

■ Metabolismo de la grasa

Las concentraciones de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas en el plasma incrementan de forma considerable durante el embarazo (Apéndice, p. 1259). El aumento de la resistencia a la insulina y la estimulación de estrógenos durante el embarazo son responsables de la hiperlipidemia materna. La síntesis aumentada de lípidos y la ingesta de alimentos contribuyen a la acumulación de grasa materna durante los primeros dos trimestres (Herrera, 2014). En el tercer trimestre, sin embargo, el almacenamiento de grasa disminuye o cesa. Esto es una consecuencia de la actividad lipolítica potenciada, y la actividad disminuida de la lipoproteína lipasa reduce la captación circulante de triglicéridos en el tejido adiposo. Esta transición a un estado catabólico favorece el uso materno de lípidos como fuente de energía y ahorra glucosa y aminoácidos para el feto.

La hiperlipidemia materna es uno de los cambios más consistentes y llamativos del metabolismo de los lípidos durante el final del embarazo. Los niveles de triacilglicerol y colesterol en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very-low-density lipoproteins*), las lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins*) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high density lipoproteins*) aumentan durante el tercer trimestre en comparación con las mujeres no embarazadas. Durante el tercer trimestre, el nivel promedio de colesterol sérico total es de 267 ± 30 mg/dL, de LDL-C es de 136 ± 33 mg/dL, de HDL-C es de 81 ± 17 mg/dL y de triglicéridos es de 245 ± 73 mg/dL (Lippi, 2007). Después del parto, disminuyen las concentraciones de estos lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas. La lactancia reduce los niveles de triglicéridos en la madre, pero aumenta los niveles de HDL-C. Los efectos de la lactancia materna

sobre el colesterol total y los niveles de LDL-C no están claros (Gundersen, 2014).

La hiperlipidemia es teóricamente una preocupación porque está asociada con la disfunción endotelial. Sin embargo, a partir de los estudios, las respuestas de vasodilatación dependientes del endotelio en realidad mejoran durante el embarazo (Saarelainen, 2006). Esto se debe, en parte, a que el aumento de las concentraciones de HDL-C inhibe la oxidación de LDL y, por tanto, protege el endotelio. Estos hallazgos sugieren que el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en múltiples puede estar relacionado con factores distintos de la hipercolesterolemia materna.

Leptina

Esta hormona peptídica es secretada principalmente por el tejido adiposo en los humanos no gestantes. Desempeña un papel clave en la regulación del gasto de energía y grasa corporal y en la reproducción. Por ejemplo, la leptina es importante para la implantación, la proliferación celular y la angiogénesis (Vazquez, 2015). La deficiencia de la leptina está asociada con anovulación e infertilidad, mientras que ciertas mutaciones de la leptina causan obesidad extrema (Tsai, 2015).

Entre las mujeres embarazadas de peso normal, los niveles séricos de leptina aumentan y alcanzan su punto máximo durante el segundo trimestre y la meseta hasta el término en concentraciones de dos a cuatro veces más altas que en las mujeres no embarazadas. Entre las mujeres obesas, los niveles de la leptina se correlacionan con la adiposidad (Ozias, 2015; Tsai, 2015). En todos los casos, los niveles de la leptina disminuyen después del parto, lo que refleja las cantidades significativas producidas por la placenta (Vazquez, 2015).

La leptina participa en la regulación del metabolismo energético durante el embarazo. Curiosamente, a pesar del aumento en las concentraciones de la leptina durante el embarazo, se ha descrito una reducción de la sensibilidad de la leptina al consumo de alimentos durante el embarazo (Chehab, 2014; Vazquez, 2015). Esta "resistencia a la leptina" puede servir para promover el almacenamiento de energía durante el embarazo y para la lactancia posterior.

Los niveles más altos de la leptina durante el embarazo pueden ser desventajosos en ciertas situaciones, como en la obesidad materna. La leptina funciona como una citocina proinflamatoria en el tejido adiposo blanco, que puede desregular la cascada inflamatoria y provocar una disfunción placentaria en las mujeres obesas (Vazquez, 2015). Además, niveles de la leptina anormalmente elevados se han asociado con preeclampsia y diabetes gestacional (Bao, 2015; Taylor, 2015).

La leptina fetal es importante para el desarrollo de varios órganos que incluyen el páncreas, el riñón, el corazón y el cerebro. Los niveles fetales se correlacionan con el índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) de la madre y el peso al nacer. Los niveles más bajos están relacionados con la restricción del crecimiento fetal (Briffa, 2015; Tsai, 2015).

Otras adipocitoquinas

Decenas de hormonas con funciones metabólicas y/o inflamatorias son producidas por el tejido adiposo. La *adiponectina* es un péptido producido principalmente en la grasa materna pero no en la placenta (Haghiaci, 2014). Los niveles de adiponectina se correlacionan inversamente con la adiposidad, y actúa como un potente sensibilizador a la insulina. A pesar de los niveles reducidos de adiponectina en mujeres con diabetes gestacional, los análisis dirigidos no son útiles para predecir el desarrollo de la diabetes (Hauguel-de Mouzon, 2013).

La *grelina* es un péptido secretado principalmente por el estómago en respuesta al hambre. Cooperar con otros factores neuroendocrinos, como la leptina, en la modulación de la homeostasis energética. La *grelina* también se expresa en la placenta y probablemente tenga un papel en el crecimiento fetal y la proliferación celular (González-Domínguez, 2016). Angelidis y asociados (2012) han revisado las muchas funciones de la *grelina* en la regulación de la función reproductiva.

La *visfatina* es un péptido que se identificó por primera vez como un factor de crecimiento para los linfocitos B, pero se produce principalmente en el tejido adiposo. Mumtaz y colegas (2015) proponen que los niveles elevados de la *visfatina* y la leptina alteran la contractilidad uterina. Tales hallazgos pueden proporcionar una base fisiológica para la observación de que la obesidad materna aumenta el riesgo de parto disfuncional.

■ Electrólito y metabolismo mineral

Durante el embarazo normal, se retienen casi 1 000 mEq de *sodio* y 300 mEq de *potasio* (Lindheimer, 1987). Aunque la tasa de filtración glomerular de sodio y potasio aumenta, la excreción de estos electrólitos no cambia durante el embarazo como resultado de la resorción tubular mejorada (Brown, 1986, 1988). Aunque las acumulaciones totales de sodio y potasio son elevadas, sus concentraciones séricas disminuyen levemente (Apéndice, p. 1257). Varios mecanismos pueden explicar estos niveles más bajos (Odutayo, 2012). En el caso del potasio, posiblemente involucre el volumen de plasma expandido del embarazo. Con respecto al sodio, se modifica la osmorregulación y se reduce el umbral para la liberación de arginina-vasopresina. Esto promueve la retención de agua libre y la disminución de los niveles de sodio.

Los niveles séricos totales de *calcio*, que incluyen calcio ionizado y no ionizado, disminuyen durante el embarazo. Esta reducción sigue a las concentraciones reducidas de albúmina en plasma y, a su vez, a la consiguiente disminución en la cantidad de calcio no ionizado unido a la proteína circulante. Los niveles séricos de calcio ionizado, sin embargo, permanecen sin cambios (Olausson, 2012).

El feto en desarrollo impone una demanda significativa sobre la homeostasis del calcio materno. Por ejemplo, el esqueleto fetal acumula aproximadamente 30 g de calcio al término, 80% del cual se deposita durante el tercer trimestre. Esta demanda se satisface en gran medida duplicando la absorción de calcio intestinal materna mediada en parte por la 1,25-dihidroxit vitamina D₃. Estos niveles más altos de vitamina D posiblemente se estimulen por un aumento doble en los niveles de péptidos relacionados con la PTH producidos por varios tejidos, incluida la placenta (Kovacs, 2006; Olausson, 2012). Para ayudar a compensar, la ingesta dietética de calcio suficiente es necesaria para evitar el agotamiento excesivo de la madre. Se encuentra una lista de todas las asignaciones diarias recomendadas en el cuadro 9-5 (p. 167). Esto es esencialmente importante para las adolescentes embarazadas, en quienes los huesos aún se están desarrollando. Desafortunadamente, la falta de datos sólidos impide extraer conclusiones firmes sobre la utilidad de los suplementos de calcio y vitamina D durante el embarazo (De-Regil, 2016).

Los niveles séricos de *magnesio* también disminuyen durante el embarazo. Bardicéf y colegas (1995) concluyeron que el embarazo es en realidad un estado de depleción de magnesio extracelular. En comparación con las mujeres no embarazadas, las concentraciones de magnesio total e ionizado son significativamente más bajas durante el embarazo normal (Rylander, 2014).

Los niveles séricos de *fosfato* se encuentran dentro del rango no embarazado (Larsson, 2008). Aunque la calcitonina es un importante regulador del calcio y el fosfato en el suero, la importan-

cia de la calcitonina en relación con el embarazo no se conoce bien (Olausson, 2012).

Los requerimientos de *yodo* aumentan durante el embarazo normal por varias razones (Moleti, 2014; Zimmermann, 2012). En primer lugar, la producción materna de la tiroxina se eleva para mantener el eutiroidismo materno y para transferir la hormona tiroidea al feto antes del funcionamiento tiroideo del feto. En segundo lugar, la producción de hormona tiroidea fetal aumenta durante la segunda mitad del embarazo. Esto contribuye a mayores requerimientos de yodo materno porque el yoduro cruza con facilidad la placenta. En tercer lugar, la ruta principal de la excreción de yodo es a través del riñón. A partir del comienzo del embarazo, la tasa de filtración glomerular del yoduro incrementa de 30 a 50%. En resumen, debido a la mayor producción de hormona tiroidea, los requerimientos de yodo fetal y la depuración renal aumentada, las necesidades de yodo en la dieta son mayores durante la gestación normal. Aunque la placenta tiene la capacidad de almacenar yodo, en la actualidad se desconoce si este órgano funciona para proteger al feto del inadecuado yodo dietético materno (Burns, 2011). “La deficiencia de yodo” se analiza más adelante en este capítulo (p. 71) y en el capítulo 58 (p. 1126). En el otro extremo, los suplementos maternos que contienen un exceso de yodo se han asociado con hipotiroidismo congénito. Esto se deriva de la autorregulación en la glándula tiroidea, conocida como el *efecto Wolff-Chaikoff*, para frenar la producción de la tiroxina en respuesta al consumo excesivo de yoduro (Connolly, 2012).

Con respecto a la mayoría de los otros minerales, el embarazo induce pocos cambios en su metabolismo además de su retención en cantidades equivalentes a las necesarias para el crecimiento. Una excepción importante es el requisito considerablemente mayor para el *hierro*, que se analiza a continuación.

CAMBIOS HEMATOLÓGICOS

■ Volumen de sangre

La conocida hipervolemia asociada con un embarazo normal promedia de 40 a 45% por encima del volumen de sangre en las no gestantes después de las 32 a 34 semanas de gestación (Pritchard, 1965; Zeeman, 2009). En las mujeres individuales, la expansión varía de manera considerable. En algunas, el volumen acumulado aumenta solo modestamente, mientras que en otras el volumen de sangre casi se duplica. Un feto no es esencial, ya que el volumen de sangre aumenta en algunas con mola hidatidiforme.

La hipervolemia inducida por el embarazo cumple varias funciones. Primero, cumple con las demandas metabólicas del útero agrandado y su sistema vascular altamente hipertrofiado. En segundo lugar, proporciona abundantes nutrientes y elementos para apoyar el crecimiento rápido de la placenta y el feto. En tercer lugar, el volumen intravascular expandido protege a la madre y, a su vez, al feto, contra los efectos nocivos del deterioro del retorno venoso en las posiciones supina y erecta. Por último, protege a la madre contra los efectos adversos de la pérdida de sangre asociada al parto.

El volumen de sangre materna comienza a acumularse durante el primer trimestre. Para las 12 semanas menstruales, el volumen plasmático se expande aproximadamente 15% en comparación con el que tenía antes del embarazo (Bernstein, 2001). El volumen de sangre materna crece más rápido durante el segundo trimestre, aumenta a un ritmo mucho más lento durante el tercer trimestre y alcanza una meseta durante las últimas semanas de embarazo (*figura 4-5*). El volumen de sangre se acumula aún más dramáticamente en las gestaciones gemelas. Durante la expansión del volumen de sangre, aumenta el volumen de plasma y el número de eritrocitos. Aunque por lo general se agrega más plasma que eri-

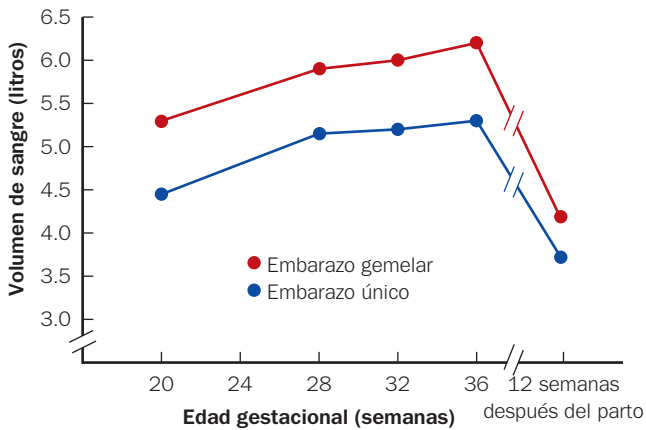


FIGURA 4-5 Expansión del volumen de sangre durante el embarazo en mellizos ($n = 10$) e hijos únicos ($n = 40$). Los datos se muestran como medianas. (Datos de Thomsen, 1994.)

trocitos a la circulación materna, el incremento en el volumen de eritrocitos es considerable y tiene un promedio de 450 mL (Pritchard, 1960). La hiperplasia eritroide moderada se desarrolla en la médula ósea y el recuento de reticulocitos se eleva ligeramente durante el embarazo normal. Estos cambios están casi seguro relacionados con un elevado nivel de eritropoyetina en el plasma materno.

Concentración de hemoglobina y hematócrito

Debido al gran aumento de plasma, tanto la concentración de hemoglobina como el hematócrito disminuyen ligeramente durante el embarazo (Apéndice, p. 1255). Como resultado, la viscosidad de la sangre total disminuye (Huisman, 1987). La concentración de hemoglobina a término alcanza un promedio de 12.5 g/dL, y en aproximadamente 5% de las mujeres está por debajo de los 11.0 g/dL. Por tanto, una concentración de hemoglobina inferior a 11.0 g/dL, en especial al final del embarazo, se considera anormal y usualmente se debe a anemia por deficiencia de hierro en lugar de hipervolemia durante el embarazo.

Metabolismo de hierro

El contenido total de hierro de las mujeres adultas normales varía de 2.0 a 2.5 g, o aproximadamente la mitad que se encuentra normalmente en los hombres. La mayoría de esto se incorpora en la hemoglobina o mioglobina, y, por tanto, las reservas de hierro de las mujeres jóvenes normales sólo se aproximan a 300 mg (Pritchard, 1964). Aunque los niveles más bajos de hierro en las mujeres pueden deberse en parte a la pérdida de sangre menstrual, otros factores tienen un papel, en particular la hepcidina, una hormona peptídica que funciona como un regulador homeostático del metabolismo sistémico del hierro. Los niveles de la hepcidina aumentan con la inflamación, pero disminuyen con la deficiencia de hierro y varias hormonas, incluida la testosterona, el estrógeno, la vitamina D y posiblemente la prolactina (Liu, 2016; Wang, 2015). Los niveles más bajos de la hepcidina están asociados con una mayor absorción de hierro a través de la ferroportina en los enterocitos (Camaschella, 2015).

Requisitos de hierro

De los aproximadamente 1 000 mg de hierro necesarios para el embarazo normal, cerca de 300 mg se transfieren activamente al feto y a la placenta, y otros 200 mg se pierden a través de varias

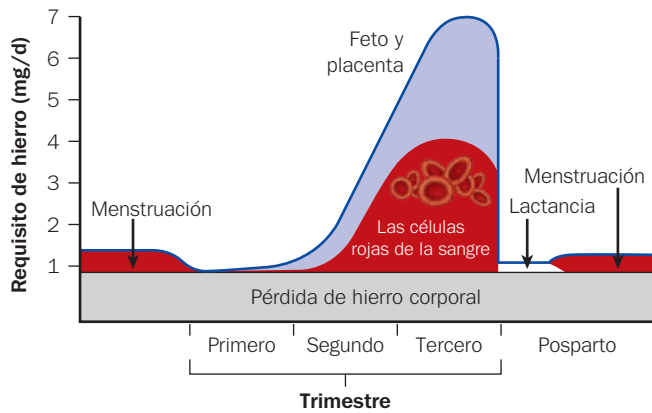


FIGURA 4-6 Necesidades diarias estimadas de hierro durante el embarazo en una mujer de 55 kg. (Modificada de Koenig, 2014.)

rutras de excreción normales, principalmente el tracto gastrointestinal. Éstas son pérdidas obligatorias y se acumulan incluso cuando la madre tiene deficiencia de hierro. El aumento promedio en el volumen total de eritrocitos en la circulación, alrededor de 450 mL, requiere otros 500 mg. Recuerde que cada 1 mL de eritrocitos contiene 1.1 mg de hierro.

Como se muestra en la figura 4-6, debido a que la mayor parte del hierro se usa durante la última mitad del embarazo, el requerimiento de hierro aumenta después de la mitad del embarazo y promedia de 6 a 7 mg/d (Pritchard, 1970). En la mayoría de las mujeres, esta cantidad por lo general no está disponible en los almacenes de hierro ni en la dieta. Por tanto, sin suplemento de hierro, no se desarrollará el incremento óptimo en el volumen de eritrocitos maternos, y la concentración de hemoglobina y el hematócrito disminuirán apreciablemente a medida que aumente el volumen plasmático. Al mismo tiempo, la producción de glóbulos rojos fetales no se ve afectada porque la placenta transfiere hierro, incluso si la madre tiene una anemia ferropénica grave. En casos severos, hemos documentado valores de hemoglobina materna de 3 g/dL y, al mismo tiempo, los fetos tenían concentraciones de hemoglobina de 16 g/dL. Los mecanismos del transporte y la regulación del hierro placentario son complejos (Koenig, 2014; McArdle, 2014).

Si a la mujer embarazada no anémica no se le administra hierro suplementario, las concentraciones séricas de hierro y ferritina disminuirán después de la mitad del embarazo. Es importante destacar que los niveles de la hepcidina caen temprano en el embarazo (Hedengran, 2016; Koenig, 2014). Como se indicó, los niveles más bajos de la hepcidina ayudan a la transferencia de hierro a la circulación materna a través de la ferroportina en los enterocitos. Los niveles más bajos de la hepcidina también aumentan el transporte de hierro al feto a través de la ferroportina en el sincitiotrofoblasto.

Con el parto vaginal normal, se pierden de 500 a 600 mL de sangre, y por tanto no se gasta todo el hierro materno agregado en forma de hemoglobina (Pritchard, 1965). El exceso de hierro de hemoglobina se convierte en hierro almacenado.

Funciones inmunológicas

El embarazo se asocia con la supresión de diversas funciones inmunológicas humores y mediadas por células (capítulo 5, p. 95). Esto permite el alojamiento del “extraño” injerto fetal semialojénico que contiene antígenos de origen tanto materno como paterno (Redman, 2014). La tolerancia que existe en la interfaz materno-fetal sigue siendo un gran misterio médico sin resolver. Esta tolerancia es compleja e implica ciertas adaptaciones del sistema

inmune y diafonía entre el microbioma materno, la decidua uterina y el trofoblasto. En particular, las áreas del útero que anteriormente se consideraban estériles se colonizan con bacterias. En la mayoría de los casos, se cree que estos microbios son comensales y juegan un papel tolerizante y protector. De hecho, los organismos comensales logran inhibir la proliferación de ciertos patógenos. Varios revisores han descrito estas relaciones (Mor, 2015; Racicot, 2014; Sisti, 2016).

Una adaptación inmune que promueve la tolerancia y la protección en la interfaz materno-fetal implica la expresión de moléculas especiales del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) en el trofoblasto. Recuerde que todas las células del cuerpo expresan una “insignia” que identifica al “yo” y, por tanto, privilegia el ataque de las respuestas inmunes. Para la mayoría de las células del cuerpo, esta “insignia” se conoce como MHC clase Ia. Sin embargo, es poco común que dos individuos no relacionados compartan MHC Ia compatible. Esto crea un problema potencial para la reproducción porque la mitad del feto está compuesto de antígenos derivados del padre. Para eludir este problema, las células de trofoblasto expresan una forma de MHC que no varía entre individuos. Este MHC “no clásico” se conoce como antígeno leucocitario humano clase Ib e incluye HLA-E, HLA-F y HLA-G. El reconocimiento de estas proteínas HLA clase Ib por las células asesinas naturales que residen dentro de la decidua inhibe su actividad y promueve la inactividad inmune (Djurisic, 2014).

Otra adaptación inmune que promueve tolerancias proviene de cambios importantes en las subpoblaciones de linfocitos T CD4 en el embarazo. En primer lugar, la inmunidad mediada por Th1 se desplaza a la inmunidad mediada por Th2. De hecho, un importante componente antiinflamatorio del embarazo implica la supresión de células T-auxiliadoras (Th, *T-helper*) 1 y T-citotóxicas (Tc, *T-cytotoxic*) 1, que reducen la secreción de interleuquina-2 (IL-2, *interleukin-2*), interferón- α y el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*). Además, se cree que la respuesta suprimida Th1 es un requisito para la continuación del embarazo. También puede explicar la remisión relacionada con el embarazo de algunos trastornos autoinmunes como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y la tiroiditis de Hashimoto, que son enfermedades inmunitarias mediadas por células estimuladas por las citocinas Th1 (Kumru, 2005). Con la supresión de las células Th1, hay una regulación positiva de las células Th2 para aumentar la secreción de IL-4, IL-10 e IL-13 (Michimata, 2003). Estas citocinas Th2 promueven la inmunidad humoral o basada en anticuerpos. Por tanto, las enfermedades autoinmunes mediadas principalmente por autoanticuerpos, como el lupus eritematoso sistémico, pueden aparecer si la enfermedad ya está activa al inicio del embarazo. Pero la transición a una inmunidad mediada por anticuerpos es una defensa importante durante el embarazo y el puerperio temprano. En el moco cervical, los niveles máximos de inmunoglobulinas A y G (IgA e IgG, *immunoglobulins A and G*) son significativamente más altos durante el embarazo y el tapón de moco cervical rico en inmunoglobulinas crea una barrera para la infección ascendente (Hansen, 2014; Wang, 2014). De manera similar, la IgG se transfiere al feto en desarrollo en el tercer trimestre como una forma de inmunidad pasiva, aparentemente anticipándose al nacimiento. Además, las inmunoglobulinas secretadas en la leche materna durante la lactancia aumentan las defensas neonatales contra la infección.

Otras subpoblaciones de linfocitos T CD4 sirven a la inmunidad mucosal y de barrera. Estas células específicas CD4-positivas se conocen como células Th17 y células Treg. Las células Th17 son proinflamatorias y expresan la citocina IL-17 y los receptores huérfanos (ROR, *receptor-related orphan receptors*) relacionados con el receptor de ácido retinoico. Las células Treg expresan el factor de transcripción forkhead box de proteína-3 (FOXP3, *factor forkhead*

box protein-3) y confieren actividad tolerizante. Hay un cambio hacia las células Treg CD4 en el primer trimestre, que alcanza su punto máximo durante el segundo trimestre y cae hacia el parto (Figueiredo, 2016). Este cambio puede promover la tolerancia en la interfaz materno-fetal (La Rocca, 2014). En particular, la falla de estas alteraciones de la subpoblación de linfocitos T CD4 puede estar relacionada con el desarrollo de preeclampsia (Vargas-Rojas, 2016).

■ Leucocitos y linfocitos

Los conteos normales de leucocitos durante el embarazo logran ser más altos que los valores no gestacionales, y los valores superiores se aproximan a 15 000/ μ L (Apéndice, p. 1255). Durante el trabajo de parto y el puerperio temprano, los valores pueden llegar a ser marcadamente elevados, alcanzando niveles de 25 000/ μ L o más. La causa es desconocida, pero la misma respuesta ocurre durante y después del ejercicio extenuante. La leucocitosis posiblemente represente la reaparición de leucocitos previamente desviados de la circulación activa.

La distribución de los tipos de células de linfocitos también se altera durante el embarazo. Específicamente, los números de linfocitos B no cambian, pero los números absolutos de linfocitos T aumentan y crean un incremento relativo. Al mismo tiempo, la relación de linfocitos T CD4 a CD8 no cambia (Kühnert, 1998).

Marcadores inflamatorios

Muchas pruebas realizadas para diagnosticar la inflamación no se pueden usar de manera confiable durante el embarazo. Por ejemplo, los niveles de *fosfatasa alcalina de los leucocitos*, utilizados para evaluar los trastornos mieloproliferativos, se elevan a principios del embarazo. La concentración de *proteína C reactiva*, un reactivo sérico de fase aguda, aumenta rápidamente en respuesta a un trauma o inflamación del tejido. Los niveles medios de proteína C reactiva en el embarazo y el parto son más altos que en las mujeres no embarazadas (Anderson, 2013; Watts, 1991). De las grávidas no parturientas, 95% tenían niveles de 1.5 mg/dL o menos, y la edad gestacional no afectó los niveles séricos. Otro marcador de la inflamación, niveles de eritrosedimentación globular (*ESR, erythrocyte sedimentation rate*), aumenta en el embarazo normal debido a niveles elevados de globulinas plasmáticas y fibrinógeno. Los *factores de complemento C3 y C4* también aumentan significativamente durante el segundo y tercer trimestres (Gallery, 1981; Richani, 2005). Por último, las concentraciones de *procalcitonina*, un precursor normal de la calcitonina, se incrementan al final del tercer trimestre y durante los primeros días posparto. Los niveles de procalcitonina aumentan con las infecciones bacterianas severas, pero siguen siendo bajos en infecciones virales y enfermedad inflamatoria no específica. Sin embargo, los niveles medidos predicen mal el desarrollo de corioamnionitis manifiesta o subclínica después de la ruptura prematura de membranas (Thornburg, 2016).

■ Coagulación y fibrinólisis

Durante el embarazo normal, se incrementan la coagulación y la fibrinólisis, pero se mantienen equilibradas para mantener la homeostasia (Kenny, 2014). La evidencia de activación incluye concentraciones aumentadas de todos los factores de coagulación excepto los factores XI y XIII (**cuadro 4-3**).

De los procoagulantes, el nivel y la tasa de generación de trombina a lo largo de la gestación aumentan de manera progresiva (McLean, 2012). En mujeres normales no embarazadas, el fibrinógeno plasmático (factor I) promedia 300 mg/dL y varía de 200 a 400 mg/dL. Durante el embarazo normal, la concentración de fibrinógeno se incrementa alrededor de 50%. Al final del embarazo,

CUADRO 4-3 Cambios en las medidas de hemostasia durante el embarazo normal

Parámetro	No embarazada	Término del embarazo
PTT ACTIVADO (s)	31.6 ± 4.9	31.9 ± 2.9
Fibrinógeno (mg/dL)	256 ± 58	473 ± 72 ^a
Factor VII (%)	99.3 ± 19.4	181.4 ± 48.0 ^a
Factor X (%)	97.7 ± 15.4	144.5 ± 20.1 ^a
Plasminógeno (%)	105.5 ± 14.1	136.2 ± 19.5 ^a
tPA (ng/mL)	5.7 ± 3.6	5.0 ± 1.5
Antitrombina III (%)	98.9 ± 13.2	97.5 ± 33.3
Proteína C (%)	77.2 ± 12.0	62.9 ± 20.5 ^a
Proteína total S (%)	75.6 ± 14.0	49.9 ± 10.2 ^a

^a $p < .05$.

Los datos se muestran como media ± desviación estándar.

PTT (*partial thromboplastin time*): tiempo de tromboplastina parcial;tPA (*tissue plasminogen activator*): activador plasminógeno tisular.

Datos de Uchikova, 2005.

promedia 450 mg/dL, con un rango de 300 a 600 mg/dL. Esto contribuye en gran medida al asombroso aumento de la ESR. Además, los niveles del *factor estabilizador de la fibrina*, factor XIII, disminuyen de manera significativa a medida que avanza el embarazo normal (Sharief, 2014).

El producto final de la cascada de la coagulación es la formación de fibrina, y la función principal del sistema fibrinolítico es eliminar el exceso de fibrina (figura 41-29, p. 784). El activador del plasminógeno tisular (tPA, *tissue plasminogen activator*) convierte el plasminógeno en plasmina, que causa la fibrinólisis y produce productos de degradación de la fibrina, como los dímeros D. Aunque es algo contradictorio, la mayoría de la evidencia sugiere que la actividad fibrinolítica se reduce en el embarazo normal (Kenny, 2014). Según lo revisado por Cunningham y Nelson (2015), estos cambios favorecen la formación de fibrina. Aunque esto se contrarresta con el aumento de los niveles de plasminógeno, el resultado neto es que el embarazo es un estado procoagulante. Dichos cambios sirven para asegurar el control hemostático durante el embarazo normal, en específico durante el parto cuando se espera una cierta cantidad de pérdida de sangre.

Proteínas reguladoras

Varias proteínas son inhibidores naturales de la coagulación, incluidas las proteínas C y S y la antitrombina (figura 52-1, p. 1005). Las deficiencias heredadas o adquiridas de estas y otras proteínas reguladoras naturales, conocidas en conjunto como *trombofilias*, explican muchos episodios tromboembólicos durante el embarazo. Se tratan en el capítulo 52 (p. 1006).

La *proteína C activada*, junto con los cofactores de proteína S y factor V, funcionan como un anticoagulante al neutralizar los factores procoagulantes, factor Va y factor VIIIa. Durante el embarazo, la resistencia a la proteína C activada crece progresivamente y se relaciona con una disminución concomitante de los niveles de proteína S libre y mayores concentraciones de factor VIII. Entre el primer y tercer trimestres, los niveles de proteína C activada disminuyen de 2.4 a 1.9 U/mL, y las concentraciones de proteína S libre disminuyen de 0.4 a 0.16 U/mL (Cunningham, 2015; Walker, 1997). Los niveles de antitrombina disminuyen en 13% entre la mitad del embarazo y el término y caen 30% desde esta línea de

base hasta 12 horas después del parto. A las 72 horas después del parto, hay un retorno a la línea base (James, 2014).

Plaquetas

El embarazo normal promueve los cambios plaquetarios. En un estudio, el conteo promedio de plaquetas disminuyó ligeramente durante el embarazo a 213 000/μL en comparación con 250 000/μL en controles no gestantes (Boehlen, 2000). La trombocitopenia definida como debajo del percentil 2.5 corresponde a un cómputo de plaquetas de 116 000/μL. Las concentraciones más bajas de plaquetas se deben parcialmente a la hemodilución. Además, es probable que aumente el consumo de plaquetas y crear una mayor proporción de plaquetas más jóvenes y, por tanto, más grandes (Han, 2014; Valera, 2010). Además, los niveles de varios marcadores de activación plaquetaria aumentan con la edad gestacional pero disminuyen después del parto (Robb, 2010). Debido al agrandamiento del bazo, puede haber un elemento de “hiperesplenismo” en el que las plaquetas se destruyen antes de tiempo (Kenny, 2014).

Bazo

Al final del embarazo normal, el bazo aumenta hasta en 50% en comparación con el del primer trimestre (Maymon, 2007). Además, Gayer *et al.* (2012) encontraron que el tamaño del bazo era 68% mayor en comparación con el de los controles no gestantes. La causa de esta esplenomegalia es desconocida, pero podría seguir el incremento del volumen sanguíneo y/o los cambios hemodinámicos del embarazo.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Los cambios en la función cardíaca se hacen aparentes durante las primeras 8 semanas de embarazo (Hibbard, 2014). El gasto cardíaco aumenta desde la quinta semana y refleja una resistencia vascular sistémica reducida y un incremento de la frecuencia cardíaca. En comparación con las medidas previas al embarazo, la presión arterial sistólica braquial, la presión arterial diastólica y la presión arterial sistólica central son todas significativamente menores de 6 a 7 semanas desde el último periodo menstrual (Mahendru, 2012). La frecuencia del pulso en reposo aumenta alrededor de 10 latidos/min durante el embarazo. Nelson y asociados (2015) encontraron que tanto para mujeres normales como con sobrepeso, la frecuencia cardíaca aumentó de manera considerable entre las 12 y 16 semanas y entre las 32 y las 36 semanas de gestación. Entre las semanas 10 y 20, comienza la expansión del volumen de plasma e incrementa la precarga. Esta precarga aumentada da como resultado volúmenes de la aurícula izquierda y fracciones mayores de eyección significativos (Cong, 2015).

El rendimiento ventricular durante el embarazo está influenciado tanto por la disminución de la resistencia vascular sistémica como por los cambios en el flujo arterial pulsátil. Múltiples factores contribuyen a esta función hemodinámica alterada general, que permite satisfacer las demandas fisiológicas del feto mientras se mantiene la integridad cardiovascular materna (Hibbard, 2014). Estos cambios durante la última mitad del embarazo y los efectos de la postura materna se resumen en la [figura 4-7](#).

Corazón

A medida que el diafragma se eleva progresivamente, el corazón se desplaza hacia la izquierda y hacia arriba y se gira sobre su eje longitudinal. Como resultado, el ápice se mueve un poco lateralmente desde su posición habitual y produce una silueta cardíaca más grande en las radiografías de tórax. Además, las grávidas normalmente tienen algún grado de derrame pericárdico benigno,

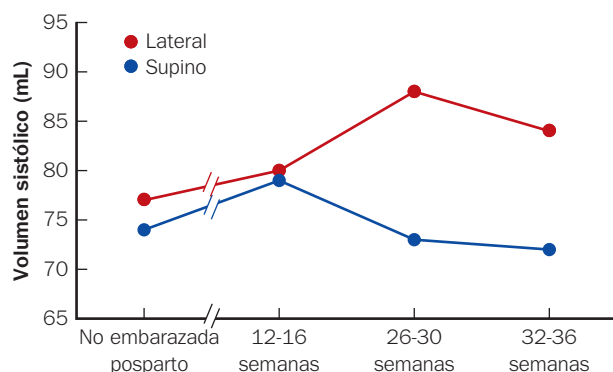


FIGURA 4-7 Volumen sistólico del ventrículo izquierdo durante el embarazo en comparación con los valores posparto (no gestante) de 12 semanas para las mujeres de peso normal en posición supina y lateral. (Datos de Nelson, 2015.)

que puede agrandar la silueta cardíaca (Enein, 1987). Estos factores dificultan la identificación precisa de grados moderados de cardiomegalia mediante simples estudios radiográficos.

El embarazo normal induce cambios electrocardiográficos característicos, y el más común es la desviación leve del eje izquierdo debido a la posición alterada del corazón. Las ondas Q en las derivaciones II, III y avF y las ondas T planas o invertidas en las derivaciones III, V1-V3 también pueden ocurrir (Sunitha, 2014).

Durante el embarazo, muchos de los *sonidos cardíacos* normales se modifican. Éstos incluyen: 1) una división exagerada del primer sonido cardíaco y aumento del volumen de ambos componentes, 2) ningún cambio definido en los elementos aórtico y pulmonar del segundo sonido, y 3) un tercer sonido fuerte y fácil de escuchar (Cutforth, 1966). En 90% de las grávidas, también escucharon un soplo sistólico que se intensificó durante la inspiración en algunos casos o en la espiración en otros y que desapareció poco después del parto. Se observó un soplo diastólico suave de forma transitoria en 20% y soplos continuos que surgieron de la vasculatura mamaria en 10% (figura 49-1, p. 950).

Estructuralmente, el volumen plasmático en expansión que se observa durante el embarazo normal se refleja al aumentar las dimensiones cardíaca sistólica y diastólica final. Al mismo tiempo, sin embargo, el espesor septal o la fracción de eyección no cambia. Esto se debe a que los cambios dimensionales van acompañados de una remodelación ventricular sustancial, que se caracteriza por la expansión de la masa ventricular izquierda de 30 a 35% a corto plazo. En el estado no gestacional, el corazón es capaz de remodelarse en respuesta a estímulos como la hipertensión y el ejercicio. Dicha *plasticidad* cardíaca probablemente sea un continuo que abarca el crecimiento fisiológico —como el ejercicio y la hipertrofia patológica— como la hipertensión (Hill, 2008).

Stewart y colegas (2016) utilizaron imágenes de resonancia magnética cardíaca para evaluar prospectivamente la remodelación cardíaca durante el embarazo. En comparación con el primer trimestre, la masa del ventrículo izquierdo aumentó de manera significativa a partir de las 26 a 30 semanas de gestación, y continuó hasta el parto (figura 4-8). Esta remodelación es concéntrica y proporcional al tamaño materno tanto para mujeres normales como con sobrepeso y se resuelve dentro de los 3 meses posteriores al parto.

Ciertamente, para fines clínicos, la función ventricular durante el embarazo es normal, según lo estimado por el gráfico de la *función ventricular de Braunwald* (figura 4-9). Para las presiones de llenado determinadas, el gasto cardíaco es apropiado y, por tanto, la función cardíaca durante el embarazo es eudínámica. De los cam-

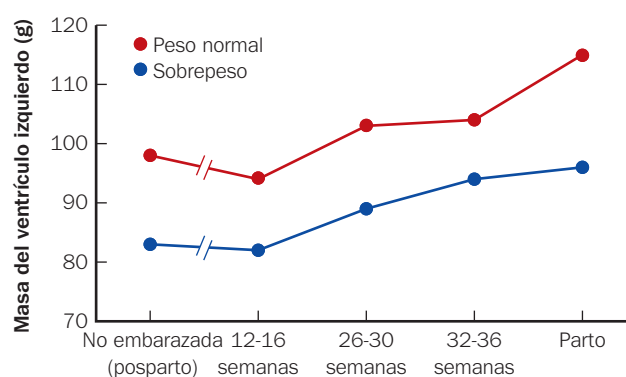


FIGURA 4-8 Masa ventricular izquierda de mujeres de peso normal y sobrepeso durante el embarazo en comparación con valores de 12 semanas posparto (no gestantes). (Datos de Stewart, 2016.)

bios metabólicos que ocurren en el corazón durante el embarazo, se estima que la eficacia del trabajo cardíaco, que es el producto del gasto cardíaco $\times$ presión arterial media, incrementa aproximadamente en 25%. El aumento asociado en el consumo de oxígeno se logra principalmente a través del acrecentamiento del flujo sanguíneo coronario en lugar de una mayor extracción (Liu, 2014).

■ Gasto cardíaco

Cuando se mide en decúbito ventricular lateral en reposo, el gasto cardíaco incrementa de manera significativa al principio del embarazo. Continúa aumentando y permanece elevado durante el resto del embarazo. En una mujer en posición supina, un útero grande comprime constantemente las venas y disminuye el retorno venoso de la parte inferior del cuerpo. También puede comprimir la aorta (Bieniarz, 1968). En respuesta, el llenado cardíaco logra reducirse y

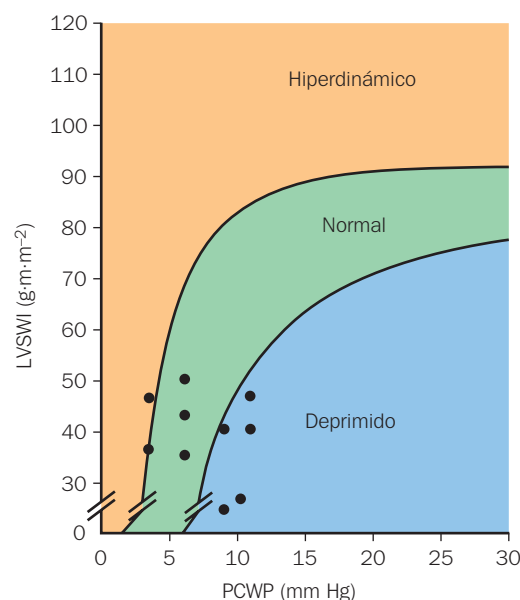


FIGURA 4-9 Relación entre el LVSWI (*left ventricular stroke work index*): índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo, el gasto cardíaco y la PCWP (*pulmonary capillary wedge pressure*): presión capilar pulmonar en 10 mujeres embarazadas normales en el tercer trimestre. (Datos de Clark, 1989.)

CUADRO 4-4 Cambios hemodinámicos centrales en 10 mujeres nulíparas normales cerca del término y posparto

	Embarazadas ^a (35-38 sem)	Posparto (11-13 sem)	Cambio ^b
Presión arterial media (mmHg)	90 ± 6	86 ± 8	NSC
Presión de cuña capilar pulmonar (mmHg)	8 ± 2	6 ± 2	NSC
Presión venosa central (mmHg)	4 ± 3	4 ± 3	NSC
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	83 ± 10	71 ± 10	+17%
Gasto cardíaco (L/min)	6.2 ± 1.0	4.3 ± 0.9	+43%
Resistencia vascular sistémica (din/s/cm ⁻⁵)	1 210 ± 266	1 530 ± 520	-21%
Resistencia vascular pulmonar (din/s/cm ⁻⁵)	78 ± 22	119 ± 47	-34%
Presión osmótica coloidal en suero (mm Hg)	18.0 ± 1.5	20.8 ± 1.0	-14%
Gradiente COP-PCWP (mm Hg)	10.5 ± 2.7	14.5 ± 2.5	-28%
Índice de trabajo sistólico ventricular izquierdo (g/m/m ²)	48 ± 6	41 ± 8	NSC

^a Medido en posición recostada lateral.^b Cambios significativos a menos que NSC = ningún cambio significativo.COP (*colloid osmotic pressure*): presión osmótica coloidal; PCWP (*pulmonary capillary wedge pressure*): presión de cuña capilar pulmonar. Datos de Clark, 1989.

el gasto cardíaco disminuye. Específicamente, las imágenes de resonancia magnética (MR) cardíaca muestran que cuando una mujer rueda de espaldas sobre su lado izquierdo, el gasto cardíaco entre las 26 y 30 semanas de gestación aumenta cerca de 20% y entre 32 y 34 semanas en 10% (Nelson, 2015). De acuerdo con esto, Simpson y James (2005) encontraron que la saturación de oxígeno fetal es aproximadamente 10% más alta si una mujer en trabajo de parto yace en posición recostada lateral en comparación con la posición supina. Al ponerse de pie, el gasto cardíaco disminuye en la misma medida que en la mujer no embarazada (Easterling, 1988).

En los embarazos múltiples, en comparación con los bebés únicos, el gasto cardíaco materno aumenta aún más en casi 20%. Ghi y colaboradores (2015) utilizaron ecocardiografía transtorácica para mostrar que el gasto cardíaco en el primer trimestre con gemelos (media de 5.50 L/min) fue más de 20% mayor que los valores posparto. Los valores del gasto cardíaco en el segundo trimestre (6.31 L/min) y en el tercero (6.29 L/min) se incrementaron en 15% adicional en comparación con el gasto del primer trimestre. Los diámetros diastólicos finales de la aurícula izquierda y del ventrículo izquierdo también son más largos con los gemelos debido a una precarga aumentada (Kametas, 2003). La mayor frecuencia cardíaca y la contractilidad inotrópica implican que la reserva cardiovascular se reduce en las gestaciones múltiples.

Durante la primera etapa del parto, el gasto cardíaco se incrementa con moderación. Durante la segunda etapa, con esfuerzos expulsivos vigorosos, es considerablemente mayor. El aumento inducido por el embarazo se pierde después del parto, en ese momento depende de la pérdida de sangre.

■ Función hemodinámica en el embarazo tardío

Clark y colaboradores (1989) realizaron estudios invasivos para medir la función hemodinámica al final del embarazo (cuadro 4-4). El cateterismo cardíaco derecho se realizó en 10 nulíparas sanas en 35 a 38 semanas de gestación, y nuevamente a las 11 a 13 semanas después vascular del parto. El embarazo tardío se asoció con los aumentos esperados en la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y el gasto cardíaco. La resistencia vascular sistémica y la pulmonar disminuyeron de manera apreciable, al igual que la presión osmótica coloidal. La presión de la cuña capilar pulmonar y la presión venosa central no cambiaron considerablemente. Por

tanto, aunque el gasto cardíaco aumenta, la función del ventrículo izquierdo, medida por el índice de trabajo sistólico, permanece similar al rango normal de las no gestantes (véase figura 4-9). Dicho de otra manera, el embarazo normal no es un estado continuo de "alto gasto".

■ Circulación y presión arterial

Los cambios en la postura afectan la presión arterial (figura 4-10). La presión de la arteria braquial cuando se está sentado es menor que cuando está en decúbito supino reclinado lateralmente (Bamber, 2003). Además, la presión arterial sistólica es más baja en las posiciones laterales en comparación con la posición flexionada sentada o supina (Armstrong, 2011). La presión arterial por lo general disminuye a un nadir a las 24 a 26 semanas de gestación y aumenta a partir de entonces. La presión diastólica disminuye más que la sistólica.

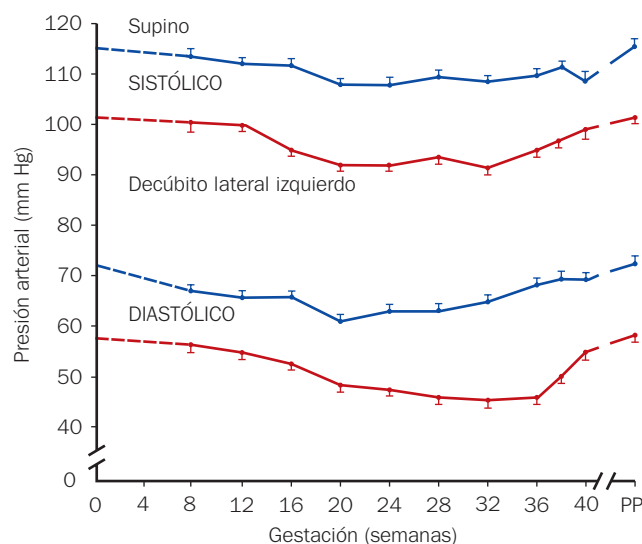


FIGURA 4-10 Cambios secuenciales (±SEM) en la presión arterial durante el embarazo en 69 mujeres en decúbito supino (*líneas azules*) y posiciones decúbito lateral izquierdo (*líneas rojas*). PP (*postpartum*): posparto. (Adaptada de Wilson, 1980.)

Morris y asociados (2015) estudiaron medidas de cumplimiento vascular antes del embarazo, durante el embarazo y el posparto. En comparación con los controles a no embarazadas saludables, se observaron disminuciones significativas en la presión arterial media y la rigidez arterial, medidas con la velocidad de la onda de pulso, entre los periodos preparto y posparto. Estos hallazgos sugieren que el embarazo confiere un efecto favorable en la remodelación cardiovascular materna y posiblemente pueda ayudar a explicar por qué el riesgo de preeclampsia se reduce en embarazos posteriores.

La presión venosa antecubital permanece sin cambios durante el embarazo. En la posición supina, sin embargo, la presión venosa femoral aumenta constantemente, desde aproximadamente 8 mm Hg al principio del embarazo hasta 24 mm Hg al término. El flujo sanguíneo venoso en las piernas se retarda durante el embarazo, excepto cuando se asume la posición lateral recostada (Wright, 1950). Esta tendencia al estancamiento de sangre en las extremidades inferiores durante el embarazo tardío se puede atribuir a la oclusión de las venas pélvicas y la vena cava inferior por el útero agrandado. La presión venosa elevada vuelve a la normalidad cuando la mujer embarazada se acuesta de lado e inmediatamente después del parto (McLennan, 1943). Estas alteraciones contribuyen al edema dependiente experimentado con frecuencia y al desarrollo de venas varicosas en las piernas y la vulva, así como hemorroides. Estos cambios también predisponen a la trombosis venosa profunda.

Hipotensión supina

En alrededor de 10% de las mujeres, la compresión supina de los grandes vasos por el útero causa hipotensión arterial significativa, a veces denominada *síndrome hipotensor supino* (Kinsella, 1994). También cuando está en decúbito supino, la presión arterial uterina, y por tanto el flujo sanguíneo uterino, es significativamente menor que en la arteria braquial. La evidencia para respaldar si esto afecta de forma directa los patrones de frecuencia cardíaca fetal en embarazos de bajo riesgo sin complicaciones es conflictiva (Armstrong, 2011; Ibrahim, 2015; Tamás, 2007). Cambios similares también se pueden ver con hemorragia o con analgesia espinal.

■ Renina, angiotensina II y volumen plasmático

El eje renina-angiotensina-aldosterona está íntimamente involucrado en el control de la presión arterial a través del equilibrio de sodio y agua. Todos los componentes de este sistema muestran niveles aumentados en el embarazo normal. La renina es producida tanto por el riñón materno como por la placenta, y el hígado materno y fetal produce mayores cantidades de sustrato de renina (angiotensinógeno). Los niveles elevados de angiotensinógeno resultan, en parte, de la producción incrementada de estrógenos durante el embarazo normal y son importantes en el mantenimiento de la presión arterial en el primer trimestre (Lumbers, 2014).

Gant y colaboradores (1973) informaron que las nulíparas que permanecieron normotensas se volvieron refractarias a los efectos presores de la angiotensina II infundida. Por el contrario, aquellos que finalmente se volvieron hipertensos desarrollaron, pero luego perdieron, esta refractariedad. La disminución de la respuesta vascular a la angiotensina II logra estar relacionada con la progesterona. Normalmente, las mujeres embarazadas pierden la refractariedad vascular adquirida a la angiotensina II dentro de los 15 a 30 minutos posteriores a la eliminación de la placenta. Grandes cantidades de progesterona intramuscular ad-

ministradas durante el parto tardío retrasan esta disminución de la refractariedad.

■ Péptidos natriuréticos cardíacos

Al menos dos especies de estos, el *péptido natriurético auricular* (ANP, *atrial natriuretic peptide*) y el *péptido natriurético cerebral* (BNP, *brain natriuretic peptide*), son secretados por los cardiomiocitos en respuesta al estiramiento de la pared de la cámara. Estos péptidos regulan el volumen de sangre al provocar natriuresis, diuresis y relajación vascular del músculo liso. En pacientes embarazadas y no embarazadas, los niveles de BNP y del péptido natriurético pro-cerebral amino-terminal (Nt pro-BNP, *amino-terminal pro-brain natriuretic peptide*), así como analitos más nuevos como el supresor de tumorigenicidad 2 (ST2), pueden ser útiles en la detección de la función sistólica del ventrículo izquierdo deprimida y determinación del pronóstico de insuficiencia cardíaca crónica (Ghashghaei, 2016).

Durante el embarazo normal, los niveles plasmáticos de ANP y BNP se mantienen en el rango no gestacional a pesar del mayor volumen plasmático (Yurteri-Kaplan, 2012). En un estudio, los niveles medios de BNP se mantuvieron estables durante el embarazo con valores <20 pg/mL (Resnik, 2005). Los niveles de BNP aumentan en la preeclampsia grave, y esto puede deberse a una tensión cardíaca debido al aumento de la poscarga (Afshani, 2013). Parecería que las adaptaciones fisiológicas inducidas por ANP participan en la expansión del volumen de fluido extracelular y en las concentraciones elevadas de aldosterona en plasma característico del embarazo normal.

■ Prostaglandinas

Se cree que la producción elevada de prostaglandinas durante el embarazo tiene un papel central en el control del tono vascular, la presión arterial y el equilibrio de sodio. La síntesis de prostaglandina E2 medular renal está marcadamente elevada durante el final del embarazo y se presume que es natriurética. Los niveles de prostaciclina (PGI₂, *prostacyclin*), la principal prostaglandina del endotelio, también incrementan durante el final del embarazo. La PGI₂ regula la presión arterial y la función plaquetaria. Ayuda a mantener la vasodilatación durante el embarazo, y su deficiencia se asocia con vasoconstricción patológica (Shah, 2015). Por tanto, la relación de PGI₂ a tromboxano en la orina y la sangre materna se consideran importantes en la patogénesis de la preeclampsia (Majeed, 2012).

■ Endotelina

Varias endotelinas se generan en el embarazo. La endotelina-1 es un potente vasoconstrictor producido en las células del músculo liso endotelial y vascular y regula el tono vasomotor local (George, 2011; Lankhorst, 2016). Su producción es estimulada por la angiotensina II, la arginina vasopresina y la trombina. Las endotelinas, a su vez, estimulan la secreción de ANP, aldosterona y catecolaminas. La sensibilidad vascular a la endotelina-1 no se altera durante el embarazo normal. Los niveles elevados patológicamente pueden desempeñar un papel en la preeclampsia (Saleh, 2016).

■ Óxido nítrico

Este potente vasodilatador es liberado por las células endoteliales y consigue modificar la resistencia vascular durante el embarazo. Además, el óxido nítrico es un importante mediador del tono y desarrollo vascular de la placenta (Krause, 2011; Kulandavelu, 2013). La síntesis anormal de óxido nítrico se ha relaciona-

do con el desarrollo de preeclampsia (Laskowska, 2015; Vignini, 2016).

TRACTO RESPIRATORIO

De los cambios anatómicos, el diafragma se eleva alrededor de 4 cm durante el embarazo (figura 4-11). El ángulo subcostal se ensancha apreciablemente a medida que el diámetro transversal de la caja torácica se alarga aproximadamente 2 cm. La circunferencia torácica aumenta cerca de 6 cm, pero no lo suficiente como para evitar volúmenes pulmonares residuales reducidos creados por el diafragma elevado. Aun así, la excursión diafragmática es mayor en mujeres embarazadas que en mujeres no embarazadas.

Función pulmonar

De los cambios fisiológicos en los pulmones, la *capacidad residual funcional* (FRC, *functional residual capacity*) disminuye en aproximadamente 20 a 30% o 400 a 700 mL durante el embarazo (figura 4-12). Esta capacidad se compone del *volumen de reserva espiratoria*, que baja de 15 a 20% o de 200 a 300 mL, y el *volumen residual*, que disminuye de 20 a 25% o de 200 a 400 mL. La capacidad residual funcional y el volumen residual disminuyen progresivamente durante el embarazo debido a la elevación del diafragma. Se observan reducciones significativas para el sexto mes. La *capacidad inspiratoria* (el volumen máximo que puede inhalarse a partir de FRC), aumenta de 5 a 10% o de 200 a 350 mL durante el embarazo. La *capacidad pulmonar total* (la combinación de FRC y capacidad inspiratoria) no cambia ni disminuye en menos de 5% al término (Hegewald, 2011).

La frecuencia respiratoria es esencialmente la misma, pero el *volumen tidal* y la *ventilación mínima en reposo* aumentan significativamente a medida que avanza el embarazo. Kolarzyk y colaboradores (2005) informaron volúmenes tidales significativamente mayores —0.66 a 0.8 L/min— y ventilaciones en reposo mínimas —10.7 a 14.1 L/min— en comparación con los de las mujeres no embarazadas. La ventilación minuto elevada es causada por varios factores. Éstos incluyen un incremento del impulso respiratorio debido principalmente a la acción estimulante de la progesterona, el bajo volumen de reserva espiratoria y la alcalosis respiratoria compensada (Heenan, 2003). La disminución de la osmolalidad plasmática también produce una menor depresión respiratoria (Moen, 2014). Esto proporciona un mecanismo adicional mínimo para la mayor ventilación que se ve en el embarazo, y ese no depende de la progesterona.

Con respecto a la función pulmonar, las *tasas de pico espiratorio* aumentan progresivamente a medida que avanza la gestación (Grindheim, 2012). La *compliance*

pulmonar no se ve afectada por el embarazo. La *conductancia de la vía aérea* se incrementa y la *resistencia pulmonar total* se reduce, posiblemente como resultado de la progesterona. La *capacidad respiratoria máxima* y la *capacidad vital forzada o cronometrada* no se modifican apreciablemente. No está claro si el volumen de *cierre crítico* (volumen pulmonar al que las vías respiratorias en las partes dependientes del pulmón comienzan a cerrarse durante la espiración) es más alto en el embarazo (Hegewald, 2011). La función pulmonar con un embarazo único no difiere de manera significativa de la de los gemelos (McAuliffe, 2002; Siddiqui, 2014). Es importante destacar que los mayores requerimientos de oxígeno y quizás el aumento del volumen de cierre crítico impuesto por el embarazo hacen que las enfermedades respiratorias sean más serias.

Demir y colegas (2015) estudiaron la fisiología nasal en 85 mujeres embarazadas. Aunque el área mínima de la sección transversal disminuyó entre el primer y el tercer trimestres, los informes subjetivos de congestión nasal o resistencia nasal total no difirieron considerablemente entre los trimestres o en comparación con los controles no embarazadas.

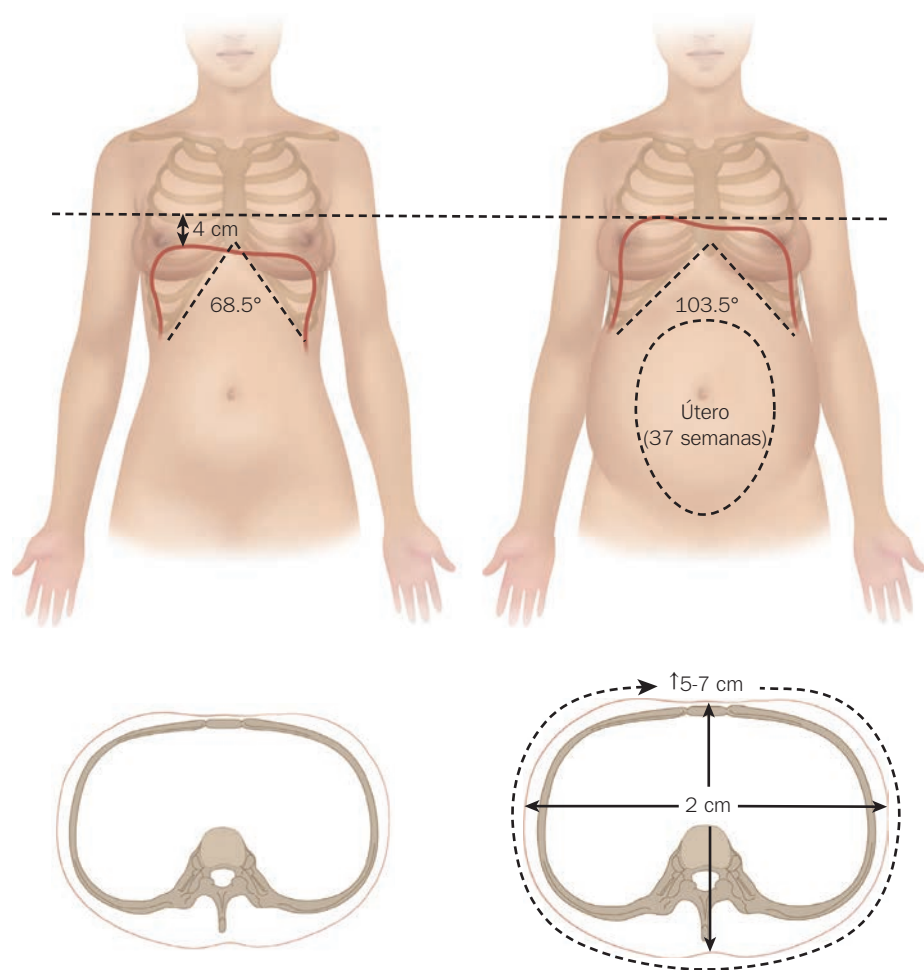


FIGURA 4-11 Medidas de la pared torácica en mujeres no embarazadas (izquierda) y embarazadas (derecha). El ángulo subcostal incrementa, al igual que los diámetros anteroposterior y transversal de la pared torácica y la circunferencia de la pared torácica. Estos cambios compensan la elevación de 4 cm del diafragma de modo que la capacidad pulmonar total no se reduce significativamente. (Reformulada de Hegewald MJ, Crapo RO. Fisiología respiratoria en el embarazo. *Clin Chest Med* 2011;32(1):1.)

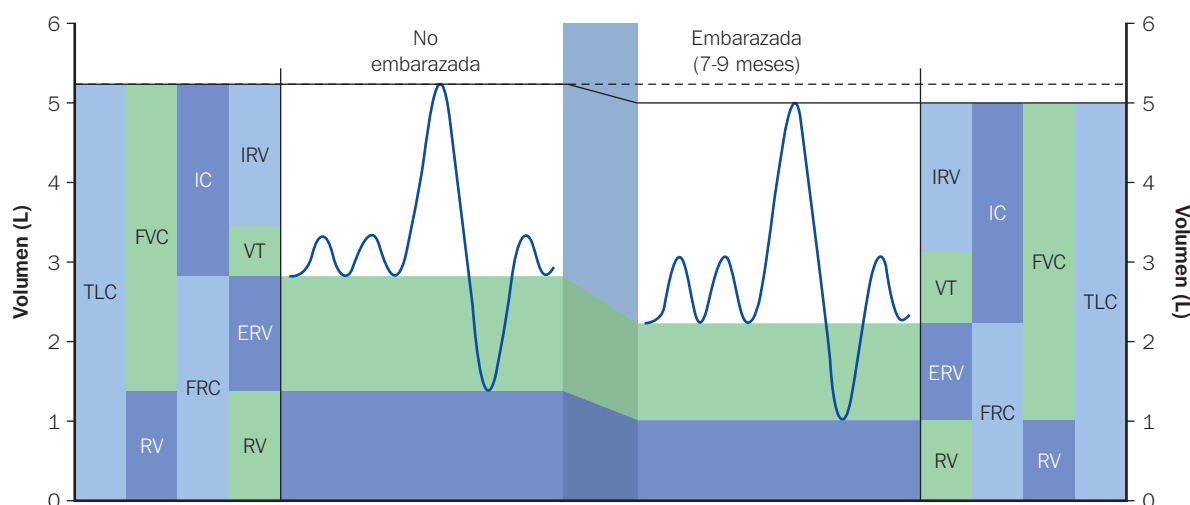


FIGURA 4-12 Cambios en los volúmenes pulmonares con el embarazo. Los cambios más significativos son la reducción de la capacidad residual funcional (FRC) y sus subcomponentes, el ERV (*expiratory reserve volume*): volumen de reserva espiratoria, el RV (*residual volume*): volumen residual, así como los aumentos en la IC (*inspiratory capacity*): capacidad inspiratoria y el VT (*tidal volume*): volumen tidal. (Reformulada de Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011;32(1):1.)

Entrega de oxígeno

La cantidad de oxígeno administrado a los pulmones por el aumento del volumen tidal excede de manera clara las necesidades de oxígeno impuestas por el embarazo. Además, la masa total de hemoglobina y, a su vez, la capacidad total de transporte de oxígeno aumentan considerablemente durante el embarazo normal, al igual que el gasto cardíaco. En consecuencia, la diferencia *materna de oxígeno arteriovenoso* se ve disminuida. El consumo de oxígeno aumenta cerca de 20% durante el embarazo, y es aproximadamente 10% mayor en las gestaciones múltiples (Ajjimaporn, 2014). Durante el parto, el consumo de oxígeno incrementa de 40 a 60% (Bobrowski, 2010).

Equilibrio ácido-base

Una mayor conciencia del deseo de respirar es común incluso al principio del embarazo (Milne, 1978). Esto consigue interpretarse como disnea, que puede sugerir anomalías pulmonares o cardíacas cuando no existen. Se cree que esta disnea fisiológica, que no debería interferir con la actividad física normal, es el resultado de un mayor volumen tidal que reduce la P_{CO_2} en sangre levemente y paradójicamente causa disnea. El aumento del esfuerzo respiratorio durante el embarazo y, a su vez, la reducción de la presión parcial del dióxido de carbono en la sangre (P_{CO_2}), es probable que sea inducido en gran parte por la progesterona y en menor grado por el estrógeno. La progesterona actúa en el centro, donde reduce el umbral y aumenta la sensibilidad de la respuesta quimiorrefleja al dióxido de carbono (CO_2 , *carbon dioxide*) (Jensen, 2005).

Para compensar la alcalosis respiratoria resultante, los niveles de bicarbonato en plasma normalmente bajan de 26 a 22 mmol/L. Aunque el pH de la sangre aumenta solo mínimamente, desplaza la curva de disociación de oxígeno hacia la izquierda. Este cambio incrementa la afinidad de la hemoglobina materna por el oxígeno, el *efecto Bohr*, reduciendo así la capacidad de liberación de oxígeno de la sangre materna. Esto se compensa porque el ligero aumento de pH también estimula un aumento en el 2,3-difosfoglicerato en los eritrocitos maternos. Esto desplaza la curva hacia la derecha (Tsai, 1982). Por tanto, la reducción de P_{CO_2} de la hiperventilación materna ayuda a la transferencia de CO_2 (desecho) del feto a la madre al tiempo que ayuda a la liberación de oxígeno al feto.

SISTEMA URINARIO

Riñón

El sistema urinario sufre varios cambios notables en el embarazo (**cuadro 4-5**). El *tamaño del riñón* crece aproximadamente 1.0 cm (Cietak, 1985). Tanto la *tasa de filtrado glomerular* (GFR, *glomerular filtration rate*) como el *flujo plasmático renal* incrementan temprano en el embarazo. El filtrado glomerular aumenta hasta 25% en la segunda semana después de la concepción y 50% en el comienzo del segundo trimestre. Esta hiperfiltración es el resultado de dos factores principales. En primer lugar, la hemodilución inducida por hipervolemia reduce la concentración de proteínas y la presión oncótica del plasma que ingresa en la microcirculación glomerular. En segundo lugar, el flujo plasmático renal se incrementa cerca de 80% antes del final del primer trimestre (Conrad, 2014b; Odutayo, 2012). Como se muestra en la **figura 4-13**, el filtrado glomerular elevado persiste hasta el término, aunque el flujo plasmático renal disminuye durante el final del embarazo. Principalmente como consecuencia de estos niveles de filtrado glomerular elevados, aproximadamente 60% de las nulíparas durante el tercer

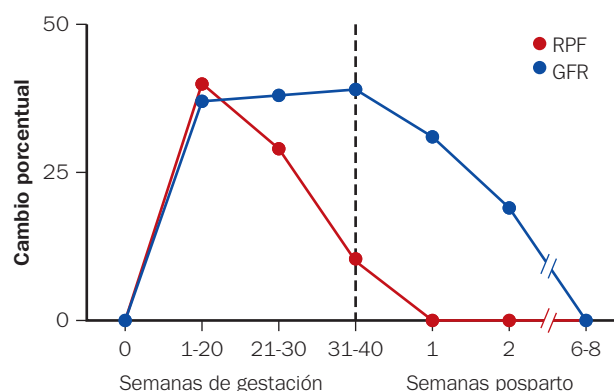


FIGURA 4-13 Incremento porcentual en la tasa de filtración glomerular (GFR) y el RPF (*renal plasma flow*): flujo plasmático renal durante la gestación y en el puerperio. (Datos de Odutayo, 2012.)

CUADRO 4-5 Cambios renales en el embarazo normal

Parámetro	Modificación	Relevancia clínica
Tamaño del riñón	Aproximadamente 1 cm más largo en la radiografía	El tamaño vuelve a ser normal después del parto
Dilatación	Se asemeja a la hidronefrosis en un sonograma o en una IVP (más marcado a la derecha)	Puede confundirse con uropatía obstructiva; la retención de orina conduce a errores de colección; las infecciones renales son más virulentas; logra ser responsable del “síndrome de distensión”; la pielografía electiva debe posponerse al menos 12 semanas después del parto
Función renal	La tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal aumentan ~50%	La creatinina sérica disminuye durante la gestación normal; >0.8 mg/dL (>72 µmol/L) de creatinina ya en la línea del límite; aumento de excreción de proteínas, aminoácidos y glucosa
Mantenimiento de ácido-base	Disminución del umbral de bicarbonato; la progesterona estimula el centro respiratorio	El bicarbonato sérico disminuyó en 4-5 mEq/L; Pco ₂ disminuyó 10 mm Hg; una Pco ₂ de 40 mm Hg ya representa la retención de CO ₂
Osmolaridad plasmática	Osmorregulación alterada; umbrales osmóticos para la liberación de AVP y la disminución de la sed, las tasas de eliminación hormonal aumentan	La osmolaridad sérica disminuye 10 mOsm/L (suero Na ~5 mEq/L) durante la gestación normal; el metabolismo placentario elevado de AVP puede causar diabetes insípida transitoria durante el embarazo

AVP (*vasopressin*): vasopresina; IVP (*intravenous pyelography*): pielografía intravenosa; Pco₂ (*partial pressure carbon dioxide*): presión parcial de dióxido de carbono.

Modificado de Lindheimer, 2000.

trimestre experimentan una frecuencia urinaria aumentada y 80% experimenta nicturia (Frederice, 2013).

Durante el puerperio, el filtrado glomerular elevado marcado persiste durante el primer día posparto, principalmente por la reducción de la presión oncótica capilar glomerular. Una reversión de la hipervolemia gestacional y la hemodilución, aún evidente en el primer día posparto, se produce en la segunda semana posparto (Oduyay, 2012).

Los estudios sugieren que la relaxina, discutida con anterioridad (p. 52), puede mediar tanto el aumento del GFR como el flujo sanguíneo renal durante el embarazo (Conrad, 2014a; Helal, 2012). La relaxina incrementa la producción de óxido nítrico renal, que conduce a la vasodilatación renal y disminuye la resistencia arteriolar aferente y eferente renal. Esto aumenta el flujo sanguíneo renal y el GFR (Bramham, 2016). La relaxina también puede aumentar la actividad de gelatinasa vascular durante el embarazo, lo que conduce a vasodilatación renal, hiperfiltración glomerular y reactividad miogénica reducida de las arterias renales pequeñas (Oduyay, 2012).

Al igual que con la presión arterial, la postura materna puede influir considerablemente en varios aspectos de la función renal. Al final del embarazo, la tasa de excreción de sodio en posición supina es, en promedio, menos de la mitad que en la posición decúbito lateral. Los efectos de la postura sobre el GFR y el flujo de plasma renal varían.

Una característica inusual de los cambios inducidos por el embarazo es el incremento de la excreción renal en cantidad marcada de algunos nutrientes perdidos en la orina. Los aminoácidos y las vitaminas solubles en agua se excretan en cantidades mucho mayores (Shibata, 2013).

Pruebas de la función renal

De las pruebas de función renal, los niveles de creatinina sérica disminuyen durante el embarazo normal de una media de 0.7 a 0.5 mg/dL. Los valores de 0.9 mg/dL o más sugieren una enfermedad renal subyacente y requieren una mayor evaluación. La eliminación de

creatinina en el embarazo promedia 30% más que los 100 a 115 mL/min en mujeres no embarazadas. Ésta es una prueba útil para estimar la función renal, siempre que la recolección completa de orina se realice durante un periodo exacto. Si esto no se hace con precisión, los resultados son engañosos (Lindheimer, 2000, 2010). Durante el día, las mujeres embarazadas tienden a acumular agua como edema dependiente, y durante la noche, mientras están recostadas, movilizan este líquido con la diuresis. Esta reversión del patrón diurno habitual de flujo urinario no habitual causa nicturia y la orina es más diluida que en las mujeres no embarazadas. La falla de una mujer embarazada para excretar orina concentrada después de retener líquidos alrededor de 18 horas no necesariamente significa daño renal. De hecho, los riñones en estas circunstancias tienen una función total y normal al excretar fluido extracelular movilizado de osmolaridad relativamente baja.

Análisis de orina

La *glucosuria* durante el embarazo puede no ser anormal. El GFR apreciablemente incrementado, junto con la capacidad de reabsorción tubular alterada para la glucosa filtrada, representa la mayoría de los casos de glucosuria. Chesley (1963) calculó que alrededor de una sexta parte de las mujeres embarazadas derramará glucosa en la orina. Dicho esto, aunque es común durante el embarazo, cuando se identifica la glucosuria, se realiza una búsqueda de diabetes mellitus.

La *hematuria* con frecuencia resulta de contaminación durante la recolección. Si no fuera esa la causa de la hematuria, a menudo la mayoría sugiere una infección o enfermedad del tracto urinario. La hematuria es común después de un trabajo de parto difícil debido a un trauma en la vejiga y la uretra.

La *proteinuria* se define típicamente en sujetos no embarazadas como una tasa de excreción de proteína de más de 150 mg/d. Debido a la hiperfiltración antes mencionada y la posible reducción de la reabsorción tubular, la proteinuria durante el embarazo por lo general se considera significativa una vez que se alcanza un umbral de excreción de proteínas de al menos 300 mg/d (Oduyay,

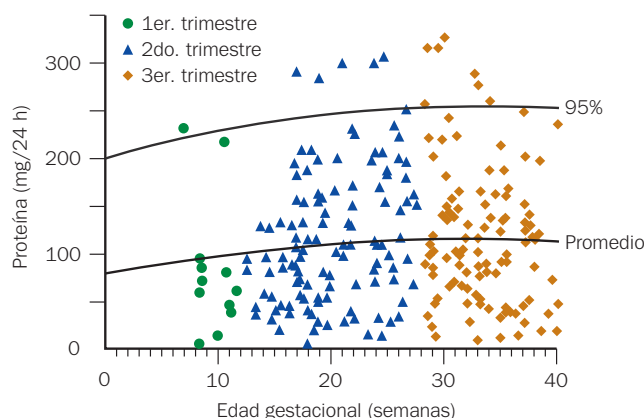


FIGURA 4-14 Diagrama de dispersión de las mujeres que muestran la excreción total de proteínas urinarias en 24 horas por edad gestacional. Se describen los límites de confianza promedio y de 95%. (Reformulada de Higby K, Suiter CR, Phelps JY, et al. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:984.)

yo, 2012). Higby y colaboradores (1994) midieron la excreción de proteínas en 270 mujeres normales durante el embarazo (figura 4-14). La media de excreción de 24 horas para los tres trimestres fue de 115 mg, y el límite superior de confianza de 95% fue de 260 mg/d sin diferencias significativas por trimestre. Mostraron que la excreción de albúmina es mínima y oscila entre 5 y 30 mg/d. La proteinuria aumenta con la edad gestacional, que se corresponde con el pico en el filtrado glomerular (véase figura 4-13) (Odutayo, 2012).

Medición de proteínas de la orina. Los tres enfoques más comúnmente empleados para evaluar la proteinuria son la tira reactiva clásica cualitativa, la recolección cuantitativa de 24 horas y la relación albúmina/creatinina o proteína/creatinina de una sola muestra de orina evacuada. Las dificultades de cada enfoque han sido revisadas por Conrad (2014b) y Bramham (2016) y sus colegas. El problema principal con la evaluación de la tira reactiva es que no tiene en cuenta la concentración renal o la dilución de la orina. Por ejemplo, con poliuria y orina extremadamente diluida, una tira reactiva negativa o en trazas podría en realidad asociarse con una excreción excesiva de proteínas.

La recolección de orina durante las 24 horas se ve afectada por la dilatación del tracto urinario, que se analiza en la próxima sección. El tracto dilatado logra conducir a errores relacionados con la retención (cientos de mililitros de orina que permanecen en el tracto dilatado) y con el tiempo (la orina remanente puede haberse formado horas antes de la recolección). Para minimizar estos inconvenientes, el paciente primero se hidrata y se coloca en decúbito lateral, la postura no obstructiva definitiva, durante 45 a 60 minutos. Después de esto, se le pide que vacíe y este espécimen se descarta. Inmediatamente después de este vacío, comienza su recolección de 24 horas. Durante la hora final de recolección, el paciente se vuelve a colocar en la posición de decúbito lateral. Pero, al final de esta hora, la orina final recolectada se incorpora al volumen total recopilado (Lindheimer, 2010).

Por último, la relación proteína/creatinina es un enfoque prometedor porque los datos se logran obtener de manera rápida y se evitan los errores de recolección. Desventajosamente, la cantidad

de proteína por unidad de creatinina excretada durante un periodo de 24 horas no es constante, y los umbrales para definir anormal varían. Se han desarrollado nomogramas para microalbúmina urinaria y proporciones de creatinina durante embarazos no complicados (Waugh, 2003).

■ Uréteres

Después de que el útero se eleva completamente de la pelvis, deslansa sobre los uréteres. Esto los desplaza lateralmente y los comprime en el borde pélvico. Por encima de este nivel, los resultados del tono intraureteral elevado y la dilatación ureteral son impresionantes (Rubi, 1968). Sucede en el lado derecho en 86% de las mujeres (figura 4-15) (Schulman, 1975). Esta dilatación desigual puede deberse a la amortiguación del uréter izquierdo por el colon sigmoideo y quizás a una mayor compresión ureteral derecha ejercida por el útero dextrorrotado. El complejo de la vena ovárica de recha, que está notablemente dilatada durante el embarazo, se extiende oblicuamente sobre el uréter derecho y también logra contribuir a la dilatación ureteral derecha.

La progesterona tal vez tenga algún efecto adicional. Van Wageningen y Jenkins (1939) describieron la dilatación ureteral continua después de la extracción del feto del mono pero con la placenta dejada *in situ*. Sin embargo, el inicio relativamente abrupto de la dilatación en mujeres a mitad del embarazo parece más consistente con la compresión ureteral.

El alargamiento ureteral acompaña a la distensión, y el uréter se arroja con frecuencia en curvas de tamaño variable, la más pequeña de las cuales logra tener una gran angulación. Estos llamados problemas son mal nombrados, porque el término connota



FIGURA 4-15 Hidronefrosis. Película simple de la imagen de 15 minutos de un pielograma intravenoso (IVP). La hidronefrosis moderada a la derecha (flechas) y la hidronefrosis leve a la izquierda (puntas de flecha) son normales para esta gestación de 35 semanas.

obstrucción. Por lo general, son curvas simples o dobles que, cuando se observan en una radiografía tomada en el mismo plano que la curva, pueden aparecer como angulaciones agudas. Otra exposición en ángulos rectos casi siempre los identifica como curvas suaves. A pesar de estos cambios anatómicos, las tasas de complicaciones asociadas con la ureteroscopia en pacientes embarazadas y no embarazadas no difieren significativamente (Semins, 2014).

■ Vejiga

La vejiga muestra pocos cambios anatómicos significativos antes de las 12 semanas de gestación. Sin embargo, posteriormente, el aumento del tamaño del útero, la hiperemia que afecta a todos los órganos pélvicos y la hiperplasia del músculo de la vejiga y los tejidos conectivos elevan el trigono y engrosan su margen intraureterico. La continuación de este proceso al término produce una marcada profundización y ensanchamiento del trigono. La mucosa de la vejiga no cambia más que un aumento en el tamaño y la tortuosidad de sus vasos sanguíneos.

La presión de la vejiga en las primigestas aumenta de 8 cm H₂O al principio del embarazo a 20 cm H₂O a término (Iosif, 1980). Para compensar la capacidad reducida de la vejiga, las longitudes uretrales absolutas y funcionales aumentaron en 6.7 y 4.8 mm, respectivamente. Al mismo tiempo, la presión intrauretral máxima aumenta de 70 a 93 cm H₂O y, por tanto, se mantiene la continencia. Aun así, al menos la mitad de las mujeres experimentan algún grado de incontinencia urinaria en el tercer trimestre (Abdullah, 2016a). De hecho, esto siempre se considera en el diagnóstico diferencial de las roturas de membranas. A corto plazo —en particular en las nulíparas, en quienes la vejiga a menudo se compromete antes del parto— la base completa de la misma se empuja ventral y cefálicamente. Esto convierte la superficie normalmente convexa en una concavidad. Como resultado, las dificultades en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos se acentúan enormemente. Además, la presión de la parte que presenta al útero afecta la sangre y el drenaje linfático de la base de la vejiga, con lo que el área se vuelve edematosa, fácilmente traumatizada y posiblemente más susceptible a la infección.

TRACTO GASTROINTESTINAL

A medida que progresa el embarazo, el estómago y los intestinos se desplazan en dirección cefálica por el crecimiento del útero. En consecuencia, los hallazgos físicos en ciertas enfermedades se alteran. El apéndice, por ejemplo, generalmente se desplaza hacia arriba y algo más tarde, a veces, puede llegar al flanco derecho.

La *pirosis* (*acidez estomacal*) es común durante el embarazo y muy probable sea causada por el reflujo de secreciones ácidas hacia el esófago inferior. Aunque la posición alterada del estómago tal vez contribuye a su frecuencia, también disminuye el tono del esfínter esofágico inferior. Además, las presiones intraesofágicas son más bajas y las presiones intragástricas más altas en las mujeres embarazadas. Al mismo tiempo, el peristaltismo esofágico tiene una velocidad de onda y una amplitud baja (Ulmsten, 1978).

El tiempo de vaciamiento gástrico no se modifica durante cada trimestre y se compara con las mujeres no embarazadas (Macfie, 1991; Wong, 2002, 2007). Sin embargo, durante el trabajo de parto, y en especial después de la administración de analgésicos, el tiempo de vaciamiento gástrico logra prolongarse considerablemente. Como resultado, un peligro de la anestesia general para el parto es la regurgitación y la aspiración de contenidos gástricos muy ácidos o cargados de alimentos.

Las *hemorroides* son comunes durante el embarazo (Shin, 2015). Son causadas en gran medida por el estreñimiento y la presión elevada en las venas rectales por debajo del nivel del útero agrandado.

■ Hígado

El tamaño del hígado no aumenta durante el embarazo humano. Sin embargo, el flujo sanguíneo venoso portal y arterial hepático incrementa sustancialmente (Clapp, 2000).

Algunos resultados de pruebas de laboratorio de la función hepática se alteran en el embarazo normal (Apéndice, p. 1257). La actividad de la fosfatasa alcalina total casi se duplica, pero gran parte del aumento se debe a isoenzimas alcalinas de la fosfatasa placentaria estables al calor. Las concentraciones séricas de aspartato transaminasa (ASAT, *serum aspartate transaminase*), alanina transaminasa (ALAT, *alanine transaminase*), γ -glutamyl transpeptidasa (GGT, *γ -glutamyl transpeptidase*) y los niveles de bilirrubina son ligeramente menores en comparación con los valores de las no gestantes (Cattozzo, 2013; Ruiz-Extremuera, 2005).

La concentración de albúmina sérica disminuye durante el embarazo. Al final del mismo, los niveles de albúmina pueden estar cerca de 3.0 g/dL en comparación con aproximadamente 4.3 g/dL en mujeres no embarazadas (Mendenhall, 1970). Sin embargo, los niveles totales de albúmina corporal aumentan debido al incremento del volumen plasmático asociado al embarazo. Los niveles de globulina sérica también son un poco más altos.

La leucina aminopeptidasa es una enzima hepática proteolítica cuyos niveles séricos pueden aumentar con la enfermedad hepática. Su actividad es de forma notoria elevada en las mujeres embarazadas. El incremento, sin embargo, resulta de enzimas específicas del embarazo con distintas especificidades de sustrato (Song, 1968). La aminopeptidasa inducida por el embarazo tiene actividad de oxitocinasa y vasopresinasa que en ocasiones causa diabetes insípida transitoria.

■ Vesícula biliar

Durante el embarazo normal, la contractilidad de la vesícula biliar se reduce y conduce a un mayor volumen residual (Braverman, 1980). La progesterona afecta potencialmente la contracción de la vesícula biliar al inhibir la estimulación del músculo liso mediada por la colecistoquinina, que es el principal regulador de la contracción de la vesícula biliar. El deterioro del vaciado, la estasis posterior y el aumento de la saturación de colesterol de la bilis en el embarazo contribuyen a la mayor prevalencia de cálculos biliares de colesterol en múltiparas. En un estudio, alrededor de 8% de las mujeres tenían sedimentos o cálculos en la vesícula biliar cuando se obtuvieron imágenes a las 18 y/o 36 semanas de gestación (Ko, 2014).

Los efectos del embarazo sobre las concentraciones séricas de ácidos biliares en la madre aún no se caracterizan de manera completa. Esto a pesar de la larga propensión reconocida en el embarazo de causar colestasis intrahepática y prurito gravídico por retención de sales biliares. La colestasis del embarazo se describe en el capítulo 55 (p. 1059).

SISTEMA ENDOCRINO

■ Glándula hipofisaria

Durante el embarazo normal, la glándula hipofisaria aumenta cerca de 135% (Gonzalez, 1988). Este incremento puede comprimir lo suficiente el quiasma óptico para reducir los campos visuales.

La visión alterada por esto es rara y por lo general se debe a macroadenomas (Lee, 2014). La hipertrofia hipofisaria es causada principalmente por hipertrofia e hiperplasia estimulada por estrógenos de los lactotrofos (Feldt-Rasmussen, 2011). Y, como se analizó posteriormente, los niveles de prolactina sérica materna son paralelos al aumento de tamaño. Los gonadotrofos disminuyen en número, y los corticotrofos y tirotrofos permanecen constantes. Los somatotrofos generalmente se suprimen debido a la retroalimentación negativa por la producción placentaria de la hormona del crecimiento.

El tamaño máximo de la hipófisis puede llegar a 12 mm en las imágenes de MR en los primeros días posparto. La glándula luego involuciona de manera rápida y alcanza el tamaño normal a los 6 meses después del parto (Feldt-Rasmussen, 2011). La incidencia de prolactinomas hipofisarios no aumenta durante el embarazo (Scheithauer, 1990). Cuando estos tumores son grandes antes del embarazo —un macroadenoma que sea ≥ 10 mm— es más probable que crezca durante el embarazo (capítulo 58, p. 1132).

La glándula hipofisaria materna no es esencial para el mantenimiento del embarazo. Muchas mujeres se han sometido a hipofisectomía, completado el embarazo con éxito y sometido a trabajo de parto espontáneo mientras recibían glucocorticoides compensadores, hormona tiroidea y vasopresina.

Hormona del crecimiento

Durante el primer trimestre, la hormona del crecimiento se secreta predominantemente desde la glándula hipofisaria materna, y las concentraciones en suero y en líquido amniótico se encuentran dentro del rango no grávido de 0.5 a 7.5 ng/mL (Kletzky, 1985). Ya a las 6 semanas de gestación, la hormona del crecimiento secretada por la placenta se vuelve detectable, y alrededor de la semana 20 la placenta es la principal fuente de secreción de la hormona del crecimiento (Pérez-Ibave, 2014). Los valores séricos maternos aumentan lentamente cerca de 3.5 ng/mL a las 10 semanas hasta una meseta aproximadamente de 14 ng/mL, después de 28 semanas. La hormona del crecimiento en el líquido amniótico alcanza su máximo a las 14 a 15 semanas y luego disminuye de forma lenta para alcanzar los valores iniciales después de las 36 semanas.

La hormona del crecimiento placentario, que difiere de la hormona de crecimiento hipofisaria en 13 residuos de aminoácidos, es secretada por el sincitiotrofoblasto de manera no pulsátil (Newbern, 2011). Su regulación y efectos fisiológicos se entienden de forma incompleta, pero influye en el crecimiento fetal a través de la regulación positiva del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*). Los niveles más altos se han relacionado con el desarrollo de preeclampsia (Mittal, 2007; Pérez-Ibave, 2014). Además, la expresión placentaria positiva se correlaciona con el peso al nacer, pero negativamente con la restricción del crecimiento fetal (Koutsaki, 2011). Los niveles séricos en la madre están asociados con cambios en la resistencia de la arteria uterina (Schiessl, 2007). Dicho esto, el crecimiento fetal aún progresa en la ausencia completa de esta hormona. Aunque no es absolutamente esencial, la hormona consigue actuar en concierto con el lactógeno placentario para regular el crecimiento fetal (Newbern, 2011).

Prolactina

Los niveles de prolactina plasmática materna aumentan notablemente durante el embarazo normal. Las concentraciones suelen ser diez veces mayores al término —alrededor de 150 ng/mL— en comparación con las de las mujeres no embarazadas. Paradójicamente, las concentraciones plasmáticas descienden después del parto incluso en mujeres que están amamantando. Durante la lactancia temprana, las ráfagas pulsátiles de secreción de prolactina son una respuesta a la estimulación del lactante.

La función principal de la prolactina materna es asegurar la lactancia. Al principio del embarazo, la prolactina actúa para iniciar la síntesis de DNA y la mitosis de las células epiteliales glandulares y las células alveolares presecretoras de la mama. La prolactina también incrementa la cantidad de receptores de estrógeno y prolactina en estas células. Finalmente, la prolactina promueve la síntesis de RNA de las células alveolares mamarias, la galactopoyesis y la producción de caseína, lactoalbúmina, lactosa y lípidos (Andersen, 1982). Una mujer con deficiencia aislada de prolactina no podrá lactar después de dos embarazos (Kauppila, 1987). Esto establece que la prolactina es un requisito para la lactancia pero no para el embarazo. Grattan (2015) ha revisado los numerosos roles fisiológicos de la prolactina para facilitar las adaptaciones de la madre al embarazo. Se propone un posible papel para un fragmento de prolactina en la génesis de la miocardiopatía del periparto (capítulo 49, p. 963) (Cunningham, 2012).

La prolactina está presente en el líquido amniótico en altas concentraciones. Se encuentran niveles de hasta 10 000 ng/mL de las 20 a 26 semanas de gestación. A partir de entonces, los niveles disminuyen y alcanzan un punto después de 34 semanas. La decida uterina es el sitio de síntesis de la prolactina que se encuentra en el líquido amniótico. Aunque se desconoce la función exacta de la prolactina del líquido amniótico, una sugerencia es la transferencia deficiente del agua desde el feto al compartimiento materno para evitar así la deshidratación fetal.

Oxitocina y hormona antidiurética

Estas dos hormonas se secretan desde la glándula hipofisaria posterior. Los roles de la oxitocina en el parto y la lactancia se discuten en los capítulos 21 (p. 416) y 36 (p. 657), respectivamente. Brown y colegas (2013) han revisado los complejos mecanismos que promueven la inactividad de los sistemas de oxitocina durante el embarazo. Los niveles de hormona antidiurética, también llamada vasopresina, no cambian durante el embarazo.

■ Glándula tiroides

La *hormona liberadora de tiotropina* (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*) es secretada por el hipotálamo y estimula las células tiotropas de la hipófisis anterior para liberar la *hormona estimulante de la tiroides* (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), también llamada tiotropina. Los niveles de TRH no aumentan durante el embarazo normal. Sin embargo, la TRH atraviesa la placenta y puede servir para estimular la hipófisis fetal para secretar TSH (Thorpe-Beeston, 1991).

Los niveles séricos de TSH y hCG varían con la edad gestacional (figura 4-16). Como se discute en el capítulo 5 (p. 98), las subunidades α de las dos glucoproteínas son idénticas, mientras que las subunidades β , aunque similares, difieren en su secuencia de aminoácidos. Como resultado de esta similitud estructural, la hCG tiene actividad tirotrópica intrínseca, y por tanto, los niveles elevados de hCG en suero causan estimulación tiroidea. De hecho, los niveles de TSH en el primer trimestre disminuyen en más de 80% de las mujeres embarazadas, sin embargo, todavía permanecen en el rango normal para las mujeres no embarazadas.

La glándula tiroides aumenta la producción de hormonas tiroideas en 40 a 100% para satisfacer las necesidades maternas y fetales (Moleti, 2014). Para lograr esto, la glándula tiroides sufre un agrandamiento moderado durante el embarazo causado por hiperplasia glandular y una mayor vascularización. El volumen medio de tiroides incrementa de 12 mL en el primer trimestre a 15 mL al término (Glinioer, 1990). Dicho esto, el embarazo normal no suele causar tiromegalia significativa y, por tanto, cualquier bocio merece una evaluación.

Al principio del primer trimestre, los niveles de la proteína transportadora principal, la *globulina fijadora de tiroides* (TBG,

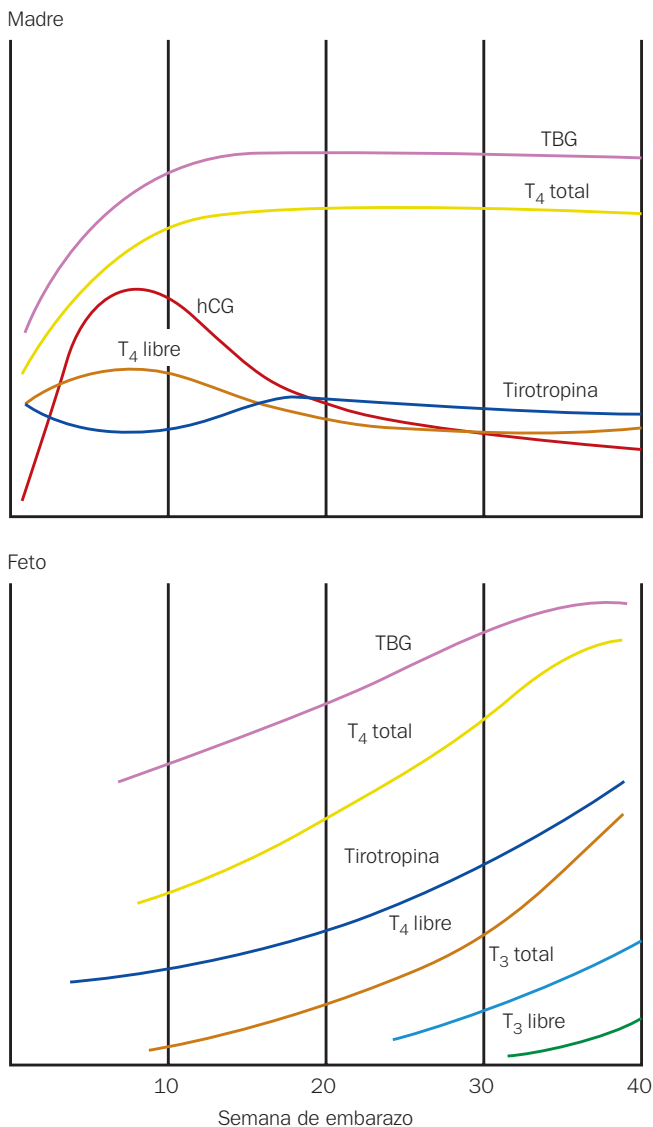


FIGURA 4-16 Cambios relativos en la función tiroidea materna y fetal durante el embarazo. Los cambios maternos incluyen un marcado y temprano aumento en la producción hepática de globulina fijadora de tiroxina (TBG) y la producción placentaria de gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*). El aumento de TBG aumenta las concentraciones séricas de tiroxina (T_4). La hCG tiene actividad similar a la tirotopina y estimula la secreción de T_4 libre de la madre. Este aumento transitorio inducido por hCG en los niveles séricos de T_4 inhibe la secreción materna de tirotopina. Excepto por el incremento mínimo de los niveles de T_4 libres durante los picos de hCG, estos niveles esencialmente no cambian. Los niveles séricos fetales de todos los analitos tiroideos séricos aumentan de forma gradual durante el embarazo. La triyodotironina fetal (T_3) no aumenta hasta el final del embarazo. (Modificada de Burrow, 1994.)

thyroid-binding globulin), alcanzan su auge cerca a las 20 semanas y se estabilizan aproximadamente al doble de los valores iniciales durante el resto del embarazo (véase figura 4-16). Las mayores concentraciones de TBG son el resultado tanto de tasas de síntesis hepática más alta —debido a la estimulación de estrógenos— como de menores tasas de metabolismo debido a una mayor sialilación de TBG y glucosilación. Estos niveles elevados de TBG aumentan las concentraciones séricas totales de tiroxina (T_4 , *thyroxine*) y tri-

yodotironina (T_3 , *triiodothyronine*), pero no afectan a los niveles fisiológicamente importantes de T_4 y T_3 libres. Específicamente, los niveles séricos totales de T_4 aumentan bruscamente a partir de las 6 a las 9 semanas de gestación y alcanzan un nivel estable a las 18 semanas. Los niveles de T_4 libre en suero aumentan solo ligeramente y alcanzan su punto máximo junto con los niveles de hCG, y luego vuelven a la normalidad.

De manera interesante, la secreción de T_4 y T_3 no son similares para todas las mujeres embarazadas (Glinioer, 1990). Aproximadamente un tercio de las mujeres experimentan hipotiroidinemia relativa, secreción preferencial de T_3 y niveles séricos de TSH más altos, aunque normales. Por tanto, los ajustes tiroideos durante el embarazo normal logran variar considerablemente.

El feto depende de la T_4 materna, que atraviesa la placenta en pequeñas cantidades para mantener la función tiroidea fetal normal (capítulo 58, p. 1118). Recuerde que la tiroides fetal no comienza a concentrar yodo hasta las 10 a 12 semanas de gestación. La síntesis y secreción de la hormona tiroidea por la TSH de la hipófisis fetal se produce cerca de las 20 semanas. Al nacer, alrededor de 30% de la T_4 en la sangre del cordón umbilical es de origen materno (Leung, 2012).

Pruebas de la función tiroidea

La supresión normal de TSH durante el embarazo puede conducir a un diagnóstico erróneo de hipertiroidismo subclínico. De mayor preocupación es el posible fracaso para identificar a las mujeres con hipotiroidismo temprano debido a la supresión de las concentraciones de TSH. Para mitigar la probabilidad de tales diagnósticos erróneos, Dashe y colaboradores (2005) realizaron un estudio poblacional en el Parkland Hospital para desarrollar curvas normales de TSH de edad gestacional para embarazos simples y gemelares (figura 4-17). De manera similar, Ashoor y asociados (2010) establecieron rangos normales para TSH materna, T_4 libre y T_3 libre en 11 a 13 semanas de gestación.

Estas alteraciones complejas de la regulación de la tiroides no parecen alterar el estado tiroideo de la madre según lo medido por estudios metabólicos. Aunque la tasa metabólica basal incrementa progresivamente hasta un 25% durante el embarazo normal, la

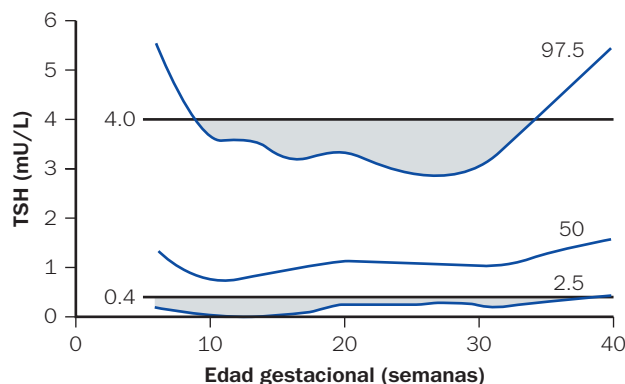


FIGURA 4-17 Nomograma de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) específica de la edad gestacional derivada de 13 599 embarazos de feto único. Los valores de referencia no embarazadas de 4.0 y 0.4 mU/L se representan como líneas negras continuas. El área sombreada superior representa 28% de los embarazos únicos con valores de TSH por encima del umbral del percentil 97.5 que no se hubieran identificado como anormales en función del valor de referencia del ensayo de 4.0 mU/L. El área sombreada inferior representa embarazos únicos que se habrían identificado (falsamente) con supresión de TSH con base al valor de referencia del ensayo de 0.4 mU/L. (Datos de Dashe, 2005.)

mayor parte de este consumo de oxígeno se puede atribuir a la actividad metabólica del feto. Si se considera el área de la superficie corporal fetal junto con la de la madre, las tasas metabólicas basales predichas y observadas son similares a las de las mujeres no embarazadas.

Estado del yodo

Los requerimientos de yodo aumentan durante el embarazo normal (capítulo 58, p. 1127). En mujeres con ingesta baja o marginal, la deficiencia puede manifestarse como niveles bajos de T_4 y niveles de TSH más altos. Es importante destacar que más de un tercio de la población mundial vive en áreas donde la ingesta de yodo es marginal. Para el feto, la exposición temprana a la hormona tiroidea es esencial para el sistema nervioso y, a pesar de los programas de salud pública para suplementar con yodo, la deficiencia grave de yodo que provoca el cretinismo afecta a más de dos millones de personas en todo el mundo (Syed, 2015).

■ Glándulas paratiroides

En una investigación longitudinal de 20 mujeres, todos los marcadores de remodelación ósea aumentaron durante el embarazo normal y no alcanzaron los niveles basales a los 12 meses después del parto (More, 2003). Los investigadores concluyeron que el calcio necesario para el crecimiento fetal y la lactancia se logran extraer, al menos en parte, del esqueleto materno. Los factores que afectan la renovación ósea producen un resultado neto que favorece la formación del esqueleto fetal a expensas de la madre, de modo que el embarazo es un periodo vulnerable para la osteoporosis (Sanz-Salvador, 2015). Dicho esto, la prevención es difícil debido a la escasez de factores de riesgo identificables.

Hormona paratiroidea

Las disminuciones agudas o crónicas en el calcio plasmático o las caídas agudas en los niveles de magnesio estimulan la liberación de la hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*). Por el contrario, los niveles más altos de calcio y magnesio suprimen los niveles de PTH. La acción de esta hormona sobre la resorción ósea, la absorción intestinal y la reabsorción renal es para elevar las concentraciones de calcio en el líquido extracelular y los niveles de fosfato más bajos.

La mineralización del esqueleto fetal requiere cerca de 30 g de calcio, fundamentalmente durante el tercer trimestre (Sanz-Salvador, 2015). Aunque esto representa sólo 3% del calcio total contenido en el esqueleto materno, la provisión de calcio aún desafía a la madre. En la mayoría de los casos, la absorción incrementada de calcio en la madre proporciona calcio adicional. Durante el embarazo, la cantidad de calcio absorbido aumenta de manera gradual y alcanza un aproximado de 400 mg/d en el tercer trimestre. La mayor absorción de calcio parece estar mediada por concentraciones elevadas de 1,25-dihidroxivitamina D materna. Esto ocurre a pesar de la disminución de los niveles de PTH durante el embarazo temprano, que es el estímulo normal para la producción activa de vitamina D en el riñón. De hecho, las concentraciones plasmáticas de PTH disminuyen durante el primer trimestre y luego aumentan progresivamente durante el resto del embarazo (Pitkin, 1979).

El aumento de la producción de vitamina D activa es probable debido a la producción placentaria de PTH o una proteína relacionada con la PTH (PTH-rP). Fuera del embarazo y la lactancia, la PTH-rP por lo general se detecta sólo en el suero de mujeres con hipercalcemia debido a malignidades. Durante el embarazo, sin embargo, las concentraciones de PTH-rP aumentan de manera significativa. Esta proteína se sintetiza tanto en los tejidos fetales como en los senos maternos.

Calcitonina

Las células C que secretan calcitonina se localizan predominantemente en las áreas perifoliculares de la glándula tiroidea. La calcitonina se opone a las acciones de la PTH y de la vitamina D y protege el esqueleto materno durante los periodos de estrés por calcio. El embarazo y la lactancia causan un profundo estrés de calcio en la madre, aparentemente por el bien del feto. De hecho, los niveles de calcitonina fetal son al menos dos veces mayores que los niveles maternos (Ohata, 2016). Y aunque los niveles maternos disminuyen durante el embarazo, en general aumentan después del parto (Møller, 2013).

El calcio y el magnesio promueven la biosíntesis y la secreción de calcitonina. Diversas hormonas gástricas —gastrina, pentagastina, glucagón y pancreozimina— y la ingestión de alimentos también aumentan los niveles plasmáticos de calcitonina.

■ Glándulas suprarrenales

Cortisol

En el embarazo normal, a diferencia de sus contrapartes fetales, las glándulas suprarrenales maternas sufren poco o ningún cambio morfológico. La concentración sérica de cortisol circulante aumenta, pero gran parte de ella está unida a la *transcortina*, la globulina fijadora de cortisol. La tasa de secreción suprarrenal de este glucocorticoide principal no es elevada, y la probabilidad es más baja que en el estado no gestacional. Sin embargo, la tasa de eliminación metabólica del cortisol se ve disminuida durante el embarazo porque su vida media casi se duplica en comparación con la de las mujeres no embarazadas (Migeon, 1957). La administración de estrógenos, incluida la mayoría de los anticonceptivos orales, causan cambios en los niveles séricos de cortisol y transcortina similares a los del embarazo (Jung, 2011).

A principios del embarazo, los niveles de *hormona adrenocorticotrópica* (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*), también conocida como *corticotropina*, se reducen drásticamente. A medida que progresa el embarazo, los niveles de corticotropina (ACTH) y de cortisol libre aumentan notablemente por igual (figura 4-18). Esta

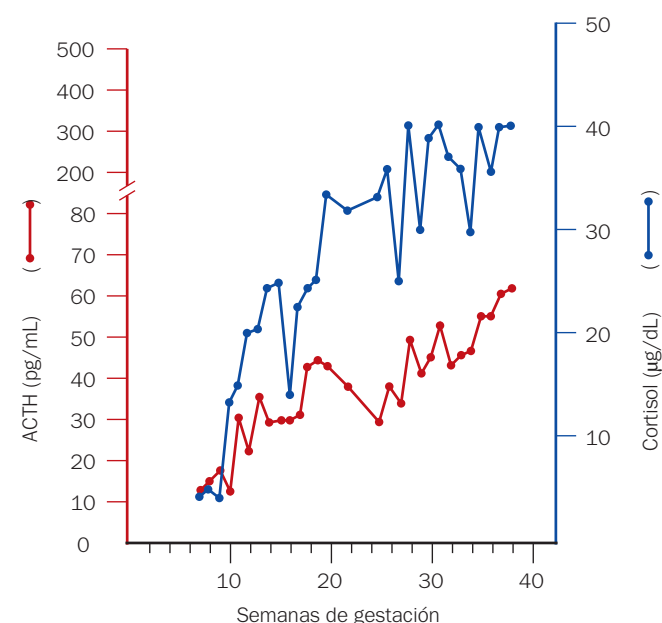


FIGURA 4-18 Aumentos en serie del cortisol sérico (línea azul) y la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (línea roja) a lo largo del embarazo normal. (Datos de Carr, 1981.)

paradoja evidente no se entiende por completo. Algunos sugieren que mayores niveles de cortisol libre en el embarazo resultan de un "reinicio" del mecanismo de retroalimentación materna a los umbrales más altos (Nolten, 1981). Esto podría ser el resultado de la *refractoriedad del tejido* al cortisol. Otros afirman que estas incongruencias se derivan de una acción antagonista de la progesterona sobre los mineralocorticoides (Keller-Wood, 2001). Por tanto, en respuesta a los niveles elevados de progesterona durante el embarazo, se necesita un cortisol libre elevado para mantener la homeostasis. Otras teorías incluyen las posibles funciones de aumentar el cortisol libre en preparación para el estrés del embarazo, el parto y la lactancia. Este patrón también podría influir en el comportamiento postparto y los roles de crianza (Conde, 2014).

Aldosterona

Ya a las 15 semanas de gestación, las glándulas suprarrenales maternas secretan mayores cantidades considerables de aldosterona, el mineralocorticoide principal. En el tercer trimestre, se libera alrededor de 1 mg/d. Si la ingesta de sodio es restringida, la secreción de aldosterona está aún más elevada (Watanabe, 1963). Al mismo tiempo, los niveles de renina y sustrato de angiotensina II normalmente aumentan, en especial durante la última mitad del embarazo. Este escenario promueve mayores niveles plasmáticos de angiotensina II, que actúa sobre la zona glomerular de las glándulas suprarrenales maternas y explica la secreción marcadamente elevada de aldosterona. Algunos sugieren que el aumento de la secreción de aldosterona durante el embarazo normal ofrece protección contra el efecto natriurético de la progesterona y el péptido natriurético auricular. Gennari-Moser y colegas (2011) proporcionan evidencia de que la aldosterona, así como el cortisol, puede modular el crecimiento de trofoblasto y el tamaño de la placenta.

Desoxicorticosterona

Los niveles plasmáticos maternos de este potente mineralocorticoide incrementan progresivamente durante el embarazo. De hecho, los niveles plasmáticos de desoxicorticosterona aumentan a cerca de 1 500 pg/mL en el término, un aumento de más de 15 veces (Parker, 1980). Esta marcada elevación no se deriva de la secreción suprarrenal, sino que representa una producción acrecentada por el riñón como resultado de la estimulación con estrógenos. Los niveles de desoxicorticosterona y su sulfato en la sangre fetal son apreciablemente más altos que los de la sangre materna, lo que sugiere la transferencia de desoxicorticosterona fetal al compartimiento materno.

Andrógenos

En equilibrio, la actividad androgénica aumenta durante el embarazo e incrementa los niveles plasmáticos maternos de *androstenediona* y *testosterona*. Este hallazgo no se explica totalmente por alteraciones en su depuración metabólica. Ambos andrógenos se convierten en estradiol en la placenta, lo que aumenta sus tasas de eliminación. Por el contrario, niveles mayores de globulina fijadora de hormonas sexuales plasmáticas en grávidas retardan la depuración de la testosterona. Por tanto, las tasas de producción de la testosterona materna y la androstenediona durante el embarazo humano aumentan. La fuente de esta mayor producción de esteroides C_{19} es desconocida, pero probablemente se origina en el ovario. De manera interesante, poca o ninguna testosterona en el plasma materno ingresa en la circulación fetal como testosterona. Incluso cuando se encuentran niveles masivos de testosterona en la circulación de las mujeres embarazadas, como ocurre con los tumores que secretan andrógenos,

las concentraciones de la testosterona en la sangre del cordón umbilical es probable que no sean detectables. Esto resulta de la conversión trofoblástica casi completa de la testosterona a 17β -estradiol.

El suero materno y los niveles urinarios de *sulfato de dehidroepiandrosterona* son más bajos durante el embarazo normal. Esto se debe a una mayor depuración metabólica a través de la 16α -hidroxilación hepática materna extensa y la conversión placentaria a estrógeno (capítulo 5, p. 103).

SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

La lordosis progresiva es un rasgo característico del embarazo normal. Compensando la posición anterior del útero en crecimiento, la lordosis desplaza el centro de gravedad hacia atrás sobre las extremidades inferiores. Las articulaciones sacroiliaca, sacrococcígea y púbica tienen una mayor movilidad durante el embarazo. Sin embargo, como se discutió con anterioridad (p. 52), el aumento de la laxitud articular y la incomodidad asociada durante el embarazo no se correlacionan con niveles séricos elevados de estradiol, progesterona o la relaxina en el suero materno (Aldabe, 2012; Marnach, 2003; Vøllestad, 2012). La mayoría de la relajación tiene lugar en la primera mitad del embarazo. Puede contribuir a las alteraciones de la postura materna y, a su vez, crear molestias en la zona lumbar. Como se discute en el capítulo 36 (p. 661), aunque es probable que haya una separación sinfisial que acompañe a muchos partos, aquellos mayores a 1 cm pueden causar dolor significativo (Shnaekel, 2015).

Dolor, entumecimiento y debilidad también ocasionalmente se experimentan en las extremidades superiores. Esto puede ser el resultado de la lordosis marcada y la flexión anterior asociada del cuello y la caída de la cintura escapular, que producen tracción en los nervios cubital y mediano (Crisp, 1964). Este último logra dar lugar a síntomas confundidos con el *síndrome del túnel carpiano* (capítulo 60, p. 1167). El fortalecimiento de las articulaciones comienza inmediatamente después del parto y generalmente se completa dentro de 3 a 5 meses. Las dimensiones pélvicas medidas mediante formación de imágenes MR hasta 3 meses después del parto no son significativamente diferentes de las mediciones previas al embarazo (Huerta-Enochian, 2006).

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

■ Memoria

Los cambios en el sistema nervioso central son relativamente pocos y sobre todo sutiles. Las mujeres con frecuencia reportan problemas de atención, concentración y memoria durante el embarazo y el puerperio temprano. Los estudios sistemáticos de la memoria en el embarazo, sin embargo, son limitados y a menudo anecdóticos. Keenan y asociados (1998) investigaron longitudinalmente la memoria en mujeres embarazadas y un grupo de control igualado. Encontraron una disminución de la memoria relacionada con el embarazo que se limitó al tercer trimestre. Esta disminución no fue atribuible a la depresión, la ansiedad, la falta de sueño u otros cambios físicos asociados con el embarazo. Fue transitorio y se resolvió rápidamente después del parto. Otros han encontrado una recuperación verbal y una velocidad de procesamiento más pobre y una peor memoria de reconocimiento espacial en el embarazo (Farrar, 2014; Henry, 2012).

Zeeman y colaboradores (2003) utilizaron imágenes por resonancia magnética para medir el flujo sanguíneo cerebral durante el embarazo. Ellos descubrieron que el flujo sanguíneo medio en las arterias cerebrales media y posterior disminuía progresivamente

te de 147 y 56 mL/min cuando no estaban embarazadas a 118 y 44 mL/min al final del embarazo, respectivamente. Se desconocen los mecanismos y la importancia de la disminución. El embarazo no afecta la autorregulación cerebrovascular (Bergersen, 2006; Cipolla, 2014).

■ Ojos

La presión intraocular disminuye durante el embarazo y se atribuye en parte a un mayor flujo de vítreo. La sensibilidad de la córnea disminuye, y los mayores cambios se producen al final de la gestación. La mayoría de las mujeres embarazadas demuestra un aumento mensurable pero leve en el grosor corneal, se considera que se debe a edema. En consecuencia, pueden tener dificultades con los lentes de contacto previamente cómodos. Las opacidades de color marrón rojizo en la superficie posterior de la córnea —*husos de Krukenberg*— se observan con una frecuencia mayor de la esperada durante el embarazo. Se cree que los efectos hormonales similares a los observados en las lesiones cutáneas causan este aumento de la pigmentación. Además de la pérdida transitoria de la acomodación reportada tanto en el embarazo como la lactancia, el mismo no afecta la función visual. Estos cambios durante el embarazo y las aberraciones oculares patológicas fueron revisados por Grant y Chung (2013).

■ Sueño

Comenzando a las 12 semanas de gestación y extendiéndose durante los primeros 2 meses posparto, las mujeres tienen dificultad para conciliar el sueño, despertares frecuentes, menos horas de sueño nocturno y una menor eficiencia del sueño (Pavlova, 2011). Abdullah y colegas (2016b) concluyeron que la apnea del sueño es más común en el embarazo, en especial en pacientes obesos. El mayor trastorno del sueño se produce después del parto y puede contribuir a la depresión posparto o a la depresión franca (Juulia Paavonen, 2017).

REFERENCIAS

Abdullah B, Ayub SH, Mohd Zahid AZ, *et al.* Urinary incontinence in primigravida: the neglected pregnancy predicament. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;198:110.

Abdullah HR, Nagappa M, Siddiqui N, Chung F, *et al.* Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea during pregnancy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016b;29:317.

Abeysekera MV, Morris JA, Davis GK, *et al.* Alterations in energy homeostasis to favour adipose tissue gain: a longitudinal study in healthy pregnant women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016;56:42.

Afshani N, Moustaqim-Barrette A, Biccard BM, *et al.* Utility of B-type natriuretic peptides in preeclampsia: a systematic review. *Int J Obstet Anesth* 2013;22:96.

Aguin TJ, Sobel JD: Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Curr Infect Dis Rep* 2015;17:462.

Ajjimaporn A, Somprasit C, Chauchaiyakul R, *et al.* A cross-sectional study of resting cardio-respiratory and metabolic changes in pregnant women. *J Phys Ther Sci* 2014;26:779.

Aldabe D, Ribeiro DC, Milosavljevic S, *et al.* Pregnancy-related pelvic girdle pain and its relationship with relaxin levels during pregnancy: a systematic review. *Eur Spine J* 2012;21:1769.

Alvarez H, Caldeyro-Barcia R. Contractility of the human uterus recorded by new methods. *Surg Gynecol Obstet* 1950;91:1.

Amoah C, Yassin A, Cockayne E, *et al.* Hyperreactio luteinalis in pregnancy. *Fertil Steril* 2011;95(7):2429.e1.

Andersen JR. Prolactin in amniotic fluid and maternal serum during uncomplicated human pregnancy. *Dan Med Bull* 1982;29:266.

Anderson BL, Mendez-Figueroa H, Dahlke J, *et al.* Pregnancy-induced changes in immune protection of the genital tract: defining normal. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(4):321.e1.

Angelidis G, Dafopoulos K, Messina CI, *et al.* Ghrelin: new insights into female reproductive system-associated disorders and pregnancy. *Reprod Sci* 2012;19:903.

Angeira AR, Ludvik AE, Reddy TE, *et al.* New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches. *Diabetes* 2015;64:327.

Armstrong S, Fernando R, Columb M, *et al.* Cardiac index in term pregnant women in the sitting, lateral, and supine positions: an observational, crossover study. *Anesth Analg* 2011;113:318.

Ashoor G, Kametas NA, Akolekar R, *et al.* Maternal thyroid function at 11–13 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(3):156.

Assali NS, Dilts PV, Pentl AA, *et al.* Physiology of the placenta. In Assali NS (ed.). *Biology of Gestation, Vol I. The Maternal Organism*. New York: Academic Press; 1968.

Assali NS, Douglas RA, Baird WW, *et al.* Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. IV. Results in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1953;66(2):248.

Astern JM, Collier AC, Kendal-Wright CE, *et al.* Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF/NAMPT/Visfatin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) cooperate to increase the permeability of the human placental amnion. *Placenta* 2013;34:42.

Bamber JH, Dresner M. Aorticaval compression in pregnancy: the effect of changing the degree and direction of lateral tilt on maternal cardiac output. *Anesth Analg* 2003;97:256.

Bao W, Baecker A, Song Y, *et al.* Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Metabolism* 2015;64:756.

Bardicel M, Bardicel O, Sorokin Y, *et al.* Extracellular and intracellular magnesium depletion in pregnancy and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1009.

Baron J, Shwarzman, Sheiner E, *et al.* Blood flow Doppler velocimetry measured during active labor. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291:837.

Bastholm SK, Samson MH, Becher N, *et al.* Trefoil factor peptide 3 is positively correlated with the viscoelastic properties of the cervical mucus plug. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(1):47.

Bergersen TK, Hartgill TW, Pirhonen J, *et al.* Cerebrovascular response to normal pregnancy: a longitudinal study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:1856.

Berggren EK, Presley L, Amini SB, *et al.* Are the metabolic changes of pregnancy reversible in the first year postpartum?. *Diabetologia* 2015; 58: 1561.

Bernstein IM, Ziegler W, Badger GJ: Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001;97:669.

Bieniarz J, Branda LA, Maqueda E, *et al.* Aorticaval compression by the uterus in late pregnancy, 3. Unreliability of the sphygmomanometric method in estimating uterine artery pressure. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102:1106.

Bloom SL, Uppot R, Roberts DJ, *et al.* Case 32–2010: a pregnant woman with abdominal pain and fluid in the peritoneal cavity. *N Engl J Med* 2010;363(17):1657.

Bobrowski RA. Pulmonary physiology in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53(2):286.

Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, *et al.* Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol* 2000;95:29.

Bramham K, Hladunewich MA, Jim B, *et al.* Pregnancy and kidney disease. *NephSAP Nephrology Self-Assessment Program* 2016;15(2):115.

Braverman DZ, Johnson ML, Kern F Jr, *et al.* Effects of pregnancy and contraceptive steroids on gallbladder function. *N Engl J Med* 1980;302: 362.

Briffa JF, McAinch AJ, Romano T, *et al.* Leptin in pregnancy and development: a contributor to adulthood disease? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015;308:E335.

Brown CH, Bains JS, Ludwig M, *et al.* Physiological regulation of magnocellular neurosecretory cell activity: integration of intrinsic, local and afferent mechanisms. *J Neuroendocrinol* 2013;25:678.

Brown MA, Gallery EDM, Ross MR, *et al.* Sodium excretion in normal and hypertensive pregnancy: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:297.

Brown MA, Sinosich MJ, Saunders DM, *et al.* Potassium regulation and progesterone–aldosterone interrelationships in human pregnancy: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:349.

Browne JC, Veall N. The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1953;60(2): 141.

Burns R, Azizi F, Hedayati M, *et al.* Is placental iodine content related to dietary iodine intake? *Clin Endocrinol* 2011;75(2):261.

- Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR, *et al.* Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1072.
- Camaschella C. Iron deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015;372:1832.
- Carr BR, Parker CR Jr, Madden JD, *et al.* Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:416.
- Cattozzo G, Calonaci A, Albeni C, *et al.* Reference values for alanine aminotransferase, α -amylase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase and lactate dehydrogenase measured according to the IFCC standardization during uncomplicated pregnancy. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:e239.
- Cavoretto P, Giorgione V, Sigismondi C, *et al.* Hyperreactio luteinalis: timely diagnosis minimizes the risk of oophorectomy and alerts clinicians to the associated risk of placental insufficiency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;176:10.
- Chehab FF. 20 years of leptin: leptin and reproduction: past milestones, present undertakings, and future endeavors. *J Endocrinol* 2014;223:T37.
- Chesley LC. Renal function during pregnancy. In Carey HM (ed.). *Modern Trends in Human Reproductive Physiology*. London: Butterworth; 1963.
- Chong MF, Chia AR, Colega M, *et al.* Maternal protein intake during pregnancy is not associated with offspring birth weight in a multiethnic Asian population. *J Nutr* 2015;145:1303.
- Cietak KA, Newton JR. Serial quantitative maternal nephrosonography in pregnancy. *Br J Radiol* 1985;58:405.
- Cipolla MJ, Zeeman GG, Cunningham FG, *et al.* Cerebrovascular (patho) physiology in preeclampsia/eclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4^a ed. Amsterdam: Academic Press; 2014.
- Clapp JF III, Stepanchak W, Tomaselli J, *et al.* Portal vein blood flow—effects of pregnancy, gravity, and exercise. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:167.
- Clark SL, Cotton DB, Lee W, *et al.* Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1439.
- Cleal JK, Glazier JD, Ntani G, *et al.* Facilitated transporters mediate net efflux of amino acids to the fetus across the basal membrane of the placental syncytiotrophoblast. *J Physiol* 2011;589:987.
- Conde A, Figueiredo B. 24-h urinary free cortisol from mid-pregnancy to 3-months postpartum: gender and parity differences and effects. *Psychoneuroendocrinology* 2014;50:264.
- Cong J, Yang X, Zhang N, *et al.* Quantitative analysis of left atrial volume and function during normotensive and preeclamptic pregnancy: a real-time three-dimensional echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31:805.
- Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, *et al.* Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J Pediatr* 2012;161:760.
- Conrad KP, Baker VL. Corpus luteal contribution to maternal pregnancy physiology and outcomes in assisted reproductive technologies. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;304(2):R69.
- Conrad KP, Davison JM. The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin?. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014a;306:F1121.
- Conrad KP, Gaber LW, Lindheimer MD, *et al.* The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4a. ed. Amsterdam: Academic Press; 2014b.
- Crisp WE, DeFrancesco S. The hand syndrome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1964;23:433.
- Csapo AL, Pulkkinen MO, Wiest WG, *et al.* Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115(6):759.
- Cunningham FG. Peripartum cardiomyopathy: we've come a long way, but... *Obstet Gynecol* 2012;120(5):992.
- Cunningham FG, Nelson DB. Disseminated intravascular coagulation syndromes in obstetrics. *Obstet Gynecol* 2015;126:999.
- Cutforth R, MacDonald CB. Heart sounds and murmurs in pregnancy. *Am Heart J* 1966;71:741.
- Dashe JS, Casey BM, Wells CE, *et al.* Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005;106:753.
- Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. *Kidney Int* 1980;18:152.
- Davison JM, Vallotton MB, Lindheimer MD, *et al.* Plasma osmolality and urinary concentration and dilution during and after pregnancy: evidence that lateral recumbency inhibits maximal urinary concentrating ability. *BJOG* 1981;88:472.
- Demir UL, Demir BC, Oztosun E, *et al.* The effects of pregnancy on nasal physiology. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:162.
- De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, *et al.* Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD008873.
- Di Benedetto A, D'anna R, Cannata ML, *et al.* Effects of prepregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on perinatal outcome in glucose-tolerant women. *Diabetes Metab* 2012;38:63.
- Djurisic S, Hviid TV. HLA Class Ib molecules and immune cells in pregnancy and preeclampsia. *Front Immunol* 2014;5:652.
- Easterling TR, Schmucker BC, Benedetti TJ, *et al.* The hemodynamic effects of orthostatic stress during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;72:550.
- Edman CD, Toofanian A, MacDonald PC, *et al.* Placental clearance rate of maternal plasma androstenedione through placental estradiol formation: an indirect method of assessing uteroplacental blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:1029.
- Eler Dos Reis P, Blunck Santos NQ, Barbosa Pagio FA, *et al.* Management and follow-up of a case of gestational gigantomastia in a Brazilian hospital. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014;2014:610363.
- Enein M, Zina AA, Kassem M, *et al.* Echocardiography of the pericardium in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987;69:851.
- Farrar D, Tuffnell D, Neill J, *et al.* Assessment of cognitive function across pregnancy using CANTAB: a longitudinal study. *Brain Cogn* 2014; 84:76.
- Feldt-Rasmussen U, Mathiesen ER. Endocrine disorders in pregnancy: physiological and hormonal aspects of pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(6):875.
- Fernandes LB, Amaral WN. Clinical study of skin changes in low and high risk pregnant women. *An Bras Dermatol* 2015;90:822.
- Ferrazzi E, Rigano S, Padoan A, *et al.* Uterine artery blood flow volume in pregnant women with an abnormal pulsatility index of the uterine arteries delivering normal or intrauterine growth restricted newborns. *Placenta* 2011;32:487.
- Figueiredo AS, Schumacher A. The Th17/Treg paradigm in pregnancy. *Immunology* 2016;148:13.
- Flo K, Widnes C, Vårtun Å, *et al.* Blood flow to the scarred gravid uterus at 22–24 weeks of gestation. *BJOG* 2014;121:210.
- Flo K, Wilsgaard T, Vårtun Å, *et al.* A longitudinal study of the relationship between maternal cardiac output measured by impedance cardiography and uterine artery blood flow in the second half of pregnancy. *BJOG* 2010;117:837.
- Franco EM, Pares D, Colome NL, *et al.* Urinary incontinence during pregnancy: is there a difference between first and third trimester? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;182:86.
- Frederice CP, Amaral E, Ferreira Nde O, *et al.* Urinary symptoms and pelvic floor muscle function during the third trimester of pregnancy in nulliparous women. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39:188.
- Galan HL, Marconi AM, Paolini CL, *et al.* The transplacental transport of essential amino acids in uncomplicated human pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(1):91.e1.
- Gallery ED, Raftos J, Gyory AZ, *et al.* A prospective study of serum complement (C3 and C4) levels in normal human pregnancy: effect of the development of pregnancy-associated hypertension. *Aust N Z J Med* 1981;11:243.
- Gant NF, Daley GL, Chand S, *et al.* A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 1973;52:2682.
- Garces MF, Sanchez E, Ruiz-Parra AI, *et al.* Serum chemerin levels during normal human pregnancy. *Peptides* 2013;42:138.
- Garfield RE, Maner WL, MacKay LB, *et al.* Comparing uterine electromyography activity of antepartum patients versus term labor patients. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:23.
- Gayer G, Ben Ely A, Maymon R, *et al.* Enlargement of the spleen as an incidental finding on CT in post-partum females with fever. *Br J Radiol* 2012;85(1014):753.
- Gennari-Moser C, Khankin EV, Schüller S, *et al.* Regulation of placental growth by aldosterone and cortisol. *Endocrinology* 2011;152(1):263.
- George EM, Granger JP. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am J Hypertens* 2011;24(9):964.
- Ghashghaei R, Arbit B, Maisel AS, *et al.* Current and novel biomarkers in heart failure: bench to bedside. *Curr Opin Cardiol* 2016;31:191.
- Ghi T, Degli Esposti D, Montaguti E, *et al.* Maternal cardiac evaluation during uncomplicated twin pregnancy with emphasis on the diastolic function. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:376.e1.
- Gizlenti S, Ekmekci TR. The changes in the hair cycle during gestation and the post-partum period. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:878.

- Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, *et al.* Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:276.
- Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, *et al.* Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 1988;85:217.
- González-Domínguez MJ, Lazo-de-la-Vega-Monroy ML, Zaina S, *et al.* Association of cord blood des-acyl ghrelin with birth weight, and placental GHS-R1 receptor expression in SGA, AGA, and LGA newborns. *Endocrine* 2016;53:182.
- Govindan RB, Siegel E, McKelvey S, *et al.* Tracking the changes in synchrony of the electrophysiological activity as the uterus approaches labor using magnetomyographic technique. *Reprod Sci* 2015;22:595.
- Grant AD, Chung SM. The eye in pregnancy: ophthalmologic and neuro-ophthalmologic changes. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56(2):397.
- Grattan DR. The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol* 2015;226:7101.
- Grindheim G, Toska K, Estensen ME, *et al.* Changes in pulmonary function during pregnancy: a longitudinal cohort study. *BJOG* 2012; 119 (1):94.
- Grummer MA, Sullivan JA, Magness RR, *et al.* Vascular endothelial growth factor acts through novel, pregnancy-enhanced receptor signaling pathways to stimulate endothelial nitric oxide synthase activity in uterine artery endothelial cells. *Biochem J* 2009;417(2):501.
- Gunderson EP. Impact of breastfeeding on maternal metabolism: implications for women with gestational diabetes. *Curr Diab Rep* 2014;14:460.
- Haghiac M, Basu S, Presley L, *et al.* Patterns of adiponectin expression in term pregnancy: impact of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3427.
- Han L, Liu X, Li H, *et al.* Blood coagulation parameters and platelet indices: changes in normal and preeclamptic pregnancies and predictive values for preeclampsia. *PLoS One* 2014;9:e114488.
- Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, *et al.* Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br J Dermatol* 2014;171:588.
- Hansen LK, Becher N, Bastholm S, *et al.* The cervical mucus plug inhibits, but does not block, the passage of ascending bacteria from the vagina during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:102.
- Hartmann PE. The lactating breast: an overview from down under. *Breastfeed Med* 2007;2:3.
- Hauguel-de Mouzon S, Catalano P. Adiponectin: are measurements clinically useful in pregnancy? *Diabetes Care* 2013;36:1434.
- Hedengran KK, Nelson D, Andersen MR, *et al.* Hepcidin levels are low during pregnancy and increase around delivery in women without iron deficiency—a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:1506.
- Heenan AP, Wolfe LA. Plasma osmolality and the strong ion difference predict respiratory adaptations in pregnant and nonpregnant women. *Can J Physiol Pharmacol* 2003;81:839.
- Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011;32(1):1.
- Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, *et al.* Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(5):293.
- Henry JF, Sherwin BB. Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Behav Neurosci* 2012; 126(1):73.
- Herrera E, Ortega-Senovilla H. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth. *Curr Pharm Biotechnol* 2014;15:24.
- Hibbard JU, Shroff SG, Cunningham FG. Cardiovascular alterations in normal and preeclamptic pregnancies. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4a. ed. Amsterdam: Academic Press; 2014.
- Higby K, Suiter CR, Phelps JY, *et al.* Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:984.
- Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med* 2008;358:1370.
- Hodgkinson CP. Physiology of the ovarian veins in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1953;1:26.
- Huerta-Enochian GS, Katz VL, Fox LK, *et al.* Magnetic resonance-based serial pelvimetry: do maternal pelvic dimensions change during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1689.
- Huisman A, Aarnoudse JG, Heuvelmans JH, *et al.* Whole blood viscosity during normal pregnancy. *BJOG* 1987;94:1143.
- Hytten FE. Weight gain in pregnancy. In Hytten FE, Chamberlain G (eds.). *Clinical Physiology in Obstetrics*. 2a. ed. Oxford: Blackwell; 1991. p. 173.
- Ibrahim S, Jarefous E, Nel DG, *et al.* Effect of maternal position and uterine activity on periodic maternal heart rate changes before elective cesarean section at term. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:1359.
- Ikino JK, Nunes DH, Silva VP, *et al.* Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women. *An Bras Dermatol* 2015;90:196.
- Iosif S, Ingemarsson I, Ulmsten U, *et al.* Urodynamic studies in normal pregnancy and in puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:696.
- James AH, Rhee E, Thames B, *et al.* Characterization of antithrombin levels in pregnancy. *Thromb Res* 2014;134:648.
- Jebeile H, Mijatovic J, Louie JC, *et al.* A systematic review and meta-analysis of energy intake and weight gain in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:465.
- Jensen D, Wolfe LA, Slatkowska L, *et al.* Effects of human pregnancy on the ventilatory chemoreflex response to carbon dioxide. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:R1369.
- Jones NW, Raine-Fenning NJ, Jayaprakasan K, *et al.* Changes in myometrial "perfusion" during normal labor as visualized by three-dimensional power Doppler angiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33: 307.
- Jung C, Ho JT, Torpy DJ, *et al.* A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(5):1533.
- Juulia Paavonen E, Saarenpää-Heikkilä O, Pölkki P, *et al.* Maternal and paternal sleep during pregnancy in the Child-sleepbirth cohort. *Sleep Med* 2017;29:47.
- Kametas NA, McAuliffe F, Krampel E, *et al.* Maternal cardiac function in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102:806.
- Kasher-Meron M, Mazaki-Tovi S, Barhod E, *et al.* Chemerin concentrations in maternal and fetal compartments: implications for metabolic adaptations to normal human pregnancy. *J Perinat Med* 2014;42:371.
- Kauppila A, Chatelain P, Kirkinen P, *et al.* Isolated prolactin deficiency in a woman with puerperal alactogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64: 309.
- Kauppila A, Koskinen M, Puolakka J, *et al.* Decreased intervillous and unchanged myometrial blood flow in supine recumbency. *Obstet Gynecol* 1980;55:203.
- Keenan PA, Yaloo DT, Stress ME, *et al.* Explicit memory in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:731.
- Keller-Wood M, Wood CE. Pregnancy alters cortisol feedback inhibition of stimulated ACTH: studies in adrenalectomized ewes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:R1790.
- Kenny L, McCrae K, Cunningham FG, *et al.* Platelets, coagulation, and the liver. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4a. ed. Amsterdam: Academic Press; 2014.
- Kim HS, Yoon G, Kim BG, *et al.* Decidualization of intranodal endometriosis in a postmenopausal woman. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:1025.
- Kinsella SM, Lohmann G. Supine hypotensive syndrome. *Obstet Gynecol* 1994;83:774.
- Kletzky OA, Rossman F, Bertolli SI, *et al.* Dynamics of human chorionic gonadotropin, prolactin, and growth hormone in serum and amniotic fluid throughout normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:878.
- Ko CW, Napolitano PG, Lee SP, *et al.* Physical activity, maternal metabolic measures, and the incidence of gallbladder sludge or stones during pregnancy: a randomized trial. *Am J Perinatol* 2014;31:39.
- Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Day J, *et al.* Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients* 2014;6:3062.
- Kolarzyk E, Szot WM, Lyszczyk J, *et al.* Lung function and breathing regulation parameters during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 53.
- Korgavkar K, Wang F. Stretch marks during pregnancy: a review of topical prevention. *Br J Dermatol* 2015;172:606.
- Koutsaki M, Sifakis S, Zaravinos A, *et al.* Decreased placental expression of hPGH, IGF-I and IGFBP-1 in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Growth Horm IGF Res* 2011;21:31.
- Kovacs CS, Fuleihan GE. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrin Metab Clin North Am* 2006;35:21.
- Krause BJ, Hanson MA, Casanello P, *et al.* Role of nitric oxide in placental vascular development and function. *Placenta* 2011;32(11):797.
- Kühnert M, Strohmeier R, Stegmüller M, *et al.* Changes in lymphocyte subsets during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;76:147.
- Kulandavelu S, Whiteley KJ, Bainbridge SA, *et al.* Endothelial NO synthase augments fetoplacental blood flow, placental vascularization, and fetal growth in mice. *Hypertension* 2013;61(1):259.
- Kumru S, Boztosun A, Godekmerdan A, *et al.* Pregnancy-associated changes in peripheral blood lymphocyte subpopulations and serum cytokine concentrations in healthy women. *J Reprod Med* 2005;50:246.

- Lankhorst S, Jan Danser AH, van den Meiracker AH, *et al.* Endothelin-1 and antiangiogenesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016;310:R230.
- La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, *et al.* The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett* 2014;162:41.
- Larsson A, Palm M, Hansson LO, *et al.* Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG* 2008;115:874.
- Laskowska M, Laskowska K, Oleszczuk J, *et al.* The relation of maternal serum eNOS, NOSTRIN and ADMA levels with aetiopathogenesis of preeclampsia and/or intrauterine fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:26.
- Lederman SA, Paxton A, Heymsfield SB, *et al.* Maternal body fat and water during pregnancy: do they raise infant birth weight? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:235.
- Lee DH, Park YK. Isolated fallopian tube torsion during pregnancy: a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015;42:681.
- Lee HR, Song JE, Lee KY, *et al.* Developed diplopia and ptosis due to a nonfunctioning pituitary macroadenoma during pregnancy. *Obstet Gynecol Sci* 2014;57:66.
- Leung AM. Thyroid function in pregnancy. *J Trace Elem Med Biol* 2012;26(2-3):137.
- Lim PS, Ng SP, Shafiee MN, *et al.* Spontaneous rupture of uterine varicose veins: a rare cause for obstetric shock. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:1791.
- Lim R, Acharya R, Delpachitra P, *et al.* Activin and NADPH-oxidase in preeclampsia: insights from in vitro and murine studies. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:86.e1.
- Lind T, Bell S, Gilmore E, *et al.* Insulin disappearance rate in pregnant and non-pregnant women, and in non-pregnant women given GHRIH. *Eur J Clin Invest* 1977;7:47.
- Lindheimer MD, Davison JM, Katz AI, *et al.* The kidney and hypertension in pregnancy: twenty exciting years. *Semin Nephrol* 2001;21:173.
- Lindheimer MD, Grünfeld JP, Davison JM, *et al.* Renal disorders. In Barran WM, Lindheimer MD (eds.). *Medical Disorders During Pregnancy*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2000. p. 39.
- Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol* 2010;115(2 Pt 1):365.
- Lindheimer MD, Richardson DA, Ehrlich EN, *et al.* Potassium homeostasis in pregnancy. *J Reprod Med* 1987;32:517.
- Lippi G, Albiero A, Montagnana M, *et al.* Lipid and lipoprotein profile in physiological pregnancy. *Clin Lab* 2007;53:173.
- Liu J, Sun B, Yin H, *et al.* Hepcidin: a promising therapeutic target for iron disorders: a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3150.
- Liu LX, Arany Z. Maternal cardiac metabolism in pregnancy. *Cardiovasc Res* 2014;101:545.
- Lowe WL, Karban J. Genetics, genomics and metabolomics: new insights into maternal metabolism during pregnancy. *Diabet Med* 2014;31:254.
- Lumbers ER, Pringle KG. Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014;306:R91.
- Lynn KN, Steinkeler JA, Wilkins-Haug LE, *et al.* Hyperreactio luteinalis (enlarged ovaries) during the second and third trimesters of pregnancy: common clinical associations. *J Ultrasound Med* 2013;32:1285.
- Macedo M, Kim B, Khoury R, *et al.* A rare case of right lower quadrant abdominal pain. *Am J Emerg Med* 2017;35(4):668.e1.
- Macfie AG, Magides AD, Richmond MN, *et al.* Gastric emptying in pregnancy. *Br J Anaesth* 1991;67:54.
- Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, *et al.* Maternal cardiovascular changes from pre-pregnancy to very early pregnancy. *J Hypertens* 2012;30(11):2168.
- Majed BH, Khalil RA. Molecular mechanisms regulating the vascular prostacyclin pathways and their adaptation during pregnancy and in the newborn. *Pharmacol Rev* 2012;64(3):540.
- Malinowski AK, Sen J, Sermer M, *et al.* Hyperreactio luteinalis: maternal and fetal effects. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37:715.
- Mandala M, Osol G. Physiological remodeling of the maternal uterine circulation during pregnancy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012;110:12.
- Mardones-Santander F, Salazar G, Rosso P, *et al.* Maternal body composition near term and birth weight. *Obstet Gynecol* 1998;91:873.
- Marnach ML, Ramin KD, Ramsey PS, *et al.* Characterization of the relationship between joint laxity and maternal hormones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:331.
- Maymon R, Zimmerman AL, Strauss S, *et al.* Maternal spleen size throughout normal pregnancy. *Semin Ultrasound CT MRI* 2007;28:64.
- McArdle HJ, Gambling L, Kennedy C, *et al.* Iron deficiency during pregnancy: the consequences for placental function and fetal outcome. *Proc Nutr Soc* 2014;73:9.
- McAuliffe F, Kametas N, Costello J, *et al.* Respiratory function in singleton and twin pregnancy. *BJOG* 2002;109:765.
- McLean KC, Bernstein IM, Brummel-Ziedins KE, *et al.* Tissue factor-dependent thrombin generation across pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(2):135.e1.
- McLennan CE. Antecubital and femoral venous pressure in normal and toxemic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1943;45:568.
- Mendenhall HW. Serum protein concentrations in pregnancy. 1. Concentrations in maternal serum. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:388.
- Metcalfe J, Romney SL, Ramsey LH, *et al.* Estimation of uterine blood flow in normal human pregnancy at term. *J Clin Invest* 1955;34(11):1632.
- Michimata T, Sakai M, Miyazaki S, *et al.* Decrease of T-helper 2 and T-cytotoxic 2 cells at implantation sites occurs in unexplained recurrent spontaneous abortion with normal chromosomal content. *Hum Reprod* 2003;18:1523.
- Migeon CJ, Bertrand J, Wall PE, *et al.* Physiological disposition of 4-¹⁴C cortisol during late pregnancy. *J Clin Invest* 1957;36:1350.
- Milne JA, Howie AD, Pack AI, *et al.* Dyspnoea during normal pregnancy. *BJOG* 1978;85:260.
- Mittal P, Espinoza J, Hassan S, *et al.* Placental growth hormone is increased in the maternal and fetal serum of patients with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:651.
- Moen V, Brudin L, Rundgren M, *et al.* Osmolality and respiratory regulation in humans: respiratory compensation for hyperchloremic metabolic acidosis is absent after infusion of hypertonic saline in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2014;119:956.
- Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F, *et al.* Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract* 2014;20:589.
- Møller UK, Streym S, Mosekilde L, *et al.* Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study. *Osteoporos Int* 2013;24:1307.
- Mor G, Kwon JY. Trophoblast-microbiome interaction: a new paradigm on immune regulation. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:S131.
- More C, Bhattoa HP, Bettembuk P, *et al.* The effects of pregnancy and lactation on hormonal status and biochemical markers of bone turnover. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106:209.
- Morris EA, Hale SA, Badger GJ, *et al.* Pregnancy induces persistent changes in vascular compliance in primiparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:633. e1.
- Mumtaz S, AlSaif S, Wray S, *et al.* Inhibitory effect of visfatin and leptin on human and rat myometrial contractility. *Life Sci* 2015;125:57.
- Myers KM, Feltoovich H, Mazza E, *et al.* The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech* 2015;48:1511.
- Nelson DB, Stewart RD, Matulevicius SA, *et al.* The effects of maternal position and habitus on maternal cardiovascular parameters as measured by cardiac magnetic resonance. *Am J Perinatol* 2015;32:1318.
- Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:409.
- Nolten WE, Rueckert PA. Elevated free cortisol index in pregnancy: possible regulatory mechanisms. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:492.
- Odutayo A, Hladunewich M. Obstetric nephrology: renal hemodynamic and metabolic physiology in normal pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:2073.
- Ohata Y, Ozono K, Michigami T, *et al.* Current concepts in perinatal mineral metabolism. *Clin Pediatr Endocrinol* 2016;25:9.
- Øian P, Maltau JM, Noddeland H, *et al.* Oedema-preventing mechanisms in subcutaneous tissue of normal pregnant women. *BJOG* 1985;92:1113.
- Olausson H, Goldberg GR, Laskey MA, *et al.* Calcium economy in human pregnancy and lactation. *Nutr Res Rev* 2012;25:40.
- Oliphant SS, Nygaard IE, Zong W, *et al.* Maternal adaptations in preparation for parturition predict uncomplicated spontaneous delivery outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:630.e1.
- Ozias MK, Li SQ, Hull HR, *et al.* Relationship of circulating adipokines to body composition in pregnant women. *Adipocyte* 2015;4:44.
- Pang Y, Dong J, Thomas P, *et al.* Progesterone increases nitric oxide synthesis in human vascular endothelial cells through activation of membrane progesterone receptor-α. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015;308:E899.
- Panitchob N, Widdows KL, Crocker IP, *et al.* Computational modeling of amino acid exchange and facilitated transport in placental membrane vesicles. *J Theor Biol* 2015;365:352.

- Parker CR Jr, Everett RB, Whalley PJ, *et al.* Hormone production during pregnancy in the primigravid patients. II. Plasma levels of deoxycorticosterone throughout pregnancy of normal women and women who developed pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138:626.
- Pates JA, Hatab MR, McIntire DD, *et al.* Determining uterine blood flow in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2010;28(4):507.
- Pavlova M, Sheikh LS. Sleep in women. *Semin Neurol* 2011;31(4):397.
- Peralta L, Rus G, Bochud N, *et al.* Mechanical assessment of cervical remodeling in pregnancy: insight from a synthetic model. *J Biomech* 2015; 48:1557.
- Pérez-Ibave DC, Rodríguez-Sánchez IP, Garza-Rodríguez ML, *et al.* Extrapituitary growth hormone synthesis in humans. *Growth Horm IGF Res* 2014;24:47.
- Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N, *et al.* Carbohydrate metabolism in pregnancy, 17. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:730.
- Picard D, Sellier S, Houivet E, *et al.* Incidence and risk factors for striae gravidarum. *J Am Acad Dermatol* 2015;273:699.
- Pitkin RM, Reynolds WA, Williams GA, *et al.* Calcium metabolism in normal pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:781.
- Poleć A, Fedorcsák P, Eskild A, *et al.* The interplay of human chorionic gonadotropin (hCG) with basic fibroblast growth factor and adipokines on angiogenesis *in vitro*. *Placenta* 2014;35:249.
- Pritchard JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 1965;26:393.
- Pritchard JA, Adams RH. Erythrocyte production and destruction during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1960;79:750.
- Pritchard JA, Mason RA. Iron stores of normal adults and their replenishment with oral iron therapy. *JAMA* 1964;190:897.
- Pritchard JA, Scott DE. Iron demands during pregnancy. In *Iron Deficiency-Pathogenesis: Clinical Aspects and Therapy*. London: Academic Press; 1970. p. 173
- Rabotti C, Mischi M. Propagation of electrical activity in uterine muscle during pregnancy: a review. *Acta Physiol* 2015;213:406.
- Racicot K, Kwon JY, Aldo P, *et al.* Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2014;72:107.
- Redman CW, Sargent IL, Taylor RN, *et al.* Immunology of normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4a. ed. Amsterdam: Academic Press; 2014.
- Resnik JL, Hong C, Resnik R, *et al.* Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:450.
- Rezai S, Nakagawa JT, Tedesco J, *et al.* Gestational gigantomastia complicating pregnancy: a case report and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol* 2015;2015:892369.
- Richani K, Soto E, Romero R, *et al.* Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17:239.
- Robb AO, Din JN, Mills NL, *et al.* The influence of the menstrual cycle, normal pregnancy and pre-eclampsia on platelet activation. *Thromb Haemost* 2010;103:372.
- Rosai J, Young RH. Javier Arias-Stella and his famous reaction. *Int J Gynecol Pathol* 2015;34:314.
- Rosenfeld CR, DeSpain K, Word RA, *et al.* Differential sensitivity to angiotensin II and norepinephrine in human uterine arteries. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;1(1):138.
- Rosenfeld CR, Gant NF Jr. The chronically instrumented ewe: a model for studying vascular reactivity to angiotensin II in pregnancy. *J Clin Invest* 1981;67:486.
- Rubi RA, Sala NL. Ureteral function in pregnant women. 3. Effect of different positions and of fetal delivery upon ureteral tonus. *Am J Obstet Gynecol* 1968;101:230.
- Ruiz-Extremera A, López-Garrido MA, Barranco E, *et al.* Activity of hepatic enzymes from week sixteen of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:2010.
- Rylander R. Magnesium in pregnancy blood pressure and pre-eclampsia—a review. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:146.
- Saarelainen H, Laitinen T, Raitakari OT, *et al.* Pregnancy-related hyperlipidemia and endothelial function in healthy women. *Circ J* 2006;70:768.
- Saleh L, Verdonk K, Visser W, *et al.* The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2016;10(5): 282.
- Sangsawang B. Risk factors for the development of stress urinary incontinence during pregnancy in primigravidae: a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;178:27.
- Santa LM, Teshima LY, Forero JV, *et al.* AngiomiRs: potential biomarkers of pregnancy's vascular pathologies. *J Pregnancy* 2015;2015:320386.
- Sanz-Salvador L, García-Pérez MÁ, Tarín JJ, *et al.* Bone metabolic changes during pregnancy: a period of vulnerability to osteoporosis and fracture. *Eur J Endocrinol* 2015;172:R53.
- Sarmiento Gonçalves I, Malafaia S, Belchior H, *et al.* Hyperreactio luteinalis encountered during caesarean delivery of an uncomplicated spontaneous singleton pregnancy. *BMJ Case Rep* doi:10. 2015;1136/bcr-2015-211349:1.
- Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, *et al.* The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc* 1990;65:461.
- Schiessl B, Strasburger CJ, Bidlingmeier M, *et al.* Role of placental growth hormone in the alteration of maternal arterial resistance in pregnancy. *J Reprod Med* 2007;52:313.
- Schulman A, Herlinger H. Urinary tract dilatation in pregnancy. *Br J Radiol* 1975;48:638.
- Semins MJ, Matlaga BR. Kidney stones during pregnancy. *Nat Rev Urol* 2014;163.
- Shah DA, Khalil RA. Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Biochem Pharmacol* 2015; 95:211.
- Sharief LT, Lawrie AS, Mackie IJ, *et al.* Changes in factor XIII level during pregnancy. *Hemophilia* 2014;20:e144.
- Shibata K, Fukuwatari T, Sasaki S, *et al.* Urinary excretion levels of water-soluble vitamins in pregnant and lactating women in Japan. *J Nutr Sci Vitaminol* 2013;59:178.
- Shin GH, Toto EL, Schey R, *et al.* Pregnancy and postpartum bowel changes: constipation and fecal incontinence. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:521.
- Shinagawa S, Suzuki S, Chihara H, *et al.* Maternal basal metabolic rate in twin pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60:145.
- Shnaekel KL, Magann EF, Ahmadi S, *et al.* Pubic symphysis rupture and separation during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2015;70:713.
- Siddiqui AH, Tauheed N, Ahmad A, *et al.* Pulmonary function in advanced uncomplicated singleton and twin pregnancy. *J Bras Pneumol* 2014; 40:244.
- Simeone S, Marchi L, Canarutto R, *et al.* Doppler velocimetry and adverse outcome in labor induction for late IUGR. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(3):323.
- Simpson KR, James DC. Efficacy of intrauterine resuscitation techniques in improving fetal oxygen status during labor. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1362.
- Sisti G, Kanninen TT, Witkin SS, *et al.* Maternal immunity and pregnancy outcome: focus on preconception and autophagy. *Genes Immun* 2016; 17:1.
- Song CS, Kappas A. The influence of estrogens, progestins and pregnancy on the liver. *Vitam Horm* 1968;26:147.
- Stephens TV, Payne M, Ball RO, *et al.* Protein requirements of healthy pregnant women during early and late gestation are higher than current recommendations. *J Nutr* 2015;145:73.
- Stewart RD, Nelson DB, Matulevicius SA, *et al.* Cardiac magnetic resonance imaging to assess the impact of maternal habitus on cardiac remodeling during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:640.e1.
- Straach KJ, Shelton JM, Richardson JA, *et al.* Regulation of hyaluronan expression during cervical ripening. *Glycobiology* 2005;15:55.
- Sunitha M, Chandrasekharappa S, Brid SV, *et al.* Electrocardiographic QRS axis, Q wave and T-wave changes in 2nd and 3rd trimester of normal pregnancy. *J Clin Diagn Res* 2014;8:BC17.
- Syed S. Iodine and the “near” eradication of cretinism. *Pediatrics* 2015; 135:594.
- Tamás P, Szilágyi A, Jeges S, *et al.* Effects of maternal central hemodynamics on fetal heart rate patterns. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:711.
- Taylor BD, Ness RB, Olsen J, *et al.* Serum leptin measured in early pregnancy is higher in women with preeclampsia compared with normotensive pregnant women. *Hypertension* 2015;65:594.
- Thomsen JK, Fogh-Andersen N, Jaszczak P, *et al.* Atrial natriuretic peptide, blood volume, aldosterone, and sodium excretion during twin pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73(1):14.
- Thornburg LL, Queenan R, Brandt-Griffith B, *et al.* Procalcitonin for prediction of chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:2056.

- Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Snijders RJM, *et al.* Fetal thyroid-stimulating hormone response to maternal administration of thyrotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1244.
- Tsai CH, de Leeuw NK. Changes in 2,3-diphosphoglycerate during pregnancy and puerperium in normal women and in β -thalassemia heterozygous women. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:520.
- Tsai PJ, Davis J, Bryant-Greenwood G, *et al.* Systemic and placental leptin and its receptors in pregnancies associated with obesity. *Reprod Sci* 2015;22:189.
- Uchikova EH, Ledjev II. Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;119:185.
- Ulmsten U, Sundström G. Esophageal manometry in pregnant and non-pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:260.
- Valera MC, Parant O, Vayssiere C, *et al.* Physiological and pathologic changes of platelets in pregnancy. *Platelets* 2010;21(8):587.
- Van den Akker CH, Schierbeek H, *et al.* Amino acid metabolism in the human fetus at term: leucine, valine, and methionine kinetics. *Pediatr Res* 2011;70:566.
- Van den Akker CH, Van Goudoever JB. Recent advances in our understanding of protein and amino acid metabolism in the human fetus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:75.
- van Veelen GA, Schweitzer KJ, van Hoogenhuijze NE, *et al.* Association between levator hiatus dimensions on ultrasound during first pregnancy and mode of delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:333.
- Van Wagenen G, Jenkins RH. An experimental examination of factors causing ureteral dilatation of pregnancy. *J Urol* 1939;42:1010.
- Vargas-Rojas MI, Solleiro-Villavicencio H, Soto-Vega E, *et al.* Th1, Th2, Th17 and Treg levels in umbilical cord blood in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:1642.
- Vazquez MJ, Ruiz-Romero A, Tena-Sempere M: Roles of leptin in reproduction, pregnancy and polycystic ovary syndrome: consensus knowledge and recent developments. *Metabolism* 2015;64:79.
- Vignini A, Cecati M, Nanetti L, *et al.* Placental expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase and NO metabolism in gestational hypertension: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29:576.
- Vodstrcil LA, Tare M, Novak J, *et al.* Relaxin mediates uterine artery compliance during pregnancy and increases uterine blood flow. *FASEB J* 2012;26(10):4035.
- Vøllestad NK, Torjesen PA, Robinson HS, *et al.* Association between the serum levels of relaxin and responses to the active straight leg raise test in pregnancy. *Man Ther* 2012;17:225.
- Vrachnis N, Grigoriadis C, Siristatidis C, *et al.* The Janus face of maternal serum relaxin: a facilitator of birth, might it also induce preterm birth? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:218.
- Walker MC, Garner PR, Keely EJ, *et al.* Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177: 162.
- Wang L, Liu G, Xu Z, *et al.* Hepcidin levels in hyperprolactinemic women monitored by nanopore thin film based assay: correlation with pregnancy-associated hormone prolactin. *Nanomedicine* 2015;11:871.
- Wang L, Yang T, Ding Y, *et al.* Chemerin plays a protective role by regulating human umbilical vein endothelial cell-induced nitric oxide signaling in preeclampsia. *Endocrine* 2015;48:299.
- Wang YY, Kannan A, Nunn KL, *et al.* IgG in cervicovaginal mucus traps HSV and prevents vaginal herpes infections. *Mucosal Immunol* 2014; 7:1036.
- Watanabe M, Meeker CI, Gray MJ, *et al.* Secretion rate of aldosterone in normal pregnancy. *J Clin Invest* 1963;42:1619.
- Watts DH, Krohn MA, Wener MH, *et al.* C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77:176.
- Waugh J, Bell SC, Kilby MD, *et al.* Urinary microalbumin/creatinine ratios: reference range in uncomplicated pregnancy. *Clin Sci* 2003;104: 103.
- Williams JW. *Williams Obstetrics*, New York: D. Appleton and Co.; 1903.
- Wilson M, Morganti AA, Zervoudakis I, *et al.* Blood pressure, the renin-aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. *Am J Med* 1980;68:97.
- Wilson MJ, Lopez M, Vargas M, *et al.* Greater uterine artery blood flow during pregnancy in multigenerational (Andean) than shorter-term (European) high-altitude residents. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R1313.
- Wong CA, Loffredi M, Ganchiff JN, *et al.* Gastric emptying of water in term pregnancy. *Anesthesiology* 2002;96:1395.
- Wong CA, McCarthy RJ, Fitzgerald PC, *et al.* Gastric emptying of water in obese pregnant women at term. *Anesth Analg* 2007;105:751.
- World Health Organization. Human energy requirements. Food and nutrition technical report series 1. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2004, p. 53.
- Wright HP, Osborn SB, Edmonds DG, *et al.* Changes in rate of flow of venous blood in the leg during pregnancy, measured with radioactive sodium. *Surg Gynecol Obstet* 1950;90:481.
- Yurteri-Kaplan L, Saber S, Zamudio S, *et al.* Brain natriuretic peptide in term pregnancy. *Reprod Sci* 2012;19(5):520.
- Zeeman GG, Cunningham FG, Pritchard JA, *et al.* The magnitude of hemoconcentration with eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2009;28(2):127.
- Zeeman GG, Hatab M, Twickler DM, *et al.* Maternal cerebral blood flow changes in pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:968.
- Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(Suppl 1):108.

SECCIÓN 3

PLACENTACIÓN, EMBRIOGÉNESIS Y DESARROLLO FETAL



CAPÍTULO 5

Implantación y desarrollo placentario

CICLO OVARIO-ENDOMETRIAL 80

DECIDUA 85

IMPLANTACIÓN Y FORMACIÓN TROFOBLÁSTICA TEMPRANA 87

PLACENTA Y CORION 90

AMNIOS 95

CORDÓN UMBILICAL 97

HORMONAS PLACENTARIAS 98

INTERACCIONES GLÁNDULA SUPRARRENAL FETAL-PLACENTA 104

Casi inmediatamente después de la implantación del óvulo, su trofoblasto comienza a proliferar e invadir el tejido decidua circundante. Al hacerlo, irrumpe a través de las paredes de los capilares maternos, de donde escapa la sangre y forma cavidades, que están limitadas en parte por el trofoblasto y la otra por la decidua. Los espacios de sangre materna establecidos de esta manera representan las etapas más tempranas de los espacios sanguíneos intervelllosos de la futura placenta.

—J. Whitridge Williams (1903)

En 1903, las descripciones histopatológicas y embriológicas de la implantación del óvulo y el desarrollo de la placenta habían sido ampliamente estudiadas y descritas. Sin embargo, los orígenes y funciones de las hormonas del embarazo eran en gran parte desconocidos. De hecho, pasaron otros 25 o 30 años antes de que se descubrieran el estrógeno

y la progesterona. En los últimos 50 años, se han dado notables avances para descubrir los pasos de la implantación y la estructura y función de la placenta.

Todos los obstetras deben comprender los pasos biológicos básicos necesarios para que las mujeres logren el embarazo con éxito. Varias anomalías pueden afectar a cada uno de estos momentos y conducir a la infertilidad o la pérdida del embarazo. En la mayoría de las mujeres, la ovulación cíclica espontánea continúa durante casi 40 años entre la menarquia y la menopausia. Sin anticonceptivos, hay aproximadamente 400 oportunidades para el embarazo, es decir, el día de la ovulación y sus pocos días anteriores. Esta estrecha ventana para la fertilización está controlada por la producción estrictamente regulada de esteroides ováricos. Además, estas hormonas promueven la regeneración endometrial óptima después de la menstruación en preparación para el siguiente periodo de implantación.

Si ocurre la fecundación, los eventos que comienzan después de la implantación del blastocisto persisten hasta el parto. Estos se derivan de una interacción única entre el trofoblasto fetal y el endometrio materno, que se ha transformado en la decidua. La capacidad de una madre y su feto para coexistir como dos sistemas inmunológicos distintos resulta de la regulación endocrina, paracrina e inmunológica de los tejidos materno y fetal de una manera que no se ve en ninguna otra parte. Además, la placenta media un sistema de comunicación materno fetal único, el cual crea un ambiente hormonal que inicialmente mantiene el embarazo y, al final, inicia los eventos que conducen al parto.

CICLO OVARIO-ENDOMETRIAL

Los ciclos menstruales ovulatorios predecibles, regulares, cíclicos y espontáneos están regulados por interacciones complejas del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Al mismo tiempo, los cambios cíclicos en la histología endometrial se reproducen fielmente (figura 5-1). Los mediadores esenciales en este proceso incluyen la hormona foliculoestimulante (FSH, follicle-stimulating hormone) y la hormona luteinizante (LH, luteinizing hormone), que son gonadotropinas derivadas de la glándula hipofisiaria; y las hormonas sexuales esteroideas ováricas: estrógeno y progesterona.

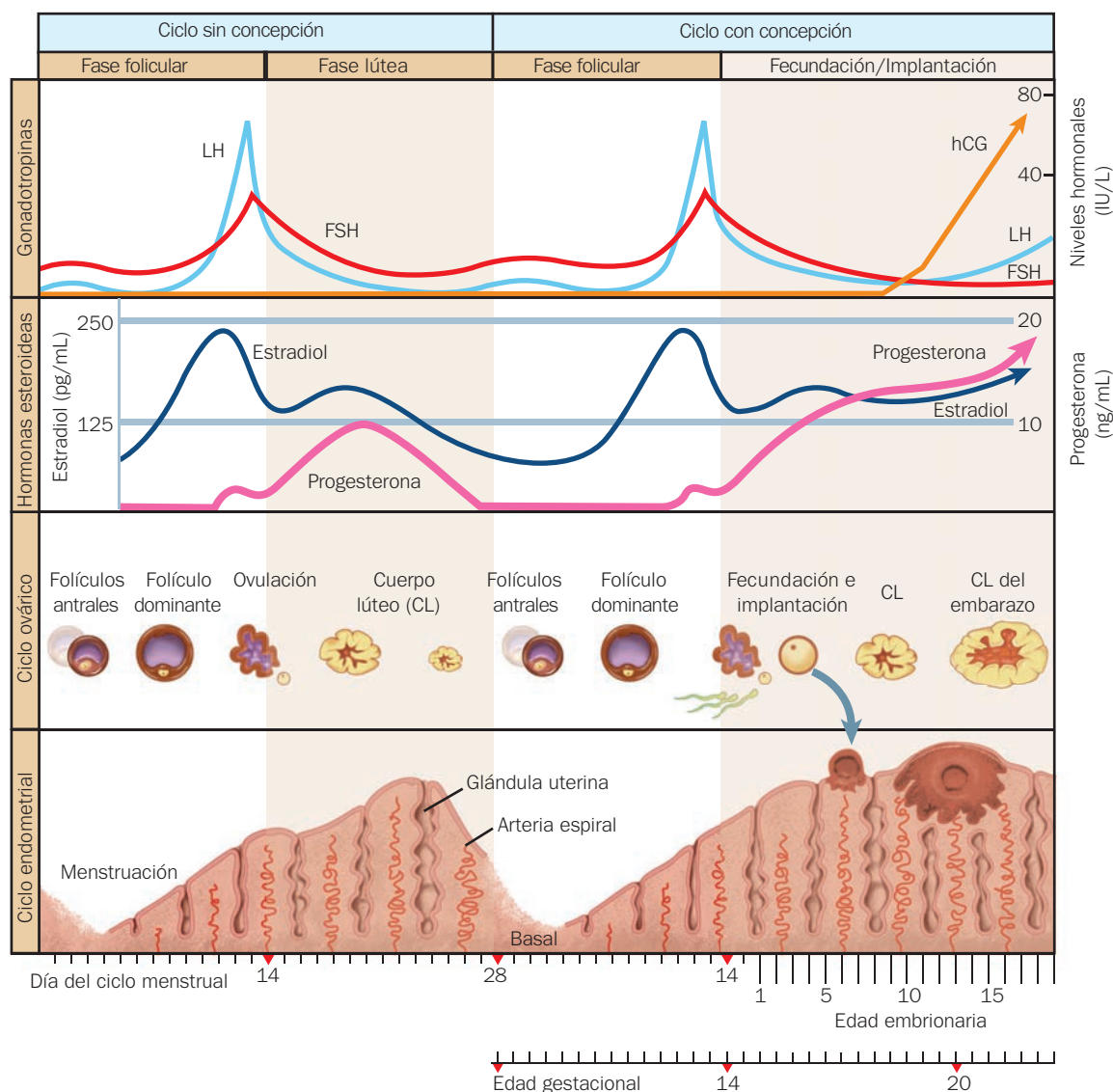


FIGURA 5-1 Control de la gonadotropina en los ciclos ovárico y endometrial. El ciclo ovárico-endometrial se ha estructurado como un ciclo de 28 días. La fase folicular (días 1 a 14) se caracteriza por el aumento de los niveles de estrógeno, el engrosamiento endometrial y la selección del folículo "ovulatorio" dominante. Durante la fase lútea (días 14 a 21), el cuerpo lúteo (CL, *corpus luteum*) produce estrógeno y progesterona, que preparan el endometrio para la implantación. Si ocurre la implantación, el blastocisto en desarrollo comienza a producir gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) y rescata el cuerpo lúteo, manteniendo así la producción de progesterona. FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante.

La duración promedio del ciclo se aproxima a 28 días, pero varía de 25 a 32 días, incluso para una mujer determinada. La fase folicular o proliferativa muestra una considerable variación de longitud de fase. Esto contrasta con la fase posovulatoria lútea o secretora del ciclo, que es notablemente constante a los 12 a 14 días.

■ Ciclo ovárico

Fase folicular

El ovario humano contiene 2 millones de ovocitos al nacer, y aproximadamente 400 000 folículos están presentes al inicio de la pubertad (Baker, 1963). Estos se agotan a una tasa de aproximadamente 1000 folículos por mes hasta los 35 años, cuando esta tasa se acelera (Faddy, 1992). Sólo 400 folículos se liberan de forma normal durante la vida reproductiva femenina. Por tanto, más del 99.9% de estos sufren atresia a través de un proceso de muerte celular denominado apoptosis (Gougeon, 1996; Kaipia, 1997).

El desarrollo folicular consiste en varias etapas. Los folículos primordiales se someten a un reclutamiento independiente de las gonadotropinas, a partir de la reserva en reposo, y luego progresan desde folículos primarios y secundarios hasta la etapa antral. Esto parece controlado por factores de crecimiento producidos localmente. Dos miembros de la familia del factor de crecimiento transformante β incluyen factor 9 de diferenciación de crecimiento (GDF9, *growth differentiation factor 9*) y proteína morfogenética ósea 15 (BMP-15, *bone morphogenetic protein 15*), que regulan la proliferación y diferenciación de células de la granulosa a medida que crecen los folículos primarios (Trombly, 2009; Yan, 2001). También estabilizan y expanden el complejo ovocito-cúmulo en el oviducto (Hreinsson, 2002). Estos factores son producidos por los ovocitos, lo que sugiere que los primeros pasos en el desarrollo folicular son, en parte, controlados por ellos. A medida que se desarrollan los folículos antrales, las células estromales circundantes son reclutadas, por un mecanismo aún por definir, para convertirse en células tecales.

Aunque no se requiere para la maduración folicular temprana, se demanda FSH para un mayor desarrollo de grandes folículos antrales (Hillier, 2001). Durante cada ciclo ovárico, un grupo de folículos antrales, conocido como cohorte, comienza una fase de crecimiento semisincrónico en función a su estado de maduración durante el aumento de FSH en la fase lútea tardía del ciclo anterior. Este aumento de FSH, que conduce a un mayor desarrollo folicular, se denomina *ventana de selección* del ciclo ovárico (Macklon, 2001). Sólo los folículos que progresan a esta etapa desarrollan la capacidad de producir estrógeno.

Durante la fase folicular, los niveles de estrógeno aumentan en proporción al crecimiento de un folículo dominante y al aumento en el número de células de la granulosa (véase figura 5-1). Estas células son el sitio exclusivo de la expresión del receptor de FSH. La elevación de los niveles circulantes de FSH durante la fase lútea tardía del ciclo preliminar estimula un aumento de los receptores de FSH y, posteriormente, la capacidad de la aromatasas del citocromo P450 en las células de la granulosa para convertir la androstenediona en estradiol. El requerimiento de células tecales, que responden a LH, y células de la granulosa, que responden a FSH, representa la hipótesis de dos gonadotropinas, dos células para la biosíntesis de estrógenos (Short, 1962). Como se muestra en la **figura 5-2**, la FSH induce la aromatasas y la expansión del antro de los folículos en crecimiento. Es probable que el folículo dentro de la cohorte, que responde mejor a la FSH, sea el primero en producir estradiol e iniciar la expresión de receptores de LH.

Después de la aparición de los receptores de LH, las células de la granulosa preovulatoria comienzan a secretar pequeñas cantidades de progesterona. La secreción de progesterona preovulatoria, aunque algo limitada, se cree que ejerce una retroalimentación positiva sobre la hipófisis cebada por estrógenos para causar o aumentar la liberación de LH. Además, durante la fase folicular tardía, la LH estimula la producción de andrógenos en células tecales, en particular androstenediona, que luego se transfieren a los folículos adyacentes donde se aromatizan con estradiol (véase figura 5-2). Durante la fase folicular temprana, las células de la granulosa también producen inhibina B, que puede retroalimentarse en la hipófisis para inhibir la liberación de FSH (Groome, 1996). A medida que el folículo dominante comienza a crecer, la producción de estradiol e inhibina aumenta y da como resultado una disminución de la FSH en fase folicular. Esta caída en los niveles de FSH es responsable de la falla de otros folículos para alcanzar el estado preovulatorio —la etapa del folículo de Graaf— durante cualquier ciclo. Por tanto, 95% del estradiol plasmático producido en este momento es secretado por el folículo dominante, el destinado a ovular. Al mismo tiempo, el ovario contralateral es relativamente inactivo.

Ovulación

La aparición de la oleada de gonadotropinas resultante del aumento de la secreción de estrógenos por los folículos preovulatorios es un predictor relativamente preciso de la ovulación. Esto ocurre de

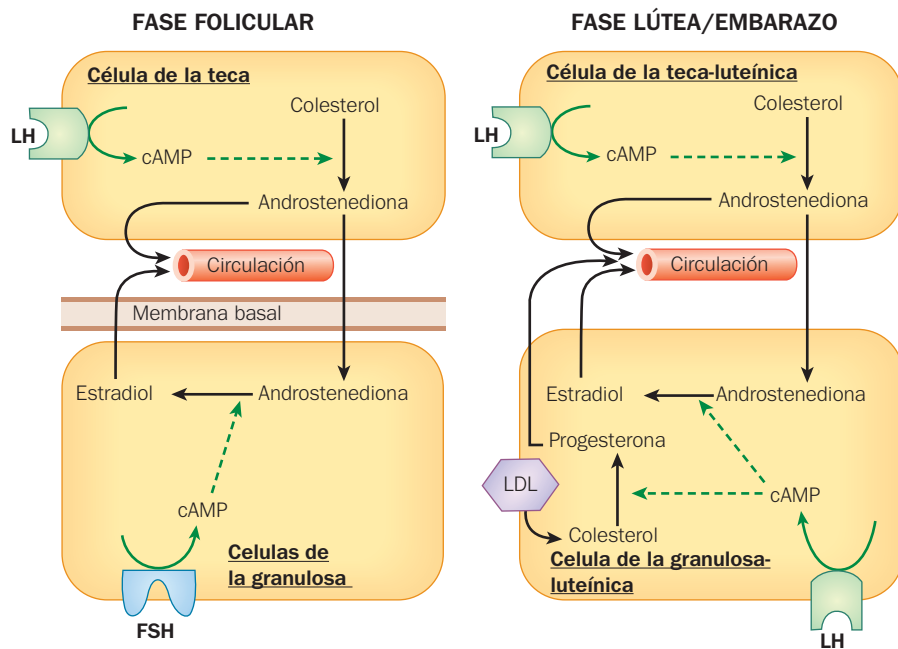


FIGURA 5-2 El principio de dos células y dos gonadotropinas de la producción de hormonas esteroides ováricas. Durante la fase folicular (*panel izquierdo*), la hormona luteinizante (LH) controla la producción de androstenediona en las células de la teca, que se difunde hacia las células adyacentes de la granulosa y actúa como precursor de la biosíntesis de estradiol. La capacidad de la célula de la granulosa para convertir la androstenediona en estradiol está controlada por la hormona foliculoestimulante (FSH). Después de la ovulación (*panel derecho*), las formas del cuerpo lúteo y las células de la teca-luteínica y la granulosa-luteínica responden a la LH. Las células de la teca-luteínica continúan produciendo androstenediona, mientras que las de la granulosa-luteínica aumentan enormemente su capacidad de originar progesterona y convertir la androstenediona en estradiol. La LH y la hCG se unen al mismo receptor LH-hCG. Si ocurre un embarazo (*panel derecho*), la gonadotropina coriónica humana (hCG) rescata el cuerpo lúteo a través de su receptor LH-hCG compartido. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins*) son una fuente importante de colesterol para la esteroidogénesis. cAMP (*cyclic adenosine monophosphate*): monofosfato de adenosina cíclico.

34 a 36 horas antes de la liberación del óvulo del folículo (véase figura 5-1). La secreción de LH alcanza un máximo de 10 a 12 horas antes de la ovulación y estimula la reanudación de la meiosis en el óvulo y la liberación del primer corpúsculo polar. Los estudios sugieren que, en respuesta a LH, la mayor producción de progesterona y prostaglandina por las células del cúmulo, así como GDF9 y BMP-15 por el ovocito, activa la expresión de genes críticos para la formación de una matriz extracelular rica en hialuronano por el complejo del cúmulo (Richards, 2007). Como se ve en la **figura 5-3**, durante la síntesis de esta matriz, las células del cúmulo pierden contacto entre sí y se mueven hacia afuera desde el ovocito a lo largo del polímero hialurónico, este proceso se denomina expansión. Ello da como resultado un aumento de 20 veces el volumen del complejo del cúmulo y coincide con una remodelación inducida por LH de la matriz extracelular ovárica. Estos permiten la liberación del ovocito maduro y sus células del cúmulo circundantes a través del epitelio superficial. La activación de las proteasas probablemente desempeña un papel fundamental en el debilitamiento de la membrana basal folicular y la ovulación (Curry, 2006; Ny, 2002).

Fase lútea

Después de la ovulación, el cuerpo lúteo se desarrolla a partir de los restos del folículo de Graaf en un proceso denominado *luteinización*. La membrana basal que separa las células granulosa-luteí-

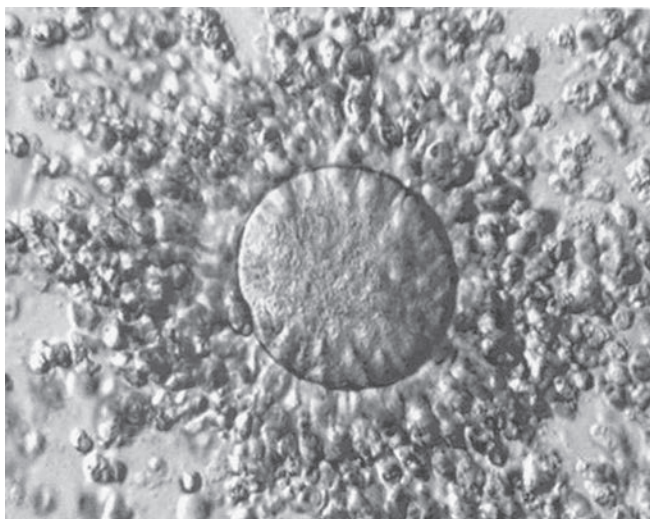


FIGURA 5-3 Un complejo ovulado cúmulo-ovocito. Un ovocito está en el centro del complejo. Las células de cúmulos están ampliamente separadas entre sí por la matriz extracelular rica en hialuronano. (Utilizado con permiso del Dr. Kevin J. Doody.)

nica y teca-luteínica se rompe, y para el día 2 la posovulación, los vasos sanguíneos y los capilares invaden la capa de células de la granulosa. La neovascularización rápida de la granulosa una vez avascular puede deberse a factores angiogénicos que incluyen el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y otros producidos por las células teca-luteínicas y luteínica-granulosas en respuesta a la LH (Albrecht, 2003; Fraser, 2001). Durante la luteinización, estas células sufren hipertrofia y aumentan su capacidad para sintetizar hormonas.

La LH es el principal factor luteotrópico responsable del mantenimiento del cuerpo lúteo (Vande Wiele, 1970). De hecho, las inyecciones de LH pueden extender la vida del cuerpo lúteo en mujeres normales por 2 semanas (Segaloff, 1951).

El patrón de secreción de la hormona del cuerpo lúteo difiere de la fase folicular (véase figura 5-1). Como se muestra en la figura 5-2, la mayor capacidad de las células de granulosa-luteínica para producir progesterona es el resultado de un mayor acceso a muchos más precursores esteroideogénicos a través del colesterol derivado de la sangre y de la lipoproteína de baja densidad (LDL) (Carr, 1981a). La producción de progesterona ovárica llega a un punto máximo de 25 a 50 mg/d en medio de la fase lútea. Con el embarazo, el cuerpo lúteo continúa la producción de progesterona en respuesta a la gonadotropina coriónica humana placentaria (hCG), que se une al mismo receptor que la LH.

Los niveles de estrógeno siguen un patrón de secreción más complejo. En específico, justo después de la ovulación, los niveles de estrógeno disminuyen, pero luego muestran un aumento secundario que alcanza un punto máximo de producción de 0.25 mg/d de 17 β -estradiol en medio de la fase lútea. Hacia el final de esta fase, la producción de estradiol cae nuevamente.

El cuerpo lúteo humano es un órgano endocrino transitorio que, en ausencia de embarazo, regresará rápidamente de 9 a 11 días después de la ovulación a través de la apoptosis (Vaskivuo, 2002). Los mecanismos que controlan la luteólisis, es decir, la regresión del cuerpo lúteo, siguen sin estar claros. Sin embargo, en parte se debe a la disminución de los niveles de LH circulante en la fase lútea tardía y al aumento de la insensibilidad de la LH por las células lúteas (Duncan, 1996; Filicori, 1986). El papel de otros factores está menos establecido. La dramática caída en los niveles

circulantes de estradiol y progesterona inicia eventos moleculares que conducen a la menstruación.

■ Acción del estrógeno y progesterona

El estrógeno es la señal hormonal esencial de la que dependen la mayoría de los eventos en el ciclo menstrual normal. Ello funciona en muchos tipos de células para regular el desarrollo folicular, la receptividad uterina y el flujo sanguíneo. El estrógeno natural más potente de manera biológica es el 17 β -estradiol, que es secretado por las células de la granulosa del folículo dominante y las células granulosa luteinizadas del cuerpo lúteo. La acción del estradiol es compleja y parece implicar dos receptores clásicos de hormonas nucleares llamados receptor de estrógeno α (ER α , *estrogen receptor α*) y β (ER β , *estrogen receptor β*) (Katzenellenbogen, 2001). Estas isoformas son productos de genes separados y pueden exhibir una expresión de tejido distinta. Ambos complejos de receptor de estradiol actúan como factores transcripcionales que se asocian con el elemento de respuesta de estrógeno de genes específicos. Ellos comparten una activación robusta por el estradiol. Sin embargo, las diferencias en sus afinidades de unión a otros estrógenos y sus patrones de expresión específicos de células sugieren que los receptores ER α y ER β pueden tener funciones distintas y superpuestas (Saunders, 2005).

La mayoría de las acciones de la progesterona en el tracto reproductivo femenino están mediadas a través de los receptores nucleares de hormonas y los receptores de progesterona tipo A (PR-A) y B (PR-B). La progesterona ingresa a las células por difusión, y en los tejidos receptivos se asocia con sus receptores (Conneely, 2002). Las isoformas de los receptores de progesterona surgen de un único gen y regulan la transcripción de genes blanco. Estos receptores tienen acciones únicas. Cuando los PR-A y PR-B se coexpresan, parece que el PR-A puede inhibir la regulación del gen PR-B. Las glándulas endometriales y el estroma parecen tener diferentes patrones de expresión para los receptores de progesterona que varían durante el ciclo menstrual (Mote, 1999).

La progesterona también puede provocar respuestas rápidas, como cambios en los niveles de calcio libre intracelular, que no pueden explicarse por mecanismos genómicos. Los receptores de membrana acoplados a la proteína G para la progesterona se han identificado, pero su papel en el ciclo endometrial ovárico aún no se ha dilucidado (Peluso, 2007).

■ Ciclo endometrial

Fase proliferativa

En el endometrio, las células epiteliales se alinean en las glándulas endometriales y son sustentadas por las células del estroma. Estas células y el suministro de vasos sanguíneos se replican rápida y cíclicamente en las mujeres en edad reproductiva y se regeneran en cada ciclo ovárico-endometrial. El endometrio superficial, denominado *capa funcional*, se desprende y se reconstruye a partir de la *capa basal* más profunda (figura 5-4). No hay otro ejemplo en humanos de descamación cíclica y recrecimiento de un tejido completo.

Las fluctuaciones en los niveles de estrógeno y progesterona producen efectos sorprendentes en el endometrio. La producción de estradiol en fase folicular es el factor más importante en la recuperación endometrial después de la menstruación, y tanto los ER α como los ER β se expresan aquí. Aunque hasta dos tercios del endometrio funcional está fragmentado y se desprende con la menstruación, la reepitelialización comienza incluso antes de que cese el sangrado menstrual. Para el quinto día del ciclo endome-

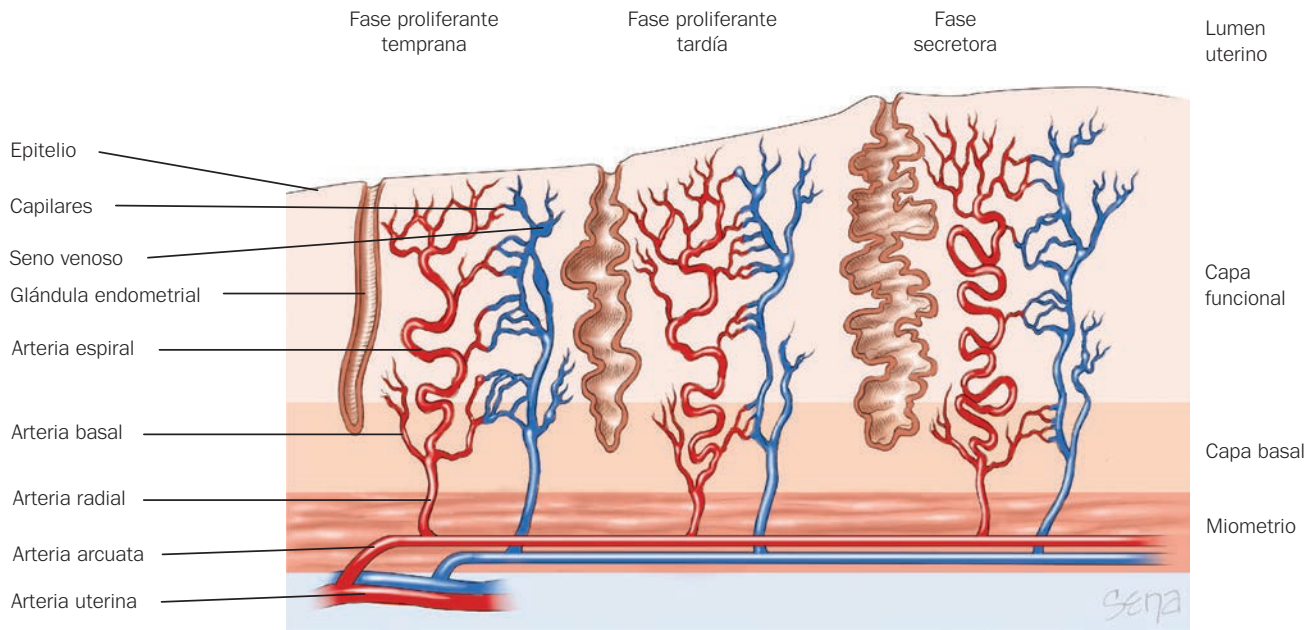


FIGURA 5-4 El endometrio consta de dos capas, la capa funcional y la capa basal. Estos son irrigados por las arterias espiral y basal, respectivamente. Numerosas glándulas también abarcan estas capas. A medida que avanza el ciclo menstrual, se puede observar un mayor ensortijamiento de las arterias espirales y un aumento del plegamiento de las glándulas. Cerca del final del ciclo menstrual (día 27), las arterias en espiral se contraen, privan el suministro de sangre a la capa funcional y producen necrosis y desprendimiento de esta capa.

trial—quinto día de menstruación— la superficie epitelial del endometrio ha sido restaurada y la revascularización ha comenzado. El endometrio preovulatorio se caracteriza por la proliferación de células endoteliales glandulares, estromales y vasculares. Durante la primera parte de la fase proliferativa, el endometrio suele tener menos de 2 mm de grosor. Las glándulas son estructuras tubulares estrechas que siguen casi un curso recto y paralelo desde la capa basal hacia la cavidad endometrial. Las figuras mitóticas, especialmente en el epitelio glandular, se identifican en el quinto día del ciclo. La actividad mitótica en el epitelio y el estroma persiste hasta los días 16 a 17, es decir, 2 a 3 días después de la ovulación. Los vasos sanguíneos son numerosos y prominentes.

Claramente, la reepitelialización y la angiogénesis son importantes para el cese de la hemorragia endometrial (Chennazhi, 2009; Rogers, 2009). Estos dependen del rebrote de tejido, que está regulado por estrógenos. El crecimiento de las células epiteliales también está reglamentado en parte por el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento transformante α (TGF α , *transforming growth factor α*). Las células del estroma proliferan a través de acciones paracrinas y autocrinas del estrógeno y mayores niveles locales de factor de crecimiento de fibroblastos-9 (Tsai, 2002). Los estrógenos también aumentan la producción local de VEGF, que causa la angiogénesis a través del alargamiento de los vasos en la base (Gargett, 2001; Sugino, 2002).

En la fase proliferativa tardía, el endometrio aumenta de grosor, como efecto de la hiperplasia glandular como incremento de la sustancia fundamental del estroma, que es edema y material proteínico. El estroma suelto es en especial prominente, y las glándulas en la capa funcional están ampliamente separadas. Esto se compara con los de la capa basal, en la que las glándulas están más pobladas y el estroma es más denso.

A mitad del ciclo, a medida que se acerca la ovulación, el epitelio glandular se vuelve más alto y pseudoestratificado. Las células epiteliales superficiales adquieren numerosas microvellosida-

des que aumentan el área de la superficie epitelial, y desarrollan cilios, que mueven las secreciones endometriales durante la fase secretora (Ferency, 1976).

Fase secretora

Después de la ovulación, el endometrio preparado con estrógenos responde al aumento de los niveles de progesterona de una manera altamente predecible. Para el día 17, el glucógeno se acumula en la porción basal del epitelio glandular, creando vacuolas subnucleares y pseudoestratificación. Estos cambios probablemente sean el resultado de la acción directa de la progesterona a través de los receptores expresados en las células glandulares (Mote, 2000). El día 18, las vacuolas se mueven a la porción apical de las células secretoras no ciliadas. Para el día 19, estas células comienzan a secretar glucoproteína y contenido de mucopolisacáridos hacia la luz uterina (Hafez, 1975). La mitosis de células glandulares cesa con la actividad secretora debido al aumento de los niveles de progesterona, que antagonizan los efectos mitóticos del estrógeno. La acción del estradiol también disminuye debido a la expresión glandular de la isoforma tipo 2 de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Esto convierte el estradiol en estrona menos activa (Casey, 1996). En los días 21 a 24 del ciclo, el estroma se vuelve edematoso. A continuación, en los días 22 a 25, las células del estroma que rodean las arteriolas espirales comienzan a agrandarse, y la mitosis estromal se hace evidente. Los días 23 a 28 se caracterizan por células predeciduales, que rodean a las arteriolas espirales.

Entre los días 22 y 25, el endometrio de la fase secretora experimenta cambios sorprendentes asociados con la transformación predecidual de los dos tercios superiores de la capa funcional. Las glándulas exhiben una espiral extensa y hacen visibles las secreciones en su luz. Los cambios dentro del endometrio también pueden marcar la llamada ventana de implantación que se ve en los días 20 a 24. Las células de la superficie epitelial

muestran menos microvellosidades y cilios, pero aparecen proyecciones luminales en la superficie de la célula apical (Nikas, 2003). Estos pinópodos ayudan a prepararse para la implantación del blastocisto. Ellos también coinciden con cambios en el glucocálix superficial que permiten la aceptación de un blastocisto (Aplin, 2003).

Otro punto a destacar de la fase secretora es el crecimiento y desarrollo continuo de las arterias espirales. Estos vasos surgen de las arterias radiales, que son ramas miometriales de los vasos arqueados y, en última instancia, uterinos (véase figura 5-4). Las propiedades morfológicas y funcionales de las arterias espirales son únicas y esenciales para los cambios en el flujo sanguíneo observados durante la menstruación o la implantación. Durante el crecimiento endometrial, las arterias espirales se alargan a una velocidad apreciablemente mayor que la velocidad del engrosamiento del tejido endometrial. Esta discordancia de crecimiento obliga a un enrollamiento aún mayor. El desarrollo de la arteria espiral refleja una marcada inducción de la angiogénesis, con brotación y extensión generalizadas del vaso. Dicha angiogénesis rápida está regulada, en parte, a través de la síntesis de VEGF regulada por estrógenos y progesterona (Ancelin, 2002; Chennazhi, 2009).

Menstruación

La fase lútea media secretora del ciclo endometrial es un punto crítico en el desarrollo y la diferenciación endometrial. Con el rescate del cuerpo lúteo y la secreción continuada de progesterona, el endometrio se transforma en la decidua. Con la luteólisis y la disminución de la producción de progesterona lútea, se inician los eventos que conducen a la menstruación (Critchley, 2006; Thiruchelvam, 2013).

En el endometrio de fase premenstrual tardía, el estroma está invadido por neutrófilos para crear una apariencia pseudoinflamatoria. Estas células se infiltran en 1 o 2 días inmediatamente antes del inicio de la menstruación. El estroma endometrial y las células epiteliales producen interleuquina-8 (IL-8, *interleukin-8*), un factor de activación quimiotáctica para los neutrófilos (Arici, 1993). De forma similar, la proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*) se sintetiza por el endometrio y promueve el reclutamiento de monocitos (Arici, 1995).

La infiltración de leucocitos se considera clave tanto para la descomposición de la matriz extracelular endometrial como para la reparación de la capa funcional. El término “cuerda floja inflamatoria” se refiere a la capacidad de los macrófagos para asumir fenotipos que varían de proinflamatorios y fagocíticos a inmunosupresores y reparativos. Estos son probablemente relevantes para la menstruación, en los que la ruptura y la restauración tisular ocurren de manera simultánea (Evans, 2012; Maybin, 2015). Los leucocitos invasores secretan enzimas que son miembros de la familia de la metaloproteasa de matriz (MMP, *matrix metalloproteinase*). Estos se agregan a las proteasas ya producidas por las células del estroma endometrial e inician de manera eficaz la degradación de la matriz. Durante la menstruación, cuando se completa el desprendimiento de tejido, los cambios regulados por el microambiente en el fenotipo de los macrófagos promueven la reparación y la resolución (Evans, 2012; Thiruchelvam, 2013).

El estudio clásico de Markee (1940) describió las alteraciones vasculares y tisulares en el endometrio antes de la menstruación. Con la regresión endometrial, el ensortijado de la arteria espiral se torna lo suficientemente acusado como para que la resistencia al flujo sanguíneo se eleve y cause hipoxia endometrial. La estasis resultante es la principal causa de isquemia endometrial y degeneración tisular. La vasoconstricción intensa de la arteria espiral precede a la menstruación y también sirve para limitar la pérdida de sangre menstrual.

Las prostaglandinas desempeñan un papel clave en los eventos que conducen a la menstruación, que incluyen vasoconstricción, contracciones miometriales y regulación positiva de las respuestas proinflamatorias (Abel, 2002). Grandes cantidades de prostaglandinas están presentes en la sangre menstrual. La menstruación dolorosa es común y probablemente sea causada por contracciones del miometrio e isquemia uterina. Se cree que esta respuesta está mediada por la vasoconstricción de la arteria espiral inducida por prostaglandina $F_{2\alpha}$ (PGF_{2 α} , *prostaglandine F_{2 α}*), que hace que las zonas endometriales superiores sean hipóxicas. El entorno hipóxico es un potente inductor de angiogénesis y factores de permeabilidad vascular tales como VEGF.

La abstinencia de progesterona aumenta la expresión de la ciclooxigenasa 2 (COX-2, *cyclooxygenase 2*), también llamada prostaglandina sintasa 2, para sintetizar prostaglandinas. La retirada también disminuye la expresión de la 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa (PGDH, *hydroxyprostaglandin dehydrogenase*), que degrada las prostaglandinas (Casey, 1980, 1989). El resultado final es una mayor producción de prostaglandinas por parte de las células del estroma endometrial y una mayor densidad del receptor de prostaglandinas en los vasos sanguíneos y las células circundantes.

El sangrado menstrual real sigue a la ruptura de las arteriolas en espiral y la consecuente formación de hematoma. Con este hematoma, el endometrio superficial se distiende y se rompe. Luego, se desarrollan fisuras en la capa funcional adyacente y se desprenden fragmentos de sangre y tejido. La hemorragia se detiene con constricción arteriolar. Los cambios que acompañan a la necrosis tisular parcial también sirven para sellar las puntas de los vasos.

La superficie endometrial se restablece mediante el crecimiento de bridas, o collares, que forman los extremos libres evertidos de las glándulas endometriales (Markee, 1940). Estas bridas crecen de manera muy rápida en diámetro, y la continuidad epitelial se restablece mediante la fusión de los bordes de estas láminas de células en migración.

DECIDUA

Este es un endometrio altamente especializado muy modificado durante el embarazo. Es esencial para la *placentación hemocorial*, es decir, aquella en la que la sangre materna entra en contacto con los trofoblastos. Esta relación requiere la invasión de trofoblasto, y una considerable investigación se ha centrado en la interacción entre las células deciduales y los trofoblastos invasores. La *decidualización*, es decir, la transformación de células estromales endometriales proliferativas en células secretoras especializadas, depende del estrógeno, la progesterona, los andrógenos y de los factores secretados por el blastocisto implantado (Gibson, 2016). La decidua produce factores que regulan la receptividad endometrial y modulan las funciones de las células inmunitarias y vasculares dentro del microambiente materno-fetal. La relación especial que existe entre la decidua y los trofoblastos invasores asegura el éxito del semialoinjerto del embarazo y aparentemente desafía las leyes de la inmunología del trasplante.

■ Estructura decidual

La decidua se clasifica en tres partes según la ubicación anatómica. La decidua, directamente debajo de la implantación de blastocistos, se modifica por la invasión de trofoblasto y se convierte en la *decidua basal*. La *decidua capsular* se superpone al blastocisto en crecimiento y de manera inicial lo separa del resto de la cavidad uterina (figura 5-5). Esta porción es más prominente durante el segundo mes de embarazo y consiste en células estromales de-

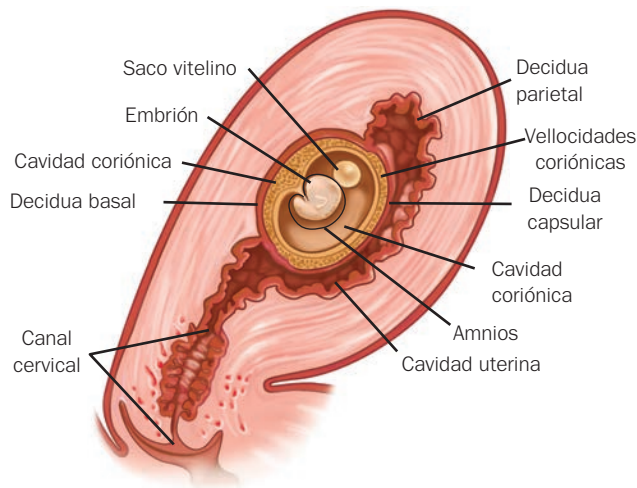


FIGURA 5-5 Se ilustran tres porciones de la decidua: la basal, la capsular y la parietal.

ciduales cubiertas por una sola capa de células epiteliales aplanadas. Internamente, contacta con la membrana avascular extraembrionaria fetal, el corion leve. El resto del útero está recubierto por *decidua parietal*. Durante el embarazo temprano, hay un espacio entre la decidua capsular y la parietal porque el saco gestacional no llena toda la cavidad uterina. El saco gestacional es el celoma extraembrionario y también se llama cavidad coriónica. A las 14 a 16 semanas de gestación, el saco en expansión se ha agrandado para llenar completamente la cavidad uterina. La aposición resultante de la decidua capsular y parietal crea la *decidua vera*, y la cavidad uterina está funcionalmente obliterada.

Al principio del embarazo, la decidua comienza a engrosarse, alcanzando al final una profundidad de 5 a 10 mm. Con bajo aumento, se pueden detectar surcos y numerosas aberturas pequeñas, que representan las bocas de las glándulas uterinas. Más adelante durante el embarazo, la decidua se vuelve más delgada, presumiblemente debido a la presión ejercida por la expansión de los contenidos uterinos.

La decidua parietal y la basal se componen de tres capas. Hay una superficie o zona compacta; una porción media o zona esponjosa —*zona esponjosa*— con restos de glándulas y numerosos vasos sanguíneos pequeños; y una zona basal, *zona basalis*. La zona compacta y la esponjosa juntas forman la *zona funcional*. La zona basal permanece después del parto y da lugar a un nuevo endometrio.

En el embarazo humano, la reacción decidual se completa sólo con la implantación del blastocisto. Sin embargo, los cambios predeciduales comienzan primero en medio de la fase lútea en las células del estroma endometrial adyacentes a las arterias y arteriolas espirales. A partir de entonces, se diseminan en ondas a lo largo del endometrio uterino y luego desde el sitio de implantación. Las células del estroma endometrial se agrandan para formar células deciduales poligonales o redondas. Los núcleos se vuelven vesiculares y el citoplasma se vuelve claro, ligeramente con basófilo y rodeado por una membrana translúcida.

Como consecuencia de la implantación, el suministro de sangre a la decidua capsular se pierde a medida que crece el embrión. El suministro de sangre a la decidua parietal a través de las arterias espirales persiste. Estas arterias retienen un endotelio y pared muscular liso y por tanto permanece receptivo a agentes.

Por otra parte el sistema espiral arterial que irriga la decidua basal y en última instancia el espacio interveloso de la placenta es alterado de manera extraordinaria. Estas arterias y arteriolas espi-

rales son invadidas por trofoblastos, y durante este proceso, se destruyen las paredes de los vasos en la capa basal. Sólo permanece una estructura sin células endoteliales o músculo liso. De manera importante, como resultado, estos conductos vasculares de sangre materna —que se convierte en vasos uteroplacentarios— son insensibles a agentes vasoactivos. Por el contrario, los vasos coriónicos fetales, que transportan sangre entre la placenta y el feto, contiene músculo suave y por ende responden a los agentes vasoactivos.

Histología decidual

Temprano en el embarazo, la zona esponjosa de la decidua consiste en largas glándulas distendidas, a menudo exhiben hiperplasia marcada y separada por estroma mínimo. Al principio, las glándulas son recubiertas por un típico epitelio cilíndrico uterino con actividad abundante secretora que contribuye a los nutrientes del blastocisto. Con el embarazo avanzado, los elementos glandulares desaparecen en parte.

La decidua basal contribuye a la formación de la placa basal de la placenta (figura 5-6). La zona esponjosa de esta decidua consiste, en un principio, en arterias y venas ampliamente dilatadas, y por término, las glándulas casi han desaparecido. La decidua basal también es invadida por muchos trofoblastos intersticiales y células gigantes trofoblásticas. Aunque más abundantes en las células gigantes penetran comúnmente en el miometrio superior. Su número e invasividad pueden ser tan extensos que se parecen al coriocarcinoma.

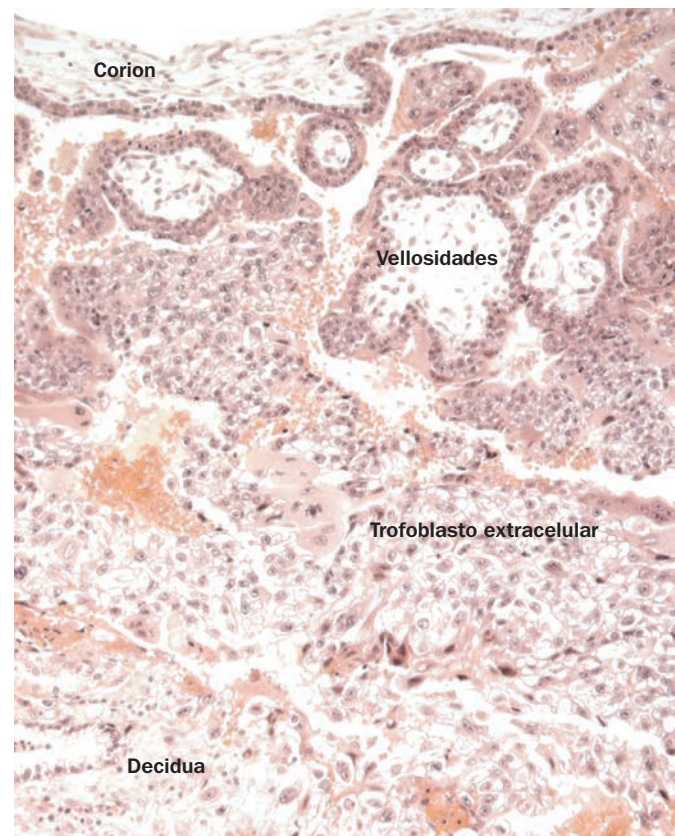


FIGURA 5-6 Sección a través de una unión de corion, vellosidades y decidua basal en el primer trimestre del embarazo. (Utilizado con permiso del Dr Kurt Benirschke.)

La *capa Nitabuch* es una zona de degeneración fibrinoide en la que los trofoblastos invasores se encuentran con la decidua basal. Si la decidua es defectuosa, como en la placenta accreta, la capa Nitabuch por lo general está ausente (capítulo 41, p. 778). También hay una deposición más superficial, pero inconsistente, de la fibrina —*estría de Rohr*— en el fondo del espacio interveloso y que rodea las vellosidades de fijación. La necrosis decidual es un fenómeno normal en el primer y probablemente segundo trimestre (McCombs, 1964). Por tanto, la decidua necrótica obtenida mediante legrado después del aborto espontáneo en el primer trimestre no debe interpretarse como causa o efecto de la pérdida del embarazo.

Ambos tipos de decidua contienen numerosos grupos celulares cuya composición varía con la etapa gestacional (Loke, 1995). Los componentes celulares primarios son las verdaderas células deciduales, que se diferencian de las células del estroma endometrial, y numerosas células derivadas de la médula ósea materna. La acumulación de linfocitos con propiedades únicas en la interfaz materno-fetal es esencial para evocar mecanismos de tolerancia que prevengan el rechazo inmunitario materno del feto. Estos incluyen células T reguladoras, macrófagos deciduales y células asesinas naturales (NA) deciduales. De manera colectiva, estas células no sólo proporcionan inmunotolerancia sino que también juegan un papel importante en la invasión de trofoblasto y vasculogénesis (PrabhuDas, 2015).

■ Prolactina decidual

Además del desarrollo placentario, la decidua de manera potencial proporciona otras funciones. La decidua es la fuente de la prolactina, que está presente en enormes cantidades en el fluido amniótico (Golander, 1978; Riddick, 1979). La prolactina decidual es un producto del mismo gen que codifica la prolactina hipofisaria anterior, pero se desconoce el papel fisiológico exacto de la misma. De manera notable, la prolactina decidual no se debe confundir con el lactógeno placentario (hPL, *placental lactogen*), que se produce sólo por el sincitiotrofoblasto.

La prolactina entra preferiblemente en el líquido amniótico e ingresa poco en la sangre. En consecuencia, los niveles de prolactina en el líquido amniótico son altos de manera extraordinaria y pueden alcanzar 10 000 ng/mL a las 20 semanas de gestación (Tyson, 1972). Esto se compara con niveles séricos fetales de 350 ng/mL y niveles séricos maternos de 150 a 200 ng/mL. Como resultado, la prolactina decidual es un ejemplo clásico de función paracrina entre los tejidos fetales y maternos.

IMPLANTACIÓN Y FORMACIÓN TROFOBLÁSTICA TEMPRANA

El feto depende de la placenta para las funciones pulmonares, hepáticas y renales. Esto se logra a través de la relación anatómica de la placenta y su interfaz uterina. En resumen, la sangre materna brota de los vasos uteroplacentarios y baña el sincitiotrofoblasto externo. Esto permite el intercambio de gases, nutrientes y otras sustancias con sangre capilar fetal dentro del núcleo de cada vellosidad. Por tanto, la sangre materna y fetal normalmente no se mezcla en esta placenta hemocorial. Un sistema paracrino también vincula a la madre y al feto a través de la yuxtaposición anatómica y bioquímica de la decidua parietal materna y el corion extraembrionario, que es fetal. Esto es un arreglo importante de manera extraordinaria para la comunicación entre el feto y la madre y para la aceptación inmunológica materna del producto de la concepción (Guzeloglu-Kayisli, 2009).

■ Fecundación

Con la ovulación, el ovocito secundario y las células adheridas del complejo cúmulo-ovocito se liberan del ovario. Aunque técnicamente esta masa de células se libera en la cavidad peritoneal, el ovocito es con rapidez engullido por el infundíbulo de la trompa de Falopio. El transporte adicional a través del tubo se logra mediante el movimiento direccional de cilios y peristalsis tubárica. La fecundación, que normalmente ocurre en el oviducto, debe tener lugar dentro de unas pocas horas, y no más de 1 día después de la ovulación. Debido a esta ventana estrecha, los espermatozoides deben estar presentes en las trompas de Falopio en el momento de la llegada de los ovocitos. Casi todos los embarazos se producen cuando las relaciones sexuales ocurren durante los 2 días anteriores o el día de la ovulación.

La fertilización es altamente compleja. Los mecanismos moleculares permiten que los espermatozoides pasen entre las células foliculares; a través de la zona pelúcida, que es una capa gruesa de glucoproteína que rodea la membrana celular del ovocito; y en el citoplasma del ovocito. La fusión de los dos núcleos y la mezcla de cromosomas maternos y paternos crean el cigoto.

El desarrollo humano temprano se describe por días o semanas después de la fertilización, es decir, posconcepcional. Por el contrario, en la mayoría de los capítulos de este libro, la datación clínica del embarazo se calcula a partir del primer día del último periodo menstrual (LMP, *last menstrual period*). Por tanto, 1 semana posfecundación corresponde a aproximadamente 3 semanas a partir del LMP en mujeres con ciclos regulares de 28 días. Como ejemplo, la gestación de 8 semanas se refiere a las 8 semanas completas posteriores al LMP.

Después de la fecundación, el cigoto —una célula diploide con 46 cromosomas— se escinde, y las células de cigoto producidas por esta división se llaman *blastómeros* (figura 5-7). En el cigoto de dos

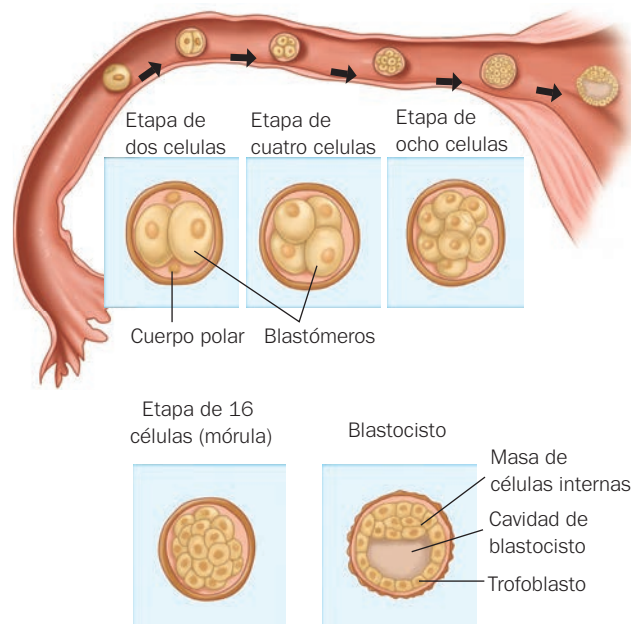


FIGURA 5-7 Escisión de cigoto y formación de blastocisto. El periodo de mórula comienza en la etapa de 12 a 16 células y termina cuando se forma el blastocisto, que ocurre cuando hay de 50 a 60 blastómeros presentes. Los cuerpos polares, que se muestran en la etapa de 2 células, son pequeñas células no funcionales que pronto degeneran.

células, los blastómeros y el cuerpo polar continúan rodeados por la zona pelúcida. El cigoto sufre escisión lenta durante 3 días mientras permanece en la trompa de Falopio. A medida que los blastómeros continúan dividiéndose, se produce una esfera sólida de células tipo mora, la mórula. La mórula ingresa a la cavidad uterina aproximadamente 3 días después de la fecundación. La acumulación gradual de líquido entre las células de la mórula conduce a la formación del *blastocisto* temprano.

■ Blastocisto

Tan pronto como 4 a 5 días después de la fecundación, la blástula de 58 células se diferencia en cinco células productoras de embriones, la *masa celular interna* (véase figura 5-7). Las 53 células externas restantes, llamadas *trofoectodermo*, están destinadas a formar *trofoblastos* (Hertig, 1962).

Curiosamente, se descubrió que el blastocisto de 107 células no es más grande que las etapas de escisión anteriores, a pesar del fluido acumulado dentro de la cavidad del blastocisto. En esta etapa, las ocho células formadoras de embriones están rodeadas por 99 células trofoblásticas. Y, el blastocisto se libera de la zona pelúcida secundaria a la secreción de proteasas específicas de las glándulas endometriales en la fase secretora (O'Sullivan, 2002).

La liberación de la zona pelúcida permite que las citocinas y hormonas producidas por blastocistos influyan de manera directa en la receptividad endometrial (Lindhard, 2002). La IL-1 α y la IL-1 β son secretadas por el blastocisto, y estas citoquinas probablemente influyen de manera directa en el endometrio. También se ha demostrado que los embriones secretan hCG, lo que puede influir en la receptividad endometrial (Licht, 2001; Lobo, 2001). Se cree que el endometrio receptivo responde produciendo el factor inhibidor de leucemia (LIF, *leukemia inhibitory factor*), la folistatina y el factor estimulante de colonias 1 (CSF-1, *colony-stimulating factor-1*). El LIF y la folistatina activan las vías de señalización que colectivamente inhiben la proliferación y promueven la diferenciación del epitelio endometrial y el estroma para permitir la receptividad uterina (Rosario, 2016b). En la interfaz materno-fetal, el CSF-1 ha propuesto acciones inmunomoduladoras y proangiogénicas que se requieren para la implantación (Rahmati, 2015).

■ Implantación

Seis o 7 días después de la fecundación, los blastocistos se implantan en la pared uterina. Este proceso se puede dividir en tres fases: 1) aposición, contacto inicial del blastocisto con la pared uterina; 2) adhesión, contacto físico incrementado por el blastocisto y la decidua, y 3) invasión, penetración e invasión de sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto en la decidua, el tercio interno del miometrio y la vasculatura uterina.

La implantación exitosa requiere un endometrio receptivo apropiadamente cebado con estrógeno y progesterona por el cuerpo lúteo. Dicha receptividad uterina está limitada a los días 20 a 24 del ciclo. La adherencia está mediada por receptores de superficie celular en el sitio de implantación que interactúan con los receptores de blastocisto (Carson, 2002; Lessey, 2002; Lindhard, 2002). Si el blastocisto se acerca al endometrio después del día 24 del ciclo, el potencial de adhesión disminuye porque la síntesis de glucoproteína antiadhesiva impide las interacciones del receptor (Navot, 1991).

En el momento de su interacción con el endometrio, el blastocisto está compuesto de 100 a 250 células. El blastocisto vagamente se adhiere a la decidua por aposición. Esto ocurre con mayor frecuencia en la pared uterina superior posterior. La unión del trofoectodermo del blastocisto a la superficie decidual por aposi-

ción y adherencia parece estar estrechamente regulada por interacciones paracrinas entre estos dos tejidos.

El éxito de la adhesión del blastocisto endometrial implica la modificación en la expresión de las moléculas de adhesión celular (CAM, *cellular adhesion molecules*). Las integrinas —una de las cuatro familias de CAMs— son receptores de superficie celular que median la adhesión celular a las proteínas de la matriz extracelular (Lessey, 2002). Las integrinas endometriales están hormonalmente reguladas, y un conjunto específico de integrinas se expresa en la implantación (Lessey, 1995). El bloqueo de las integrinas en el sitio de reconocimiento necesario para la unión evitará el apego del blastocisto (Kaneko, 2013).

■ Desarrollo de trofoblasto

La formación de la placenta humana comienza con el trofoectodermo, que da lugar a una capa de células trofoblásticas que rodea el blastocisto. Desde entonces hasta el término del embarazo, el trofoblasto desempeña un papel crítico en la interfaz materno-fetal. Las células trofoblásticas exhiben la estructura, función y patrón de desarrollo más variable de todos los componentes de la placenta. Su capacidad de invadir hace posible la implantación, su intervención en la nutrición del producto se refleja en su nombre, y su función de órgano endocrino es esencial para las adaptaciones fisiológicas de la madre y para el mantenimiento del embarazo.

En el octavo día de la posfecundación, después de la implantación inicial el trofoblasto se ha diferenciado en un sincitio externo multinucleado, el *sincitiotrofoblasto* primitivo, y una capa interna de células mononucleares primitivas, *citotrofoblastos*. Estas últimas son células germinales para el sincitio. A medida que los citotrofoblastos proliferan, sus paredes celulares desaparecen y las células se fusionan para agregarse a la capa externa en expansión del sincitiotrofoblasto. Cada citotrofoblasto tiene un borde celular bien delimitado, un solo núcleo y capacidad para experimentar síntesis de DNA y mitosis (Arnholdt, 1991). Estos carecen del sincitiotrofoblasto, que proporciona funciones de transporte de la placenta. Se llama así porque en lugar de células individuales, tiene un citoplasma amorfo sin bordes celulares, núcleos que son múltiples y diversos en tamaño y forma, y un revestimiento sincitial continuo. Esta configuración ayuda al transporte.

Una vez completada la implantación, los trofoblastos se diferencian aún más a lo largo de dos vías principales, dando lugar a trofoblastos vellosos y extravelosos. Como se muestra en la **figura 5-8**, ambos tienen distintas funciones (Loke, 1995). Los *trofoblastos vellosos* generan vellosidades coriónicas, que en lo principal transportan oxígeno, nutrientes y otros compuestos entre el feto y la madre. Los *trofoblastos extravellosos* migran hacia la decidua y el miometrio y también penetran en la vasculatura materna, entrando así en contacto con diversos tipos de células maternas (Pijnenborg, 1994). Los trofoblastos extravellosos se clasifican además como *trofoblastos intersticiales* y *endovasculares*. Los trofoblastos intersticiales invaden la decidua y eventualmente penetran en el miometrio para formar células gigantes de lecho placentario. Estos trofoblastos también rodean a las arterias espirales. Los trofoblastos endovasculares penetran la luz de la arteria espiral (Pijnenborg, 1983). Ambos se discuten con mayor detalle en secciones posteriores.

■ Invasión temprana

Después de una erosión suave entre las células epiteliales de la superficie del endometrio, los trofoblastos invasores se hunden más profundamente. A los 9 días de desarrollo, la pared del blas-

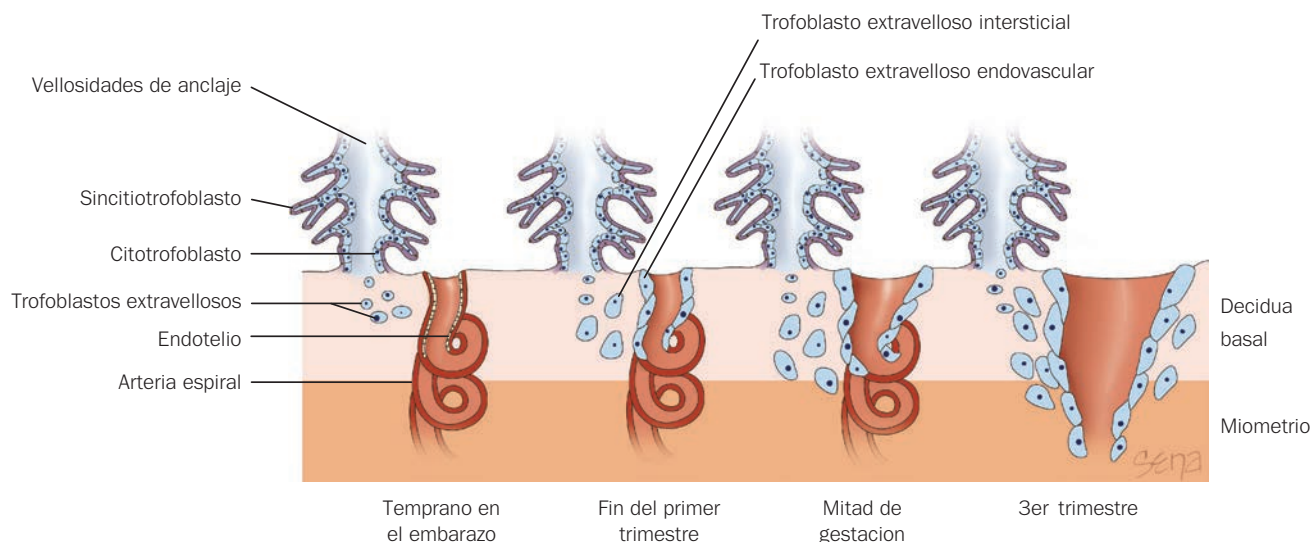


FIGURA 5-8 Los trofoblastos extravellosos se encuentran fuera de las vellosidades y se pueden subdividir en categorías endovasculares e intersticiales. Los trofoblastos endovasculares invaden y transforman las arterias espirales durante el embarazo para crear un flujo sanguíneo de baja resistencia que es característico de la placenta. Los trofoblastos intersticiales invaden la decidua y rodean a las arterias espirales.

El blastocisto enfrentada a la luz uterina es una sola capa de células aplanadas. Para el décimo día, el blastocisto queda en su totalidad cubierto dentro del endometrio (figura 5-9). La pared del blastocisto opuesta a la luz del útero es más gruesa y comprende dos zonas: los trofoblastos y la masa celular interna que forma el embrión. Tan pronto como a los 7½ días de la posfecundación, la masa celular interna o el disco embrionario se diferencia en una placa gruesa de ectodermo primitivo y una capa subyacente de endodermo. Algunas pequeñas células aparecen entre el disco embrionario y los trofoblastos y encierran un espacio que se convertirá en la cavidad amniótica.

El mesénquima extraembrionario aparece primero como grupos de células aisladas dentro de la cavidad del blastocisto, y más tarde este mesodermo recubre por completo la cavidad. Los espacios se forman y luego se fusionan dentro del mesodermo extraembrionario para formar la cavidad coriónica (celoma extraembrionario). El *corion* se compone de trofoblastos y mesénquima. Algunas células mesenquimales de manera eventual se condensarán para formar el pedículo corporal. Este pedículo une el embrión al corion nutricional y luego se transforma en el cordón umbilical. El pedículo corporal puede reconocerse en una etapa temprana en el extremo caudal del disco embrionario (figura 7-3, p. 126).

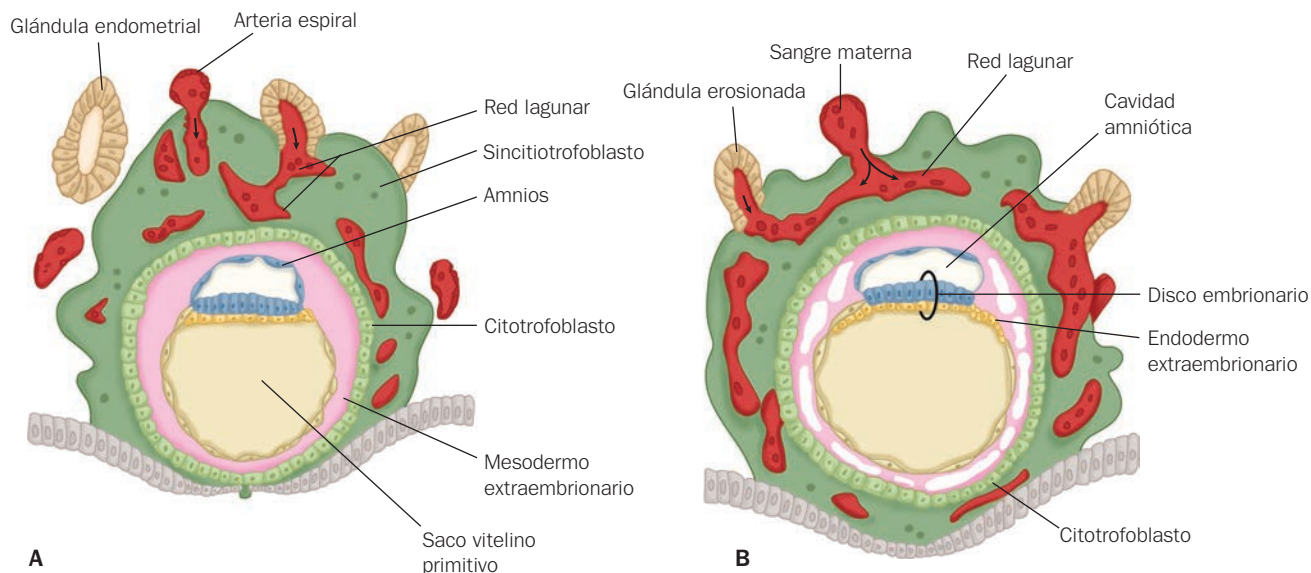


FIGURA 5-9 Dibujo de secciones a través de blastocistos implantados. **A.** A los 10 días. **B.** A los 12 días después de la fertilización. Esta etapa se caracteriza por la intercomunicación de las lagunas llenas de sangre materna. Obsérvese en (**B**) que aparecieron cavidades grandes en el mesodermo extraembrionario, formando el comienzo del celoma extraembrionario. También téngase en cuenta que las células endodérmicas extraembrionarias han comenzado a formarse en el interior del saco vitelino primitivo. (Reformulado de Moore KL, Persaud, TV, Torchia, MG (eds.). *The Developing Human. Clinically Oriented Embryology*. 9a ed. Philadelphia: Saunders; 2013.)

A medida que el embrión se agranda, más decidua basal materna es invadida por el sincitiotrofoblasto. Comenzando aproximadamente 12 días después de la concepción, el sincitiotrofoblasto está impregnado por un sistema de canales intercomunicados llamados lagunas trofoblásticas. Después de la invasión de las paredes capilares deciduales superficiales, las lagunas se llenan de sangre materna. Al mismo tiempo, la reacción decidua se intensifica en el estroma circundante. Esto se caracteriza por la dilatación decidua de las células estromales y el almacenamiento de glucógeno.

■ Vellosidades coriónicas

Con una invasión de blastocisto más profunda hacia la decidua, las vellosidades sólidas primarias surgen de brotes de citotrofoblastos que sobresalen hacia el sincitio primitivo antes de los 12 días posteriores a la fecundación. Las vellosidades primarias están compuestas por un núcleo citotrofoblástico cubierto por el sincitiotrofoblasto. A medida que las lagunas se van uniendo, se forma un complicado laberinto dividido por estas sólidas columnas citotrofoblásticas. Los canales revestidos de trofoblasto forman el espacio intervelloso, y las columnas celulares sólidas forman los *tallos vellosos primarios*.

Comenzando aproximadamente el día 12 después de la fecundación, los cordones mesenquimatosos derivados del mesodermo extraembrionario invaden las columnas de trofoblasto sólido. Estos forman *vellosidades secundarias*. Una vez que comienza la angiogénesis en los cordones mesenquimatosos, se forman *vellosidades terciarias*. Aunque los senos venosos maternos son intervenidos al principio de la implantación, la sangre arterial materna no ingresa al espacio intervelloso hasta aproximadamente el día 15. Sin embargo, alrededor del día 17, los vasos sanguíneos fetales son funcionales y se establece una circulación placentaria. La circulación fetoplacentaria se completa cuando los vasos sanguíneos del embrión se conectan con los vasos coriónicos. En algunas vellosidades, la angiogénesis falla por falta de circulación. Se pueden ver normalmente, pero la exageración más sorprendente de este proceso se observa con la mola hidatidiforme (figura 20-1, p. 389).

Las vellosidades están cubiertas por una capa externa de sincitiotrofoblasto y una interna de citotrofoblastos, que también se conocen como *células de Langhans*. La proliferación de citotrofoblasto en las puntas vellosas produce las columnas de células trofoblásticas que forman las vellosidades de anclaje. No están invadidos por el mesénquima fetal, y están anclados a la decidua en la placa basal. Por tanto, la base del espacio intervelloso se enfrenta al lado materno y consta de citotrofoblastos de las columnas de células, la cubierta de sincitiotrofoblasto y la decidua materna de la placa basal. La base de la placa coriónica forma el techo del espacio intervelloso. Consiste en dos capas de trofoblastos externamente y mesodermo fibroso de manera interna. La placa coriónica "definitiva" se forma entre 8 y 10 semanas cuando el mesénquima de la placa coriónica amniótica y primaria se fusiona. Esta formación se logra mediante la expansión del saco amniótico, que también rodea el tallo conectivo y el alantoides y se une a estas estructuras para formar el cordón umbilical (Kaufmann, 1992).

La interpretación de la estructura fina de la placenta proviene de estudios de microscopía electrónica de Wislocki y Dempsey (1955). Existen microvellosidades prominentes en la superficie sincitial que corresponden al llamado borde en cepillo descrito por la microscopía óptica. Las vacuolas y vesículas pinocitóticas asociadas están relacionadas con las funciones placentarias de absorción y secretoras. Las microvellosidades actúan para aumentar el área de la superficie en contacto directo con la sangre materna. Este contacto entre el trofoblasto y la sangre materna es la característica definitoria de una placenta hemocorial (figura 5-10).

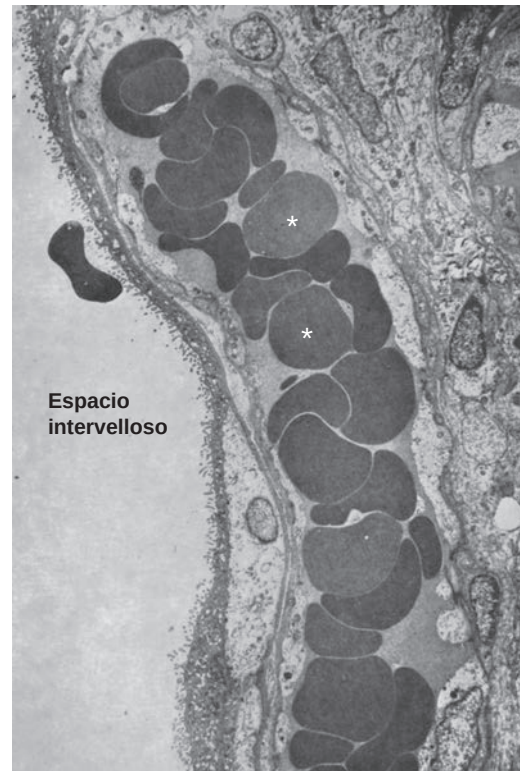


FIGURA 5-10 Micrografía electrónica del término vellosidades placentarias humanas. Una vellosidad capilar llena de glóbulos rojos fetales (*asteriscos*) se ve muy cerca del borde de las microvellosidades. (Reproducido con permiso de Boyd JD, Hamilton WJ. *The Human Placenta*. Cambridge: Heffer; 1970.)

PLACENTA Y CORION

■ Desarrollo del corion

Al principio del embarazo, las vellosidades se distribuyen en toda la periferia de la membrana coriónica (figura 5-11). A medida que el blastocisto con sus trofoblastos circundantes crece y se expande hacia la decidua, un polo mira hacia la cavidad endometrial. El polo opuesto formará la placenta. Aquí, las vellosidades coriónicas en contacto con la decidua basal proliferan para formar el *chorion frondosum* o corion frondoso. A medida que el crecimiento de los tejidos embrionarios y extraembrionarios continúa, el suministro de sangre al revestimiento del corion a la cavidad endometrial está restringido. Debido a esto, las vellosidades en contacto con la decidua capsular dejan de crecer y luego se degeneran. Esta porción del corion se convierte en la membrana fetal avascular que linda con la decidua parietal y se llama *corion laeve* o corion suave. Este corion suave está compuesto por citotrofoblastos y mesénquima mesodérmico fetal.

Hasta cerca del final del tercer mes, el corion suave está separado del amnios por la cavidad exocelómica. A partir de entonces, están en contacto íntimo para formar un amniocorion avascular. Estas dos estructuras son sitios importantes de transferencia molecular y actividad metabólica. Además, constituyen un importante brazo paracrino del sistema de comunicación materno-fetal.

■ Los reguladores de la invasión de trofoblasto

La implantación y la decidualización endometrial activan una población única de células inmunes maternas que se infiltran en el

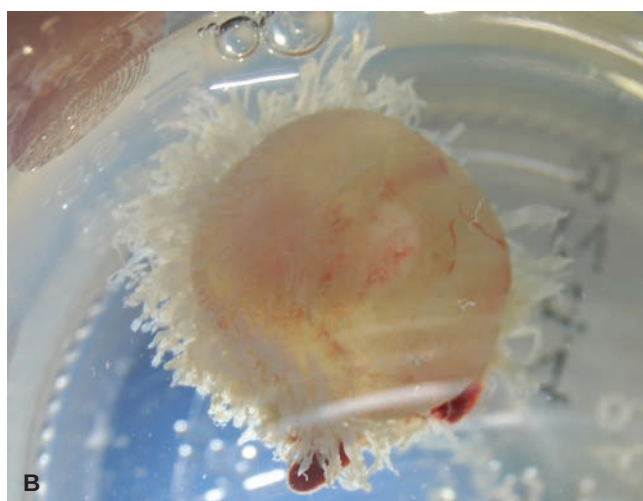
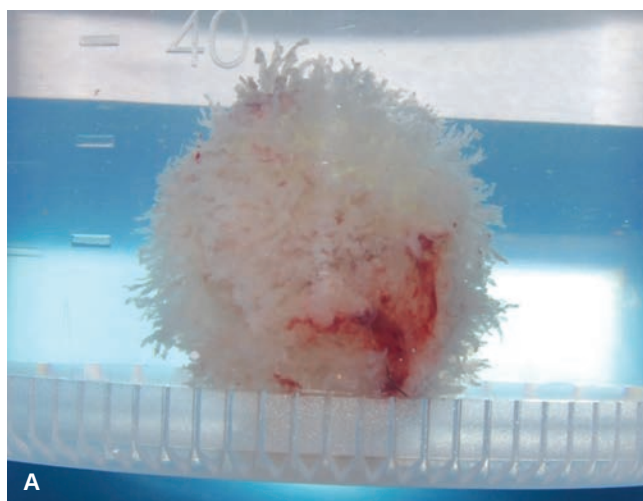


FIGURA 5-11 Muestras completas de aborto. **A.** Inicialmente, todo el saco coriónico está cubierto de vellosidades, y el embrión dentro no es visible. **B.** Con un crecimiento adicional, el estiramiento y la presión provocan una regresión parcial de las vellosidades. Las restantes forman la futura placenta, mientras que la porción suave es el corion.

útero y desempeñan funciones críticas en la invasión de trofoblasto, la angiogénesis, la remodelación de la arteria espiral y la tolerancia materna a los aloantígenos fetales. Las células decíduas asesinas naturales (dNK, *decidual natural killer*) constituyen el 70% de los leucocitos deciduales en el primer trimestre y se encuentran en contacto directo con los trofoblastos. A diferencia de las células asesinas naturales en la sangre periférica, éstas carecen de funciones citotóxicas. Producen citoquinas específicas y factores angiogénicos para regular la invasión de los trofoblastos fetales y la remodelación de la arteria espiral (Hanna, 2006). Éstas y otras propiedades únicas distinguen a las células dNK de las citolíticas naturales circulantes y de las asesinas naturales en el endometrio antes del embarazo (Fu, 2013; Winger, 2013). Las células dNK expresan tanto IL-8 como la proteína 10 interferón inducible, que se unen a receptores en células trofoblásticas invasivas para promover su invasión decidual hacia las arterias espirales. Las células dNK también producen factores proangiogénicos, que incluyen VEGF y el factor de crecimiento placentario (PIGF, *placental growth factor*), que promueven el crecimiento vascular en la decida.

Los trofoblastos también secretan quimiocinas específicas que aproximan a las células dNK a la interfaz materno-fetal. Por tanto, ambos tipos de células se atraen simultáneamente. Los macrófagos deciduales representan casi 20% de los leucocitos en el primer trimestre y provocan un fenotipo inmunomodulador M2 (Williams, 2009). Recuerdese, los macrófagos M1 son proinflamatorios y los M2 contrarrestan las respuestas proinflamatorias y promueven la reparación de los tejidos. Además de un papel en la angiogénesis y la remodelación de la arteria espiral, las células dNK promueven la fagocitosis de los restos celulares (Faas, 2017). Al mismo tiempo, con el papel crítico de las células y macrófagos dNK maternos, los subconjuntos de células T ayudan a la tolerancia hacia el feto alogénico. Las células T reguladoras (Tregs) son esenciales para promover la tolerancia inmune. Otros subconjuntos de células T se encuentran presentes, como Th1, Th2 y Th17, aunque sus funciones están estrechamente reguladas (Ruocco, 2014).

■ Invasión endometrial

Los trofoblastos extravelosos de la placenta del primer trimestre son altamente invasivos. Este proceso ocurre bajo condiciones de poco oxígeno, y los factores reguladores que se inducen bajo condiciones hipóxicas son contributivos (Soares, 2012). Los trofoblastos invasivos secretan numerosas enzimas proteolíticas que digieren la matriz extracelular y activan las proteinasas ya presentes en la decida. Los trofoblastos producen un activador de plasminógeno de tipo uroquinasa, que convierte el plasminógeno en la serina proteasa de acción general, la plasmina. Esto, a su vez, degrada las proteínas de la matriz y activa las MMP. Un miembro de la familia MMP, la MMP-9, parece ser crítica. El momento y el alcance de la invasión de trofoblasto está regulado por una interacción equilibrada entre factores pro y antiinvasivos.

La capacidad relativa de invadir el tejido materno al principio del embarazo en comparación con la invasividad limitada al final de éste está controlada por factores trofoblásticos y deciduales autocrinos y paracrinos. Los trofoblastos secretan un factor de crecimiento tipo insulina II que promueve la invasión a la decida. Las células deciduales secretan proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 4, que bloquea este ciclo autocrino.

Los bajos niveles de estradiol en el primer trimestre son críticos para la invasión del trofoblasto y la remodelación de las arterias espirales. Los estudios en animales sugieren que el aumento en los niveles de estradiol en el segundo trimestre suprime y limita la remodelación del vaso reduciendo la expresión trofoblástica de VEGF y receptores específicos de integrina (Bonagura, 2012). Concretamente, los trofoblastos extravelosos expresan receptores del integrina que reconocen las proteínas de matriz extracelular colágeno IV, laminina y fibronectina. La unión de estas proteínas de matriz a los receptores de integrina inicia señales para promover la migración y diferenciación de las células del trofoblasto. Sin embargo, a medida que avanza el embarazo, los niveles de estradiol ascienden bajo regulación del VEGF y la expresión de los receptores de integrina. Esto reprime y controla la extensión de la transformación del vaso uterino.

■ Invasión de la arteria espiral

Una de las características más destacables del desarrollo placentario humano es la modificación extensa de la vasculatura materna por las células del trofoblasto, que son por definición de origen fetal. Estos eventos ocurren en la primera mitad del embarazo y se consideran en detalle debido a su importancia para el flujo sanguíneo uteroplacentario. También son esenciales para algunas afecciones patológicas como la preeclampsia, la restricción del crecimiento fetal y el nacimiento prematuro. Las modificaciones de la arteria espiral se llevan a cabo por dos poblaciones de trofoblastos

extravellosos, trofoblastos endovasculares, que penetran en la luz de la arteria espiral y trofoblastos intersticiales que rodean las arterias (véase figura 5-8).

El trofoblasto constituye la porción más importante de la plataforma placentaria. Penetra la decidua y el miometrio adyacente y se agrega alrededor de las arterias espirales. Aunque menos definida, sus funciones pueden incluir la preparación venosa para la invasión de trofoblasto endovascular.

El trofoblasto intravascular primero entra en la luz de las arterias espirales y de forma inicial forma tapones celulares. Ellos luego destruyen el endotelio vascular a través de un mecanismo de apoptosis, e invaden y modifican la capa media vascular. Entonces, un material fibrinoide reemplaza el músculo liso y el tejido conjuntivo de la capa media vascular. Las arterias espirales luego regeneran el endotelio. La invasión endovascular de los trofoblastos puede extenderse varios centímetros a lo largo de la luz del vaso y deben migrar en contra del flujo arterial. Como nota, la invasión por trofoblasto envuelve sólo la arteria espiral decidual y no las venas deciduales.

El desarrollo de los vasos uteroplacentarios avanza en dos sentidos o fases (Ramsey, 1980). La primera ocurre antes de las 12 semanas posteriores a la fecundación, y las arterias espirales son

invadidas y modificadas hasta el borde entre la decidua y el miometrio. La segunda etapa, entre las 12 y 16 semanas, supone varias invasiones de los segmentos intramiometriales de las arterias espirales. Remodelando convierte la luz estrecha, las arterias musculares espirales, en vasos uteroplacentarios dilatados de baja resistencia. Los mecanismos moleculares de estos cruciales eventos, su regulación por las citoquinas, las vías de señalización, y su significado en la patogénesis de la preeclampsia y el restringido desarrollo fetal puede ser consultado por varios autores (Pereira de Sousa, 2017; Xie, 2016; Zhang, 2016).

Aproximadamente 1 mes después de la concepción, el flujo sanguíneo materno entra en el espacio intervelloso y explota como una fuente desde las arterias espirales. El flujo es impulsado fuera de los vasos maternos y es dispersado por encima del sincitiotrofoblasto al que irriga directamente.

■ Ramificación de vellosidades

Aunque ciertas vellosidades del corion frondoso se extienden desde la placa coriónica hasta la decidua a fin de servir como vellosidades de anclaje, la mayoría de éstas arborizan y terminan libremente dentro del espacio intervelloso. A medida que avanza la gestación,

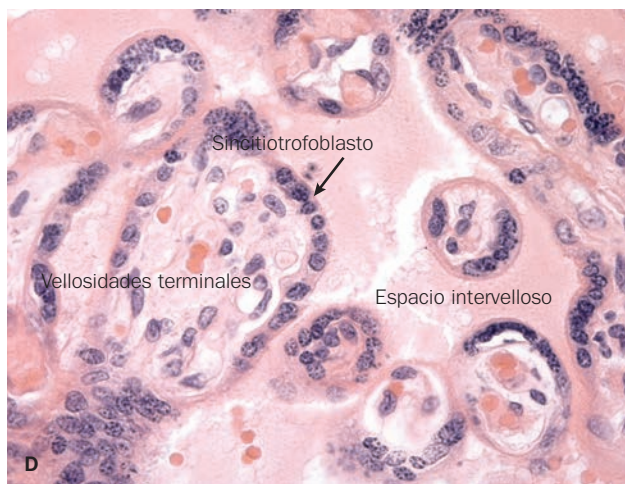
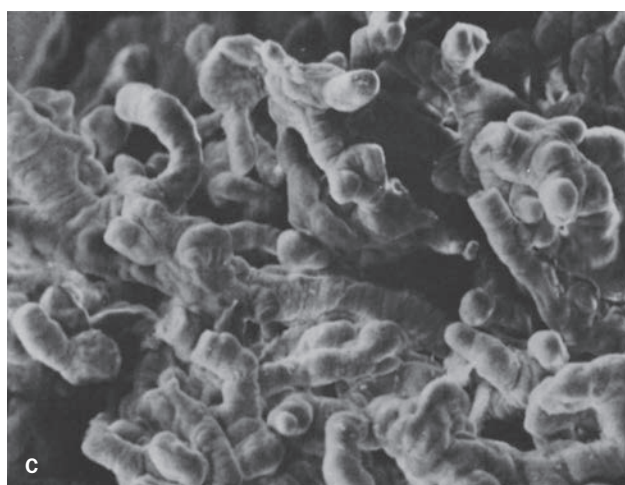


FIGURA 5-12 Microfotografías electrónicas (A, C) y fotomicrografías (B, D) de placentas humanas tempranas y tardías. A y B. Se observa una ramificación limitada de vellosidades en esta placenta temprana. C y D. Con la maduración de la placenta, se advierte un aumento de la arborización vellosa, y los capilares vellosos se encuentran más cerca de la superficie de cada vellosidad. (Fotomicrografías usadas con permiso del Dr. Kurt Benirschke. Microfotografías electrónicas reproducidas con permiso de Rey BF, Menton DN. Scanning electron microscopy of human placental villi from early and late in gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:824.)

las vellosidades del tallo temprano, cortas y gruesas se ramifican para formar subdivisiones cada vez más finas y un mayor número de vellosidades cada vez más pequeñas (figura 5-12). Cada una de ellas, del tronco o tallo principal y sus ramificaciones, constituyen un lóbulo placentario o cotiledón. Cada lóbulo se irriga con una sola arteria coriónica. Y cada lóbulo tiene una sola vena, de modo que los mismos constituyen las unidades funcionales de la arquitectura placentaria.

■ Crecimiento y maduración placentaria

En el primer trimestre, el crecimiento de la placenta es más rápido que el del feto. Pero alrededor de las 17 semanas de gestación, los pesos placentarios y fetales son aproximadamente iguales. A término, el peso placentario es próximo a un sexto del peso fetal.

La placenta madura y sus formas variantes se discuten en detalle en el capítulo 6 (p. 112). Brevemente, visto desde la superficie materna, el número de áreas convexas un poco elevadas, llamadas lóbulos, varía de 10 a 38. Los lóbulos están separados de forma incompleta por surcos de profundidad variable que se superponen a tabiques placentarios, los cuales surgen como proyecciones ascendentes de la decidua. El número total de lóbulos placentarios sigue siendo el mismo durante toda la gestación, y los lóbulos individuales continúan creciendo, aunque menos activamente en las semanas finales (Crawford, 1959). Aunque estos, enormemente visibles, son por lo regular referidos como cotiledones, esto no es exacto. Usado de manera adecuada, los lóbulos o cotiledones son unidades funcionales provistas por cada una de las vellosidades del tronco principal.

Como las vellosidades continúan bifurcándose y las ramificaciones terminales se convierten en más pequeñas y numerosas, el volumen y la importancia de los citotrofoblastos disminuye. A medida que el sincitio se reduce, los vasos fetales se vuelven más prominentes y se ubican más cerca a la superficie (véase figura 5-10). El estroma velloso también muestra cambios a medida que la gestación progresa. Al principio del embarazo, las células de ramificación del tejido conjuntivo son separadas por una abundante matriz intracelular suelta. Más tarde, el estroma velloso se vuelve más denso, y las células son más altas y estrechamente compactadas.

Otro cambio en el estroma involucra la infiltración de células de Hofbauer, que son macrófagos fetales. Estos son casi redondos con núcleos vesiculares, a menudo excéntricos y citoplasma muy granular o vacuolado. Crecen en número y estado de maduración durante el embarazo y parecen ser importantes mediadores de protección en la interfaz materno-fetal (Johnson, 2012). Estos macrófagos son fagocíticos, tienen un fenotipo inmunosupresor, pueden producir diversas citoquinas y son capaces de regular paracrinamente las funciones trofoblásticas (Cervar, 1999; Reyes, 2017). Como se analiza con más detalle en el capítulo 64 (p. 1219), estudios recientes sugieren que el virus del Zika puede infectar las células de Hofbauer permitiendo la transmisión fetal (Simoni, 2017).

Algunos de los cambios histológicos que acompañan al crecimiento y la maduración de la placenta mejoran el transporte y el intercambio para cumplir con los requisitos metabólicos del feto. Entre estos cambios se encuentran un sinciotrofoblasto más delgado, un número de citotrofoblastos reducido de manera muy significativa, estroma disminuido y un mayor número de capilares con una estrecha aproximación a la superficie sincitial. A las 16 semanas de gestación, se pierde la continuidad aparente de los citotrofoblastos. A término, las vellosidades se pueden reducir focalmente a una capa delgada de sincitio que cubre el tejido conjuntivo velloso mínimo en el cual los capilares fetales de paredes delgadas colindan con el trofoblasto y dominan las vellosidades.

Hay algunos cambios en la arquitectura placentaria que pueden causar una disminución en la eficiencia del intercambio del mismo si son sustantivos. Estos incluyen engrosamiento de la lá-

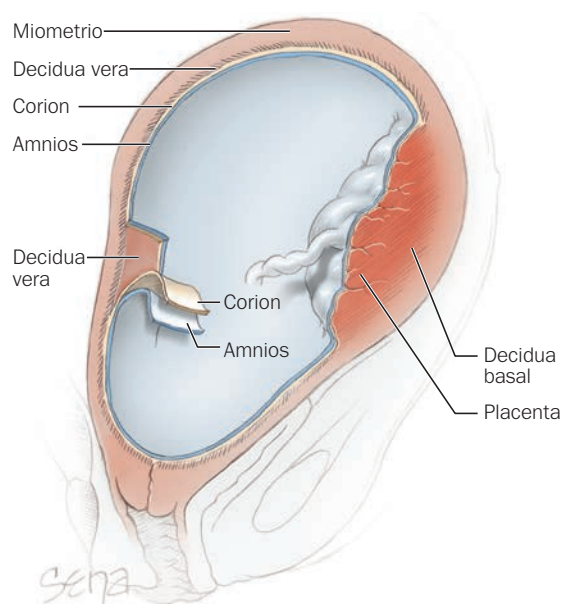


FIGURA 5-13 Útero que muestra una placenta normal y sus membranas *in situ*.

mina basal de trofoblasto o capilares, obliteración de ciertos vasos fetales, mayor estroma velloso y deposición de fibrina en la superficie vellosa.

■ Circulación placentaria

Debido a que la placenta es funcionalmente una aproximación íntima del lecho capilar fetal a la sangre materna, su anatomía macroscópica se refiere en lo principal a las relaciones vasculares. La superficie fetal está cubierta por el amnios transparente, por debajo del cual corren los vasos coriónicos. Una sección a través de la placenta incluye amnios, corion, vellosidades coriónicas y espacio intervelloso, placa decidua (basal) y miometrio (figuras 5-13 y 5-14).

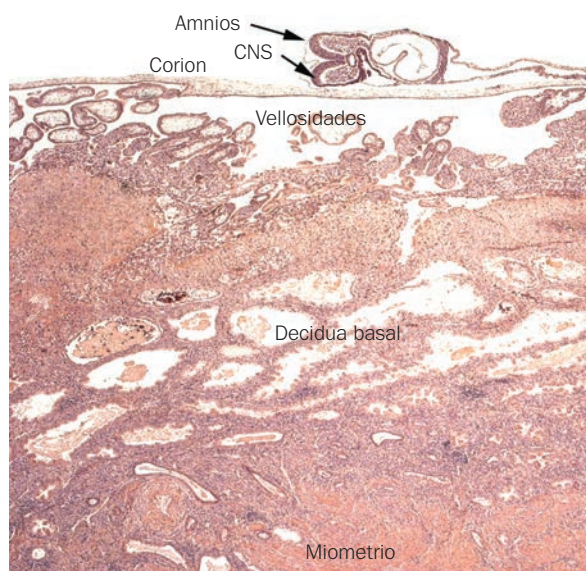


FIGURA 5-14 Fotomicrografía del blastocisto implantado temprano. Los trofoblastos se ven invadiendo la decidua basal. CNS (central nervous system): sistema nervioso central. (Utilizado con permiso del Dr. Kurt Benirschke.)

Circulación fetal

La sangre fetal de tipo venoso desoxigenada fluye a la placenta a través de las dos arterias umbilicales. A medida que el cordón se une a la placenta, estos vasos umbilicales se ramifican de manera repetida debajo del amnios a medida que atraviesan la placa coriónica. La ramificación continúa dentro de las vellosidades para finalmente formar redes capilares en las ramas vellosas terminales. La sangre con un contenido de oxígeno significativamente mayor regresa de la placenta a través de una única vena umbilical al feto.

Las ramas de los vasos umbilicales que atraviesan la superficie fetal de la placenta en la placa coriónica se llaman superficie placentaria o vasos coriónicos. Estos vasos responden a sustancias vasoactivas, pero desde el punto de vista anatómico, morfológico, histológico y funcional, son únicos. Las arterias coriónicas siempre cruzan las venas coriónicas. Los vasos son más fácilmente reconocidos por esta relación interesante, pero son difíciles de distinguir por criterios histológicos.

Las arterias troncales son ramas perforantes de las arterias superficiales que pasan a través de la placa coriónica. Cada arteria troncal suministra una vellosidad del tallo principal y, por tanto, un cotiledón. A medida que la arteria penetra en la placa coriónica, su pared pierde músculo liso, y su calibre aumenta. La pérdida de músculo continúa a medida que las arterias y venas troncales se ramifican en sus ramos más pequeños.

Antes de las 10 semanas de gestación, no hay un patrón de flujo diastólico final dentro de la arteria umbilical al final del ciclo cardíaco fetal (Fisk, 1988; Loquet, 1988). Sin embargo, después de 10 semanas, aparece un flujo diastólico final que se mantiene durante el embarazo normal. Clínicamente, estos patrones de flujo se estudian con ecografía Doppler para evaluar el bienestar fetal (capítulo 10, p. 213).

Circulación materna

Los mecanismos del flujo sanguíneo de la placenta deben permitir que la sangre salga de la circulación materna; fluir a un espacio amorfo revestido por sincitiotrofoblasto, en lugar de endotelio; y regresar a través de las venas maternas sin producir derivaciones arteriovenosas que evitarían que la sangre materna permanezca en contacto con las vellosidades el tiempo suficiente para un intercambio adecuado. Para esto, la sangre materna ingresa a través de la placa basal y es impulsada hacia arriba en dirección a la placa coriónica por presión arterial antes de dispersarse lateralmente (figura 5-15). Después de bañar la superficie microvellositaria externa de las vellosidades coriónicas, la sangre materna drena a través de los orificios venosos en la placa basal y entra en las venas uterinas. Por tanto, la sangre materna atraviesa la placenta al azar sin canales preformados. La invasión de trofoblastos previamente descrita de las arterias espirales crea vasos de baja resistencia que pueden acomodar el aumento masivo de la perfusión

uterina durante la gestación. En general, las arterias espirales son perpendiculares a la pared uterina, pero las venas son paralelas a la misma. Esta disposición ayuda al cierre de las venas durante una contracción uterina y evita la salida de la sangre materna del espacio intervelloso. El número de aberturas arteriales en el espacio intervelloso se reduce de manera gradual por la invasión citotrofoblástica. Hay alrededor de 120 entradas arteriales espirales en el espacio intervelloso a término (Brosens, 1963). Estos descargan sangre en chorros que bañan las vellosidades adyacentes (Borell, 1958). Después de la semana 30, un plexo venoso prominente se encuentra entre la decidua basal y el miometrio y ayuda a desarrollar el plano de corte necesario para la separación de la placenta después del parto.

Tanto el flujo de entrada como el de salida se reducen durante las contracciones uterinas. Bleker y asociados (1975) utilizaron la ecografía en serie durante el trabajo de parto normal y encontraron que la longitud, el grosor y el área de la superficie de la placenta crecieron durante las contracciones. Lo atribuyeron a la distensión del espacio intervelloso por el deterioro del flujo venoso en comparación con el flujo arterial. Por tanto, durante las contracciones, está disponible un volumen de sangre algo mayor para el intercambio aunque la velocidad de flujo disminuya. De manera similar, la velocimetría Doppler ha demostrado que la velocidad de flujo diastólico en las arterias espirales se ve disminuida durante las contracciones uterinas. Por consiguiente, los factores principales que regulan el flujo sanguíneo espacial intervelloso son la presión arterial, la presión intrauterina, el patrón de contracción uterina y los factores que actúan de manera específica en las paredes arteriales.

Roturas en la “barrera” placentaria

La placenta no mantiene la integridad absoluta de las circulaciones fetal y materna. Hay numerosos ejemplos de las células de

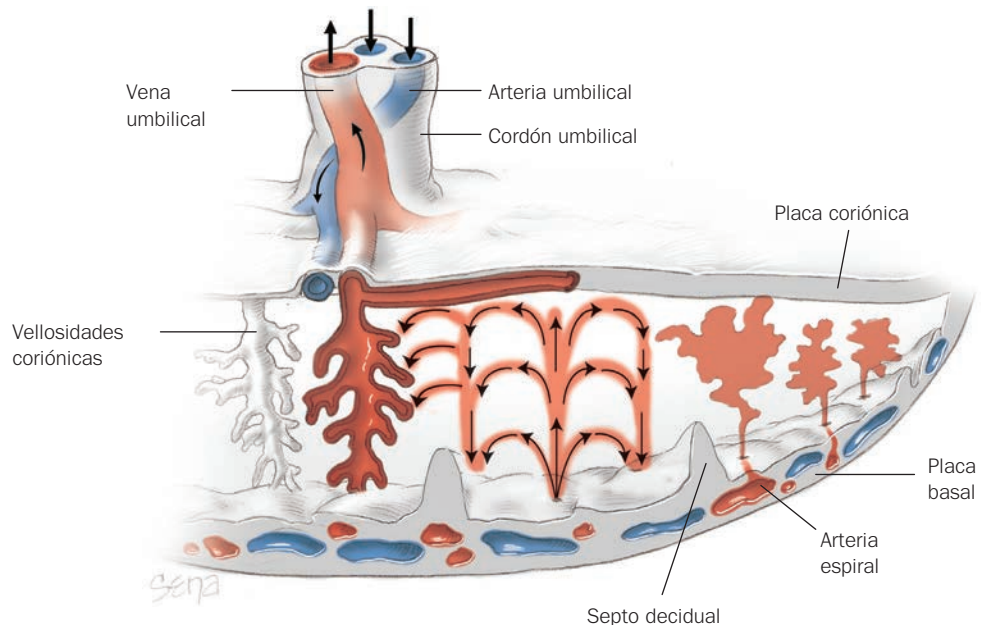


FIGURA 5-15 Dibujo esquemático de una sección completa a través de una placenta a término. La sangre materna fluye hacia los espacios intervelloso en chorros en forma de embudo. Los intercambios ocurren con sangre fetal a medida que la sangre materna fluye alrededor de las vellosidades. La inyección de sangre arterial empuja la sangre venosa hacia las venas endometriales, que están diseminadas por toda la superficie de la decidua basal. Téngase en cuenta también que las arterias umbilicales llevan sangre fetal desoxigenada a la placenta y que la vena umbilical transporta sangre oxigenada al feto. Los lóbulos placentarios están separados unos de otros por septos placentarios (deciduales).

tráfico entre la madre y el feto en ambas direcciones. Esta situación se ejemplifica mejor desde el punto de vista clínico mediante la aloinmunización con antígeno D de eritrocitos (capítulo 15, p. 301). La mezcla de sangre materna y fetal es quizás pequeña en la mayoría de los casos aunque rara vez la sangre fetal pasa a la circulación materna.

Las células fetales también pueden injertarse en la madre durante el embarazo e identificarse décadas después. Los linfocitos fetales, las células madre mesenquimales CD34+ y las células formadoras de colonias endoteliales residen en la sangre materna, la médula ósea o los vasos uterinos (Nguyen, 2006; Piper, 2007; Sipos, 2013). Conocido como *microquimerismo*, tales células madre residuales se han visto implicadas en la relación desigual entre hombres y mujeres de los trastornos autoinmunes (Greer, 2011; Stevens, 2006). Como se discute en el capítulo 59 (p. 1139), están asociados con la patogénesis de la tiroiditis linfocítica, la esclerodermia y el lupus eritematoso sistémico.

■ Interfaz materno-fetal

La supervivencia del injerto semialogénico fetal requiere interacciones complejas entre los trofoblastos fetales y las células inmunitarias deciduales maternas. La interfaz feto-materna no es desde el punto de vista inmunológico inerte. Más bien, es un centro activo de interacciones que permite la implantación y el desarrollo placentario apropiado y asegura la inmunotolerancia del feto. A pesar de esto, se debe mantener un sistema inmune funcional para proteger a la madre.

Inmunogenicidad de los trofoblastos

Las células trofoblásticas son las únicas células derivadas del feto en contacto directo con los tejidos y la sangre de la madre. El sincitiotrofoblasto fetal sintetiza y secreta numerosos factores que regulan la respuesta inmune de las células de la madre tanto en el sitio de implantación como sistémicamente.

Los antígenos leucocitarios humanos (HLA, *human leukocyte antigens*) son el análogo humano del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) (Hunt, 1992). Hay 17 genes HLA de clase I, incluidos tres genes clásicos, HLA-A, -B y -C, que codifican los principales antígenos de trasplante de clase I (clase Ia). Otros tres genes de clase I, denominados HLA-E, -F y -G, codifican antígenos HLA de clase Ib. Los antígenos MHC clases I y II están ausentes de los trofoblastos vellosos, que parecen ser inmunológicamente inertes en todas las etapas gestacionales (Weetman, 1999). Los citotrofoblastos extravellosos invasivos expresan moléculas MHC de clase I. Por tanto, la capacidad de estas células para eludir el rechazo de trasplantes es el objetivo de un considerable número de estudios.

Moffett-King (2002) explicó que la implantación normal depende de la invasión trofoblástica controlada de la decidua materna y las arterias espirales. Dicha invasión debe avanzar lo suficiente como para permitir el crecimiento y desarrollo normal del feto, pero un mecanismo debe regular la profundidad de la invasión. Ella sugiere que las células dNK, combinadas con la expresión única de tres genes HLA de clase I específicos en citotrofoblastos extravellosos, actúan en concierto para permitir y posteriormente limitar la invasión de trofoblasto.

Los antígenos de clase I en citotrofoblastos extravellosos se explican por la expresión de HLA-C clásica y moléculas de clase Ib no clásica de HLA-E y HLA-G. El antígeno HLA-G se expresa sólo en humanos, con expresión restringida a citotrofoblastos extravellosos contiguos a tejidos maternos. Los embriones utilizados para la fertilización *in vitro* no se implantan si no expresan una isoforma HLA-G soluble (Fuzzi, 2002). Por tanto, HLA-G

puede ser inmunológicamente permisivo del desajuste del antígeno materno-fetal (LeBouteiller, 1999). El HLA-G tiene un papel propuesto para proteger los trofoblastos extravellosos del rechazo inmunitario mediante la modulación de las funciones de dNK (Apps, 2011; Rajagopalan, 2012). Por último, Goldman-Wohl y asociados (2000) han proporcionado evidencia de expresión anormal de HLA-G en trofoblastos extravellosos de mujeres con preeclampsia.

Células inmunes deciduales

Las células asesinas naturales son la población predominante de leucocitos presentes en la capa media del endometrio y en la decidua a lo largo del primer trimestre (Johnson, 1999). Al término, sin embargo, relativamente pocas células dNK están presentes en la decidua. En el primer trimestre de la decidua, las células dNK se encuentran cerca de trofoblastos extravellosos, y allí supuestamente sirven para regular la invasión. Estas dNK tienen un fenotipo distinto caracterizado por una alta densidad superficial de CD56 o moléculas de adhesión de células neurales (Manaster, 2008; Moffett-King, 2002). Su infiltración se ve incrementada por la progesterona y por la producción de células estromales de IL-15 y prolactina decidual (Dunn, 2002; Gubbay, 2002). Aunque las células dNK tienen la capacidad de citotoxicidad, no son citotóxicas para las células trofoblásticas fetales. Su potencial en este sentido se previene mediante señales moleculares de macrófagos deciduales. Además, la expresión de moléculas HLA específicas protege contra la muerte de dNK. Además, las células dNK funcionan para restringir la invasividad del trofoblasto al proteger a la madre.

Analizando otros tipos celulares, los *macrófagos deciduales* son distintos de los macrófagos M1 proinflamatorios o M2 antiinflamatorios. Los macrófagos deciduales expresan el receptor del complemento CD11c en niveles altos o bajos: CD11c^{HI} y CD11c^{LO}. Estas células funcionan para regular respuestas de células T adaptativas; controlar la diferenciación, activación y citotoxicidad de dNK; y producir citoquinas antiinflamatorias tales como IL-10 para asegurar la tolerancia fetal y la inhibición de las respuestas inmunes dañinas.

Las *células dendríticas* son aquellas que presentan antígenos a las células T. Desempeñan un papel importante en el desarrollo de un endometrio receptivo para la implantación.

Las *células T maternas*, como parte de la respuesta inmune adaptativa, aumentan en número y función después del encuentro con un antígeno específico. Estas células conservan posteriormente la capacidad de responder de manera muy rápida en un encuentro posterior con el mismo antígeno. Poblaciones específicas de células Treg persisten y pueden proteger contra respuestas inmunes aberrantes. Durante el embarazo, hay una expansión sistémica de las poblaciones de células Treg maternas. Estas células son células FOXP3+ con especificidad fetal definida. Son inmunosupresores y juegan un papel en la tolerancia fetal

AMNIOS

A término, el amnios es una membrana resistente y tenaz pero flexible. Esta membrana fetal avascular más interna es contigua al fluido amniótico y juega un papel de increíble importancia en el embarazo humano. El amnios proporciona casi toda la resistencia a la tracción de las membranas fetales. En consecuencia, su resistencia a la ruptura es de vital importancia para el éxito del embarazo. De hecho, la rotura prematura de membranas fetales es una de las principales causas de parto prematuro (capítulo 42, p. 819).

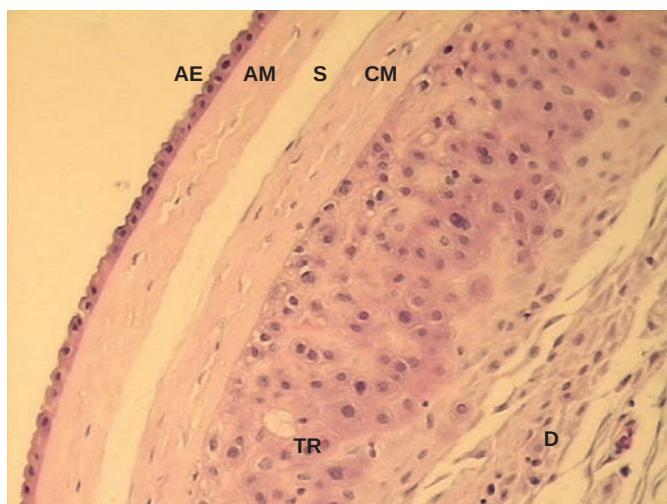


FIGURA 5-16 Fotomicrografía de membranas fetales. De izquierda a derecha: AE (*amnion epithelium*): epitelio amniótico; AM (*amnion mesenchyme*): mesénquima amniótica; S (*zona spongiosa*): zona esponjosa; CM (*chorionic mesenchyme*): mesénquima coriónica; TR (*trophoblast*): trofoblasto; D (*decidua*): decidua. (Utilizado con permiso de la Dra. Judith R. Head.)

Bourne (1962) describió cinco capas separadas de amnios. La superficie interna, que está bañada por líquido amniótico, es una capa única e ininterrumpida de epitelio cuboidal (figura 5-16). Este epitelio está unido firmemente a una membrana basal distinta que está conectada a una capa compacta acelular compuesta en lo principal de colágenos intersticiales. En el lado externo de la capa compacta, hay una fila de células mesenquimatosas tipo fibroblasto, que están dispersadas de forma amplia al término del embarazo. También hay algunos macrófagos fetales en el amnios. La capa de amnios más externa es la zona esponjosa relativamente acelular, que es contigua a la segunda membrana fetal, el corion suave. El amnios humano carece de células del músculo liso, nervios, vasos linfáticos y, sobre todo, vasos sanguíneos.

■ Desarrollo de amnios

A principios de la implantación, se desarrolla un espacio entre la masa de células embrionarias y las células trofoblásticas adyacentes (véase figura 5-9). Las células pequeñas que revisten esta superficie interna del trofoblasto han sido denominadas células amniogénicas, precursoras del epitelio amniótico. El amnios es identificable por primera vez en el séptimo u octavo día del desarrollo del embrión. En su inicio es una vesícula diminuta, que luego se desarrolla en un pequeño saco que cubre la superficie dorsal del embrión. A medida que el amnios se agranda, gradualmente engulle al embrión en crecimiento, que se interna en su cavidad (Benirschke, 2012).

La distensión del saco amniótico la pone en contacto con la superficie interior del corion suave. La aposición del corion suave y el amnios cerca del final del primer trimestre provoca una obliteración del celoma extraembrionario. El amnios y el corion suave, aunque están ligeramente adheridos, nunca están íntimamente conectados y se pueden separar con facilidad. El amnios placentario cubre la superficie de la placenta y, por consiguiente, está en contacto con la superficie adventicia de los vasos coriónicos. El amnios umbilical cubre el cordón umbilical. Con las placentas

biamnióticas-monocoriales, no hay tejido intermedio entre los amnios fusionados. En la porción conjunta de membranas de las placentas dobles bicornal-biamnióticas, los amnios están separados por el corion suave fusionado.

El fluido amniótico llena este saco amniótico. Hasta casi las 34 semanas de gestación, el líquido normalmente claro aumenta de volumen a medida que progresa el embarazo. Luego de esto, el volumen disminuye. A término, el líquido amniótico tiene un promedio de 1 000 mL, aunque esto puede variar con amplitud en condiciones estándar y en especial anormales. El origen, la composición, la circulación y la función del líquido amniótico se analizan con más detalle en el capítulo 11 (p. 225).

■ Histogénesis de células amnióticas

Las células epiteliales del amnios se derivan del ectodermo fetal del disco embrionario. No surgen por la deslaminación de los trofoblastos. Esta es una consideración importante tanto desde el punto de vista embriológico como funcional. Por ejemplo, la expresión del gen HLA clase I en el amnios es más similar a la de las células embrionarias que a la de los trofoblastos.

La capa de células mesenquimatosas similar a fibroblastos del amnios se deriva quizás del mesodermo embrionario. Al principio de la embriogénesis humana, las células mesenquimatosas amnióticas se encuentran inmediatamente adyacentes a la superficie basal del epitelio del amnios. En este momento, la superficie del mismo es una capa de dos células con cantidades casi iguales de células epiteliales y mesenquimatosas. De manera simultánea con el crecimiento y el desarrollo, los colágenos intersticiales se depositan entre estas dos capas celulares. Esto marca la formación de la capa compacta de amnios, que separa las dos capas de células de amnios.

A medida que el saco amniótico se expande, la compacidad de las células mesenquimales se reduce de manera progresiva y se distribuyen de forma dispersa. Temprano en el embarazo, el epitelio amniótico se replica a un ritmo apreciablemente más rápido que las células mesenquimatosas. A término, estas células forman un epitelio continuo ininterrumpido en la superficie amniótica del feto. Por el contrario, las células mesenquimatosas están ampliamente dispersas, estando conectadas por una fina red reticular de matriz extracelular con la apariencia de fibrillas largas y delgadas.

Células epiteliales amnióticas

La superficie apical del epitelio amniótico está repleta de microvellosidades altamente desarrolladas. Esta estructura refleja su función como un sitio principal de transferencia entre el fluido amniótico y el amnios. Este epitelio es metabólicamente activo y sus células sintetizan el inhibidor tisular de MMP-1, prostaglandina E_2 (PGE_2 , *prostaglandin E₂*) y fibronectina fetal (fFN, *fetal fibronectin*) (Rowe, 1997). Aunque los epitelios producen fFN, estudios recientes sugieren que la fibronectina funciona en las células mesenquimatosas subyacentes. Aquí, la fFN promueve la síntesis de MMP que degradan el colágeno que da fuerza y mejoran la síntesis de prostaglandinas para provocar contracciones uterinas (Mogami, 2013). Esta vía está regulada positivamente en la ruptura prematura de membranas inducida por la trombina o la infección inductora de liberación de fFN (Chigusa, 2016; Mogami, 2014).

Las células epiteliales pueden responder a señales derivadas del feto o de la madre, y son receptivos a diversos moduladores endocrinos o paracrin. Los ejemplos incluyen oxitocina y vasopresina, que aumentan la producción de PGE_2 *in vitro* (Moore, 1988). También pueden producir citoquinas como la IL-8 durante el inicio del trabajo de parto (Elliott, 2001).

El epitelio amniótico también sintetiza péptidos vasoactivos, que incluyen la endotelina y la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (Economos, 1992; Germain, 1992). El tejido produce péptido natriurético cerebral (BNP, *brain natriuretic peptide*) y hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*), que son péptidos que invocan la relajación del músculo liso (Riley, 1991; Warren, 1995). La producción de BNP está regulada positivamente por el estiramiento mecánico en las membranas fetales y se propone que funcione en la quietud uterina. El factor de crecimiento epidérmico, un regulador negativo del BNP, se regula positivamente en las membranas a término y conduce a una disminución de la inactividad uterina regulada por BNP (Carvajal, 2013). Parece razonable que los péptidos vasoactivos producidos en amnios tengan acceso a la superficie adventicia de los vasos coriónicos. Por tanto, el amnios puede estar involucrado en la modulación del tono del vaso coriónico y el flujo sanguíneo. Los péptidos vasoactivos derivados de amnios funcionan en tejidos maternos y fetales en diversos procesos fisiológicos. Después de su secreción, estos agentes bioactivos entran en el líquido amniótico y, por consiguiente, están disponibles para el feto al tragarlos e inhalarlos.

Células mesenquimales de amnios

Las células mesenquimales de la capa de fibroblastos amnióticos son responsables de otras funciones principales. La síntesis de colágenos intersticiales que componen la capa compacta del amnios —la principal fuente de su resistencia a la tracción— tiene lugar en las células mesenquimales (Casey, 1996). Al término del embarazo la generación de cortisol por 11 β hidroxisteroide deshidrogenasa puede contribuir a la ruptura de la membrana a través de la reducción de la cantidad de colágeno (Mi, 2017). Las células mesenquimales también sintetizan citoquinas que incluyen IL-6, IL-8 y MCP-1. La síntesis de citoquinas aumenta en respuesta a toxinas bacterianas e IL-1. Esta capacidad funcional de las células amnióticas mesenquimatosas es una consideración importante en el estudio del líquido amniótico de la acumulación de mediadores inflamatorios asociada al trabajo de parto (García-Velasco, 1999). Finalmente, las células mesenquimatosas pueden ser una fuente mayor de PGE₂ que las células epiteliales, especialmente en el caso de ruptura prematura de la membrana (Mogami, 2013; Whittle, 2000).

■ Resistencia a la tracción

Durante las pruebas de resistencia a la tracción, la decidua y luego la capa del corion cedían mucho antes de que se rompiera el amnios. De hecho, las membranas son elásticas y pueden expandirse al doble de tamaño normal durante el embarazo (Benirschke, 2012). La resistencia a la tracción del amnios reside casi exclusivamente en la capa compacta, que está compuesta de colágenos intersticiales reticulados I y III y cantidades menores de colágenos V y VI.

Los colágenos son las macromoléculas primarias de la mayoría de los tejidos conjuntivos. El colágeno I es el principal colágeno intersticial en los tejidos caracterizados por una gran resistencia a la tracción, como el hueso y el tendón. En otros tejidos, se cree que el colágeno III contribuye a la integridad del tejido y proporciona tanto la extensibilidad del tejido como la resistencia a la tracción. Por ejemplo, la proporción de colágeno III a colágeno I en las paredes de varios tejidos altamente extensibles —saco amniótico, vasos sanguíneos, vejiga urinaria, conductos biliares, intestino y útero grávido— es mayor que en los tejidos no elásticos (Jeffrey, 1991).

La resistencia a la tensión del amnios está regulada en parte por el ensamblaje de colágeno fibrilar. Este proceso está influen-

ciado por la interacción de fibrillas con proteoglicanos como la decorina y el biglicano (capítulo 21, p. 409). Se informa que la reducción de estos proteoglicanos altera la función de la membrana fetal (Horgan, 2014; Wu, 2014). Estas membranas, que recubren el cuello uterino, tienen un cambio regional en la expresión genética y la activación de linfocitos que activan una cascada inflamatoria (Marcellino, 2017). Este cambio puede contribuir a la remodelación tisular y la pérdida de resistencia a la tracción en el amnios (Moore, 2009).

■ Funciones metabólicas

El amnios es metabólicamente activo, participa en el transporte de solutos y agua para la homeostasis del fluido amniótico y produce una impresionante variedad de compuestos bioactivos. El amnios responde de manera aguda y crónica al estiramiento mecánico, lo que altera la expresión del gen amniótico (Carvajal, 2013; Nemeeth, 2000). Esto, a su vez, puede desencadenar respuestas autocrinas y paracrinas que incluyen la producción de MMP, IL-8 y colagenasa (Bryant-Greenwood, 1998; Mogami, 2013). Tales factores pueden modular los cambios en las propiedades de la membrana durante el parto.

CORDÓN UMBILICAL

El saco vitelino y la vesícula umbilical en los que se desarrolla son notorios al principio del embarazo. Al principio, el embrión es un disco aplanado interpuesto entre el amnios y el saco vitelino (véase figura 5-9). Su superficie dorsal crece más rápido que la superficie ventral, en asociación con el alargamiento de su tubo neural. De esta forma, el embrión protruye en el interior del saco amniótico, y la parte dorsal del saco vitelino se incorpora al cuerpo del embrión para formar el intestino. La alantoides se proyecta hacia la base del tallo del cuerpo desde la pared caudal del saco vitelino y, posteriormente, desde la pared anterior del intestino posterior.

A medida que avanza el embarazo, el saco vitelino se vuelve más pequeño y su pedículo relativamente más largo. A mediados del tercer mes, el amnios en expansión borra el celoma extraembrionario, se fusiona con el corion leve y cubre el abultado disco placentario y la superficie lateral del tallo del cuerpo. Este último se llama cordón umbilical o funis. Una descripción más detallada de este cordón y posibles anomalías se encuentra en el capítulo 6 (p. 117).

El cordón a término normalmente tiene dos arterias y una vena (figura 5-17). La vena umbilical derecha por lo general desaparece temprano durante el desarrollo fetal, dejando sólo la vena izquierda original.

El cordón umbilical se extiende desde el ombligo fetal hasta la superficie fetal de la placenta, es decir, la placa coriónica. La sangre fluye desde la vena umbilical hacia el feto. La sangre toma un camino de menor resistencia a través de dos rutas dentro del feto. Uno es el conducto venoso que desemboca de manera directa en la vena cava inferior (figura 7-9, p. 130). La otra ruta consiste en numerosas aberturas más pequeñas en la circulación hepática. La sangre del hígado fluye hacia la vena cava inferior a través de la vena hepática. La resistencia en el conducto venoso está controlada por un esfínter que está situado en el origen del ducto en el receso umbilical y está innervado por una rama del nervio vago.

La sangre sale del feto a través de las dos arterias umbilicales. Estas son ramas anteriores de la arteria iliaca interna y se obliteran después del nacimiento para formar los ligamentos umbilicales mediales.

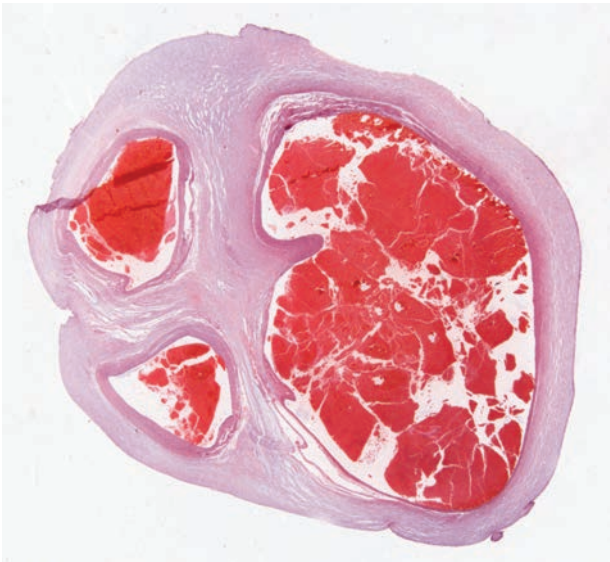


FIGURA 5-17 Sección transversal del cordón umbilical. La larga vena umbilical lleva sangre oxigenada al feto (*derecha*). A su izquierda están las dos arterias umbilicales más pequeñas, que llevan sangre desoxigenada desde el feto a la placenta. (Utilizado con permiso del Dr. Mandolin S. Ziadie.)

HORMONAS PLACENTARIAS

La producción de hormonas esteroideas y proteicas por los trofoblastos humanos es mayor en cantidad y diversidad que la de cualquier tejido endocrino único en toda la fisiología de los mamíferos. En el cuadro 5-1 se presenta un compendio de las tasas de producción promedio de varias hormonas esteroideas en mujeres embarazadas próximas a término y en mujeres no embarazadas. Es evidente que las alteraciones en la producción de hormonas esteroideas que acompañan al embarazo humano normal son increíbles. La placenta humana también sintetiza una enorme cantidad de proteínas y hormonas peptídicas, resumidas en el cuadro 5-2. Esto evidencia que las alteraciones en la producción de hormonas esteroideas que acompañan al embarazo humano normal

CUADRO 5-1 Tasas de producción de esteroides en mujeres embarazadas próximas a término y no embarazadas

Esteroides ^a	Tasas de producción (mg/24 h)	
	No embarazadas	Embarazadas
Esteroides-17β	0.1-0.6	15-20
Estriol	0.02-0.1	50-50
Progesterona	0.1-40	250-600
Aldosterona	0.05-0.1	0.250-0.600
Desoxicorticosterona	0.05-0.5	1-12
Cortisol	10-30	10-20

^a Estrógenos y progesterona son producidos por la placenta. La aldosterona es producida por la suprarrenal materna en respuesta al estímulo de la angiotensina II. La desoxicorticosterona se produce en sitios de tejido extraglandular por medio de la 21-hidroxilación de la progesterona en plasma. La producción de cortisol durante el embarazo no aumenta, a pesar de que los niveles sanguíneos son elevados debido a la disminución del aclaramiento causado por el aumento de la globulina fijadora de cortisol.

son increíbles. La placenta humana también sintetiza una enorme cantidad de proteínas y hormonas péptidas, esto se compendia en el cuadro 5-2. Otra característica notable es el éxito de las adaptaciones fisiológicas de las mujeres embarazadas al medio endocrino único, y esto se discute a lo largo del capítulo 4 (p. 49).

Gonadotropina coriónica humana

Biosíntesis

La gonadotropina coriónica es una glucoproteína con actividad biológica similar a la de LH, y ambas actúan a través del mismo receptor de LH-hCG. La hCG tiene un peso molecular de 36 000 a 40 000 Da y el mayor contenido de carbohidratos de cualquier hormona humana, 30%. El componente de carbohidrato, y en especial el ácido siálico terminal, protege la molécula del catabolismo. Como resultado, la semivida en plasma de 36 horas de hCG intacta es mucho más larga que las 2 horas para LH. La molécula de hCG está compuesta de dos subunidades diferentes denominadas subunidades α y β. Estos están unidos no covalentemente y se mantienen unidos por fuerzas electrostáticas e hidrofóbicas. Las subunidades aisladas son incapaces de unirse al receptor LH-hCG y, por tanto, carecen de actividad biológica. La hCG se produce casi de manera exclusiva en la placenta, pero los niveles bajos se sintetizan en el riñón fetal. Otros tejidos fetales producen la subunidad β o la molécula de hCG intacta (McGregor, 1981, 1983).

La hormona hCG está estructuralmente relacionada con otras tres hormonas glucoproteicas: LH, FSH y TSH. Las cuatro glucoproteínas comparten una subunidad α común. Sin embargo, cada una de sus subunidades β, aunque comparte ciertas similitudes, se caracteriza por una secuencia de aminoácidos claramente diferente.

La síntesis de las cadenas α y β de hCG se regula por separado. Un solo gen localizado en el cromosoma 6 codifica la subunidad α. Siete genes en el cromosoma 19 codifican para la familia de subunidades β-hCG-β-LH. Seis genes codifican β-hCG y uno para β-LH (Miller-Lindholm, 1997). Ambas subunidades se sintetizan como precursores más grandes, que luego se escinden mediante endopeptidasas. La hCG intacta luego se ensambla y se libera con mucha rapidez mediante exocitosis de gránulos secretorios (Morris, 1987). Existen múltiples formas de hCG en el plasma y la orina de la madre que varían enormemente en bioactividad e inmunoreactividad. Algunas resultan de la degradación enzimática y otras de modificaciones durante la síntesis y el procesamiento molecular.

Antes de las 5 semanas, la hCG se expresa tanto en el sincitiotrofoblasto como en los citotrofoblastos (Maruo, 1992). Más tarde, en el primer trimestre, cuando alcanzan los niveles séricos maternos, la hCG se produce casi exclusivamente en el sincitiotrofoblasto (Beck, 1986; Kurman, 1984). En este momento, las concentraciones de mRNA de las subunidades α y β en el sincitiotrofoblasto son mayores que a término (Hoshina, 1982). Esto puede ser una consideración importante cuando se usa hCG como un procedimiento de detección para identificar fetos anormales.

Los niveles circulantes de subunidad β son bajos e indetectables durante el embarazo. En parte, este es el resultado de su síntesis limitante de la velocidad. Las subunidades α libres que no se combinan con la subunidad β se encuentran en el tejido placentario y en el plasma materno. Los niveles de la subunidad α aumentan gradualmente y de manera constante hasta que se estabilizan alrededor de las 36 semanas de gestación. En este momento, representan del 30 al 50% de la hormona (Cole, 1997). Por consiguiente, la secreción de α-hCG corresponde aproximadamente a la masa placentaria, mientras que la secreción de moléculas de hCG completas es máxima a las 8 a 10 semanas.

CUADRO 5-2 Las hormonas proteicas producidas por la placenta humana

Hormona	Sitio de expresión primario no placentario	Comparte función estructural o similar	Funciones
Gonadotropina coriónica humana (hCG)	—	LH, FSH, TSH	Mantiene la función del cuerpo lúteo Regula la secreción de testosterona testicular fetal Estimula la tiroides materna
Lactógeno placentario (PL, <i>placental lactogen</i>)	—	GH, prolactina	Ayuda a la adaptación materna para los requerimientos de energía fetal
Adrenocorticotropina (ACTH, <i>Adrenocorticotropin</i>)	Hipotálamo	—	
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Hipotálamo	—	Relaja músculo liso; ¿inicia el parto? Promueve la producción de glucocorticoides fetales y maternos
Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, <i>gonadotropin-releasing hormone</i>)	Hipotálamo	—	Regula la producción de trofoblasto hCG
Tirotropina (TRH, <i>thyrotropin</i>)	Hipotálamo		Desconocida
Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH, <i>growth hormone-releasing hormone</i>)	Hipotálamo	—	Desconocida
Variante de la hormona de crecimiento (hGH-V, <i>growth hormone variant</i>)	—	Variante GH no encontrada en la hipófisis	Potencialmente media la resistencia de la insulina en el embarazo
Neuropéptido Y	Cerebro		Potencialmente regula la liberación de CRH por los trofoblastos
Proteína liberadora de paratiroides (PTH-rp, <i>parathyroid-releasing protein</i>)	—		Regula la transferencia de calcio y otros solutos; regula la homeostasis mineral fetal
Inhibina	Ovario/testículos		Inhibe potencialmente la ovulación mediada por FSH; regula la síntesis de hCG
Activina	Ovario/testículos		Regula la síntesis placentaria de GnRH

GH (*growth hormone*): hormona del crecimiento; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; TSH (*thyroid-stimulating hormone*): hormona estimulante de la tiroides.

Concentraciones en suero y orina

La molécula de hCG combinada es detectable en el plasma de mujeres embarazadas de 7 a 9 días después de la oleada de LH a mitad del ciclo que precede a la ovulación. De esta forma, es probable que la hCG entre en la sangre materna en el momento de la implantación del blastocisto. Los niveles plasmáticos aumentan con mucha rapidez, duplicándose cada 2 días en el primer trimestre (figura 5-18). Se observan fluctuaciones apreciables en los niveles para un paciente determinado el mismo día.

La hCG intacta circula como múltiples isoformas altamente relacionadas con reactividad cruzada variable entre ensayos comerciales. Por consiguiente, los niveles de hCG en suero calculados pueden variar de manera considerable entre los más de 100 ensayos disponibles. Esto enfatiza la necesidad de utilizar el mismo tipo de ensayo cuando se miden clínicamente los niveles de hCG en serie. Los niveles plasmáticos máximos alcanzan alrededor 50 000 a 100 000 mIU/mL entre los 60 y 80 días después de la menstruación. A las 10 a 12 semanas de gestación, los niveles plasmáticos comienzan a disminuir, y se alcanza un nadir en aproximadamente 16 semanas. Los niveles plasmáticos se mantienen en este nivel inferior durante el resto del embarazo.

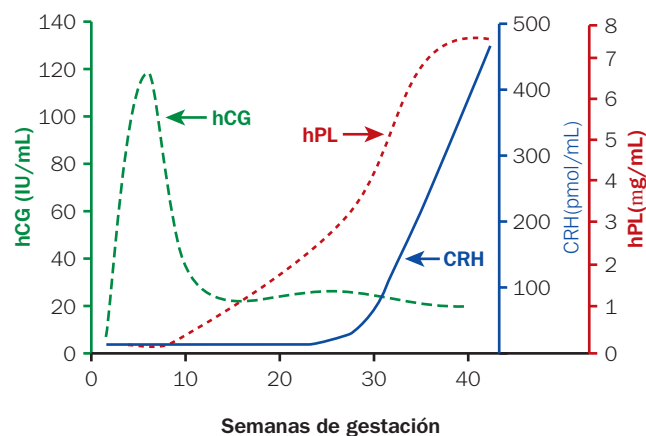


FIGURA 5-18 Perfiles distintos para las concentraciones de gonadotropina coriónica humana (hCG), lactógeno placentario humano (hPL, *human placental lactogen*) y hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el suero de mujeres durante el embarazo normal.

El patrón de aparición de hCG en sangre fetal es similar al de la madre. Los niveles de plasma fetal, sin embargo, son sólo alrededor del 3% de los del plasma materno. La concentración de hCG en líquido amniótico al comienzo del embarazo es similar a la del plasma materno. A medida que progresa el embarazo, la concentración de hCG en el líquido amniótico disminuye y, a corto plazo, los niveles son aproximadamente del 20% de los del plasma materno.

La orina materna contiene la misma variedad de productos de degradación de hCG como el plasma materno. La forma principal de la orina es el producto terminal de la degradación de la hCG, conocido como el fragmento del núcleo- β . Las concentraciones de este fragmento siguen el mismo patrón general que el de un plasma materno alcanzando su punto máximo a las 10 semanas de gestación. Lo más importante, el llamado anticuerpo de subunidad β utilizado en muchas pruebas de embarazo reacciona tanto con hCG intacto —la forma principal en el plasma— como con fragmentos de hCG, la forma principal encontrada en la orina.

Regulación de hCG

La hormona liberadora de gonadotropina placentaria (GnRH) probablemente está involucrada en la regulación de la formación de hCG. Tanto la GnRH como su receptor se expresan por citotrofoblastos y por el sincitiotrofoblasto (Wolfahrt, 1998). La administración de GnRH eleva los niveles circulantes de hCG, y los trofoblastos cultivados responden al tratamiento con GnRH y aumentan la secreción de hCG (Iwashita, 1993; Siler-Khodr, 1981). La producción de GnRH hipofisiaria también está regulada por la inhibina y la activina. En células placentarias cultivadas, la activina estimula y la inhibina inhibe la producción de GnRH y hCG (Petraglia, 1989; Steele, 1993).

El aclaramiento renal de hCG representa el 30% de su eliminación metabólica. El resto es probablemente eliminado por el metabolismo en el hígado (Wehmann, 1980). Las separaciones de las subunidades β y α son alrededor de 10 y 30 veces, respectivamente, mayores que las de la hCG intacta. En embarazos complicados por enfermedad renal crónica, el aclaramiento de hCG puede reducirse marcadamente.

Funciones biológicas

Ambas subunidades de hCG son necesarias para unirse al receptor de LH-hCG en el cuerpo lúteo y el testículo fetal. Los receptores de LH-hCG están presentes en varios otros tejidos, pero sus roles allí están menos definidos.

La función biológica más conocida de hCG es el llamado rescate y mantenimiento de la función del cuerpo lúteo, es decir, la producción continua de progesterona. Esta es sólo una explicación incompleta de la función fisiológica de la hCG en el embarazo. Por ejemplo, las concentraciones máximas de hCG en plasma se alcanzan mucho después de que haya cesado la secreción de progesterona del cuerpo lúteo estimulada por hCG. De manera específica, la síntesis de progesterona en el cuerpo lúteo comienza a disminuir aproximadamente a las 6 semanas a pesar de la producción de hCG continuada y creciente.

Un segundo rol de la hCG es la estimulación de la secreción de testosterona testicular fetal. Esto es máximo aproximadamente cuando los niveles de hCG alcanzan su punto cumbre. Por tanto, en un momento crítico en la diferenciación sexual masculina, la hCG ingresa al plasma fetal a partir del sincitiotrofoblasto. En el feto, actúa como un sustituto de LH para estimular la replicación de las células de Leydig y la síntesis de testosterona para promover la diferenciación sexual masculina (capítulo 3, p. 35). Antes de alrededor de 110 días, no hay vascularización de la hipófisis anterior fetal del hipotálamo. Por consiguiente, la secreción de LH hipofisiaria es mínima, y la hCG actúa como LH antes de este momento. A

partir de entonces, a medida que los niveles de hCG disminuyen, la LH hipofisiaria mantiene una modesta estimulación testicular.

La glándula tiroides materna también es estimulada por grandes cantidades de hCG. En algunas mujeres con enfermedad trofoblástica gestacional, a veces se produce evidencia bioquímica y clínica de hipertiroidismo (capítulo 20, p. 391). Esta vez se atribuyó a la formación de tiotropinas coriónicas por trofoblastos neoplásicos. Sin embargo, se demostró con posterioridad que algunas formas de hCG se unen a receptores de TSH en tirocitos (Hershman, 1999). Y el tratamiento de los hombres con hCG exógena aumenta la actividad tiroidea. La actividad estimulante de la tiroides en el plasma de mujeres embarazadas en el primer trimestre varía apreciablemente de una muestra a otra. Es probable que las modificaciones de los oligosacáridos de hCG sean importantes en la capacidad de la hCG para estimular la función tiroidea. Por ejemplo, las isoformas ácidas estimulan la actividad tiroidea y algunas isoformas más básicas estimulan la captación de yodo (Kraiem, 1994; Tsuruta, 1995; Yoshimura, 1994). Finalmente, el receptor LH-hCG es expresado por tirocitos, lo que sugiere que la hCG estimula la actividad tiroidea a través del receptor LH-hCG así como también por el receptor TSH (Tomer, 1992).

Otras funciones de hCG incluyen la promoción de la secreción de relaxina por el cuerpo lúteo (Duffy, 1996). Los receptores LH-hCG se encuentran en el miometrio y en el tejido vascular uterino. Se ha formulado la hipótesis de que la hCG puede promover la vasodilatación vascular uterina y la relajación del músculo liso del miometrio (Kurtzman, 2001). La gonadotropina coriónica también regula la expansión del número de células dNK durante las primeras etapas de la placentación, asegurando así el establecimiento apropiado del embarazo (Kane, 2009).

Niveles anormalmente altos o bajos

Hay varias circunstancias clínicas en las cuales se encuentran niveles de hCG en plasma maternos sustancialmente más altos. Algunos ejemplos son el embarazo múltiple, la eritroblastosis fetal asociada con la anemia hemolítica fetal y la enfermedad trofoblástica gestacional. Se pueden encontrar niveles de hCG relativamente más altos en mujeres que tienen un feto con síndrome de Down. Esta observación se usa en pruebas de detección bioquímica (capítulo 14, p. 281). La razón de la elevación no está clara, pero se ha especulado sobre la madurez placentaria reducida. Varios tumores malignos también producen hCG, a veces en grandes cantidades, especialmente neoplasmas trofoblásticos (capítulos 9, p. 159 y 20, p. 391).

Se encuentran niveles plasmáticos de hCG relativamente más bajos en mujeres con un embarazo prematuro, incluido el embarazo ectópico (capítulo 19, p. 373). La hCG se produce en cantidades muy pequeñas en tejidos normales de hombres y mujeres no embarazadas, tal vez principalmente en la glándula hipofisiaria anterior. No obstante, la detección de hCG en sangre u orina casi siempre indica embarazo (capítulo 9, p. 158).

■ Lactógeno placentario humano

Biosíntesis

Se trata de una cadena polipeptídica única no glucosilada con un peso molecular de 22 279 Da. Las secuencias de hPL y de hormona de crecimiento humana (hGH) son sorprendentemente similares, con un 96% de homología. Además, el hPL es estructuralmente similar a la prolactina humana (hPRL, *human prolactin*), con una semejanza de secuencia de aminoácidos del 67%. Debido a estas similitudes, se llamó lactógeno placentario humano u hormona de crecimiento coriónico. En la actualidad, la mayoría usa el término lactógeno placentario humano.

Hay cinco genes en el grupo de genes de lactógeno de la hormona del crecimiento y placenta que están conectados y localizados en el cromosoma 17. El hPL está concentrado en el sincitiotrofoblasto, pero similar a hCG, el hPL se demuestra en citotrofoblastos antes de las 6 semanas (Grumbach, 1964; Maruo, 1992). Dentro de los 5 a 10 días después de la concepción, el hPL es demostrable en la placenta y se puede detectar en el suero materno a las 3 semanas. Los niveles de mRNA del hPL en el sincitiotrofoblasto permanecen relativamente constantes durante todo el embarazo. Este hallazgo apoya la idea de que la tasa de secreción de hPL es proporcional a la masa de la placenta. Los niveles aumentan de manera constante hasta las semanas 34 a 36 de gestación. La tasa de producción de hPL cercana al término —aproximadamente 1 g/d— es, con mucho, la mayor de todas las hormonas conocidas en humanos. La semivida del hPL en el plasma materno es de entre 10 y 30 minutos (Walker, 1991). Al final del embarazo, las concentraciones séricas en la madre alcanzan niveles de 5 a 15 µg/mL (véase figura 5-18).

Se detecta muy poco hPL en sangre fetal o en la orina de la madre o del recién nacido. Los niveles de líquido amniótico son algo más bajos que en el plasma materno. El hPL se secreta principalmente en la circulación materna, con cantidades muy pequeñas en la sangre del cordón umbilical. Por tanto, se cree que su papel en el embarazo está mediado a través de acciones en los tejidos maternos en lugar de en los fetales. No obstante, continúa el interés por la posibilidad de que el hPL tenga funciones selectas en el crecimiento fetal.

Acciones metabólicas

El hPL tiene acciones putativas en varios procesos metabólicos importantes. En primer lugar, el hPL promueve la lipólisis materna con niveles aumentados de ácidos grasos libres circulantes. Esto proporciona una fuente de energía para el metabolismo materno y la nutrición fetal. Los estudios *in vitro* sugieren que el hPL inhibe la secreción de leptina por sincitiotrofoblasto a término (Coya, 2005). Estadios de ayuno prolongado materno en la primera mitad del embarazo conducen a concentraciones plasmáticas de hPL más elevadas.

En segundo lugar, el hPL puede ayudar a la adaptación materna a los requerimientos de energía fetal. Por ejemplo, el aumento de la resistencia a la insulina materna asegura el flujo de nutrientes al feto. También favorece la síntesis de proteínas y proporciona una fuente de aminoácidos fácilmente disponible para el feto. Para contrarrestar la mayor resistencia a la insulina y prevenir la hiperglucemia materna, acrecientan los niveles de insulina materna. Tanto el hPL como la prolactina señalizan a través del receptor de prolactina para aumentar la proliferación de células beta maternas para aumentar la secreción de insulina (Georgia, 2010). En los animales, la prolactina y el hPL regulan la síntesis de serotonina, lo que aumenta la proliferación de las células beta (Kim, 2010). Sin embargo, los cambios a corto plazo en la glucosa o insulina en plasma tienen un efecto relativamente pequeño en los niveles de hPL en plasma. Los estudios *in vitro* de sincitiotrofoblasto sugieren que la síntesis de hPL es estimulada por la insulina y el factor de crecimiento insulínico-1 e inhibida por PGE₂ y PGF_{2α} (Bhaumick, 1987; Genbacev, 1977).

Por último, el hPL es una potente hormona angiogénica. Puede cumplir una función importante en la formación de la vasculatura fetal (Corbacho, 2002).

■ Otras hormonas proteínicas placentarias

La placenta tiene una notable capacidad para sintetizar numerosas hormonas peptídicas, incluidas algunas análogas o relacionadas con las hormonas hipotalámicas e hipofisiarias. A diferencia de sus contrapartes, algunas de estas hormonas peptídicas/proteicas placentarias no están sujetas a la inhibición por retroalimentación.

Hormonas liberadoras de tipo hipotalámico

Las conocidas hormonas hipotalámicas liberadoras o inhibidoras incluyen GnRH, CRH, hormona liberadora de tirotropina (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*), hormona liberadora de hormona del crecimiento y somatostatina. Por cada una, existe una hormona análoga producida en la placenta humana (Petraglia, 1992; Siler-Khodr, 1988).

La GnRH en la placenta muestra su expresión más alta en el primer trimestre (Siler-Khodr, 1978, 1988). Curiosamente, se encuentra en el citotrofoblasto, pero no en el sincitiotrofoblasto. Las funciones de GnRH derivadas de placenta para regular la producción de hCG en el trofoblasto y la invasión de trofoblasto extraplacentario a través de la regulación de MMP-2 y MMP-9 (Peng, 2016). La GnRH derivada de placenta también es la causa probable de niveles elevados de GnRH materna en el embarazo (Siler-Khodr, 1984).

La CRH es un miembro de la familia más grande de péptidos relacionados con CRH que incluye CRH y urocortinas (Dautzenberg, 2002). Los niveles de CRH en suero materno aumentan de 5 a 10 pmol/L en la mujer no embarazada a aproximadamente 100 pmol/L en el tercer trimestre temprano del embarazo y a casi 500 pmol/L abruptamente durante las últimas 5 a 6 semanas (véase figura 5-18). La urocortina también es producida por la placenta y secretada a la circulación materna, pero a niveles mucho más bajos que los observados para la CRH (Florio, 2002). Después de que comienza el trabajo de parto, los niveles de CRH en plasma materno aumentan aún más (Petraglia, 1989, 1990).

La función biológica de la CRH sintetizada en la placenta, las membranas y la decidua ha sido un tanto definida. Los receptores de CRH están presentes en muchos tejidos, incluida la placenta. El trofoblasto, el amniocorion y la decidua expresan receptores CRH-R1 y CRH-R2 y muchos receptores variantes (Florio, 2000). Tanto la CRH como la urocortina potencian la secreción trofoblástica de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), lo que respalda un papel autocrino-paracrino (Petraglia, 1999). Grandes cantidades de CRH trofoblástica ingresan a la sangre materna.

Otras funciones biológicas propuestas incluyen la inducción de la relajación del músculo liso en el tejido vascular y miometrial y la inmunosupresión. El reverso fisiológico, sin embargo, la inducción de contracciones miometriales, se ha propuesto para los niveles crecientes de CRH observados a corto plazo. Una hipótesis sugiere que CRH puede estar involucrada con el inicio del parto (Wadhwa, 1998). Alguna evidencia sugiere que la expresión de urocortina 2 se induce a término e induce la expresión de marcadores proinflamatorios y la expresión del receptor de prostaglandina F en la placenta y el miometrio (Voltolini, 2015). La formación de prostaglandinas en la placenta, el amnios, el corion leve y la decidua aumenta con el tratamiento con CRH (Jones, 1989b). Estas observaciones respaldan una posible acción en el momento del parto.

Los glucocorticoides actúan en el hipotálamo para inhibir la liberación de CRH, pero en el trofoblasto, los glucocorticoides estimulan la expresión del gen CRH (Jones, 1989a, Robinson, 1988). Por tanto, puede haber un nuevo ciclo de retroalimentación positiva en la placenta mediante el cual la CRH placentaria estimula la ACTH placentaria para estimular la producción de glucocorticoides adrenales fetales y maternos con la posterior estimulación de la expresión placentaria de CRH (Nicholson, 2001; Riley, 1991).

La hormona liberadora de la hormona del crecimiento tiene un papel desconocido (Berry, 1992). La grelina es otro regulador de la secreción de hGH que es producido por el tejido placentario (Horvath, 2001). La expresión de la grelina de trofoblasto alcanza su punto máximo a mitad del embarazo y es un regulador paracrino de la diferenciación o un regulador potencial de la producción de la variante de la hormona del crecimiento humano, que se describe a continuación (Fuglsang, 2005; Gualillo, 2001).

Hormonas similares a la hipófisis

La ACTH, la lipotropina y la β -endorfina, que son todos productos proteolíticos de la proopiomelanocortina, se recuperan de los extractos placentarios (Genazzani, 1975; Odagiri, 1979). La acción fisiológica de la ACTH placentaria no está clara. Como se discutió, la CRH placentaria estimula la síntesis y la liberación de ACTH coriónica.

Una variante de la hormona del crecimiento humano (hGH-V) que no se expresa en la hipófisis lo hace en la placenta. El gen que codifica hGH-V se encuentra en el grupo de genes hGH-hPL en el cromosoma 17. A veces denominado hormona de crecimiento placentaria, la hGH-V es una proteína de 191 aminoácidos que difiere en 15 posiciones de aminoácidos de la secuencia de hGH. Aunque la hGH-V conserva funciones promotoras del crecimiento y antidiabéticas similares a las de la hGH, ha reducido las funciones diabéticas y lactogénicas en relación con la hGH (Vickers, 2009). La hGH-V placentaria se sintetiza presumiblemente en el sincitiotrofoblasto. Se cree que la hGH-V está presente en el plasma materno hacia las 21 a 26 semanas de gestación, aumenta en la concentración hasta casi 36 semanas y permanece relativamente constante a partir de entonces. Existe una correlación entre los niveles de hGH-V en el plasma materno y los del factor de crecimiento insulínico-1. Además, la glucosa inhibe la secreción de hGH-V por el trofoblasto *in vitro* de forma dependiente de la dosis (Patel, 1995). La sobreexpresión de hGH-V en ratones causa resistencia a la insulina extensa, por lo que es un candidato probable para mediar la resistencia a la insulina del embarazo (Liao, 2016).

Relaxina

Se ha demostrado la expresión de relaxina en el cuerpo lúteo humano, la decidua y la placenta (Bogic, 1995). Este péptido se sintetiza como una única molécula de preprorelaxina de 105 aminoácidos que se divide en moléculas A y B. La relaxina es similar de forma estructural a la insulina y al factor de crecimiento similar a la insulina. Dos de los tres genes de relaxina—H2 y H3—se transcriben en el cuerpo lúteo (Bathgate, 2002; Hudson, 1983, 1984). La decidua, placenta y membranas expresan H1 y H2 (Hansell, 1991).

El aumento de los niveles de relaxina circulante en la madre que se observan al inicio del embarazo se atribuye a la secreción del cuerpo lúteo y los niveles son similares a los de la hCG. La relaxina, junto con el aumento de los niveles de progesterona, puede actuar sobre el miometrio para promover la relajación y la inactividad del embarazo temprano (capítulo 21, p. 407). Además, la producción de relaxina y factores similares a la relaxina dentro de la placenta y las membranas fetales puede desempeñar un papel autocrino-paracrino en la regulación posparto de la remodelación de la matriz extracelular (Qin, 1997a, b). Una función importante de la relaxina es la mejora de la tasa de filtración glomerular (capítulo 4, p. 66).

Proteína relacionada con la hormona paratiroidea

En el embarazo, los niveles circulantes de proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTH-rP) están significativamente elevados en la circulación materna pero no fetal (Bertelloni, 1994; Saxe, 1997). Se han propuesto muchas funciones de esta hormona. La síntesis de PTH-rP se encuentra en varios tejidos adultos normales, especialmente en órganos reproductores que incluyen miometrio, endometrio, cuerpo lúteo y tejido mamario durante la lactancia. La PTH-rP no se produce en las glándulas paratiroides de adultos normales. La PTH-rP placentaria puede tener una función importante para regular los genes implicados en la transferencia de calcio así como de otros solutos. También contribuye a

la homeostasis mineral fetal en los huesos, el líquido amniótico y la circulación fetal (Simmonds, 2010).

Leptina

Esta hormona normalmente es secretada por los adipocitos. Funciona como una hormona antiobesidad que disminuye la ingesta de alimentos a través de su receptor hipotalámico. También regula el crecimiento óseo y la función inmune (Cock, 2003; La Cava, 2004). En la placenta, la leptina se sintetiza tanto por citotrofoblastos como por sincitiotrofoblasto (Henson, 2002). Las contribuciones relativas de la leptina del tejido adiposo materno *versus* placenta no están bien definidas en la actualidad, aunque evidencia reciente destaca un papel regulador clave de la leptina placentaria en el transporte de aminoácidos placentarios y el crecimiento fetal (Rosario, 2016a). Los niveles séricos en la madre son significativamente más altos que en las mujeres no embarazadas. Los niveles de leptina fetal se correlacionan de manera positiva con el peso al nacer y es muy probable que funcionen en el desarrollo y crecimiento del feto. Los estudios sugieren que las reducciones en la disponibilidad de leptina contribuyen a la programación metabólica fetal adversa en la descendencia restringida al crecimiento intrauterino (Nusken, 2016).

Neuropéptido Y

Este péptido de 36 aminoácidos se distribuye ampliamente en el cerebro. También se encuentra en las neuronas simpáticas que inervan los sistemas cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal y genitourinario. El neuropéptido Y se ha aislado de la placenta y se ha localizado en citotrofoblastos (Petraglia, 1989). Los trofoblastos poseen receptores de neuropéptido Y, y el tratamiento de estos con el neuropéptido Y causa la liberación de CRH (Robidoux, 2000).

Inhibina y activina

Estas hormonas glucoproteicas se expresan en tejidos reproductivos masculinos y femeninos y pertenecen a la familia del factor de crecimiento transformante β (Jones, 2006). La inhibina es un heterodímero formado por una subunidad α y una de dos subunidades β distintas, ya sea βA o βB . Esto produce inhibina A o inhibina B, respectivamente. La activina está formada por la combinación de las dos subunidades β . La activina, la inhibina y sus respectivos receptores se expresan en la placenta. Tanto la activina como la inhibina A tienen funciones propuestas durante la fusión de citotrofoblasto en el sincitiotrofoblasto (Debiève, 2000; Jones, 2006). La activina también estimula la producción de hormonas placentarias tales como hCG, hPL, progesterona y estrógeno (Luo, 2002; Morrish, 1991; Petraglia, 1989; Song, 1996). La inhibina A se opone a la acción de la activina en la placenta para inhibir la producción de hCG y esteroidogénesis (Petraglia, 1989). Los niveles anormales de inhibina o activina se correlacionan con las patologías placentarias. Por ejemplo, la elevación en los niveles de inhibina A en el segundo trimestre es indicativa del síndrome de Down fetal. Además, los niveles bajos de inhibina al principio del embarazo pueden indicar una falla en el embarazo (Prakash, 2005; Wallace, 1996). Se informan elevaciones en los niveles circulantes de inhibina y activina en mujeres con preeclampsia (Bersinger, 2003).

Producción de progesterona placentaria

Después de 6 a 7 semanas de gestación, se produce poca progesterona en el ovario (Diczfalusy, 1961). La extirpación quirúrgica del cuerpo lúteo o incluso la ooforectomía bilateral durante la séptima a la décima semanas no disminuye las tasas de excreción de preg-

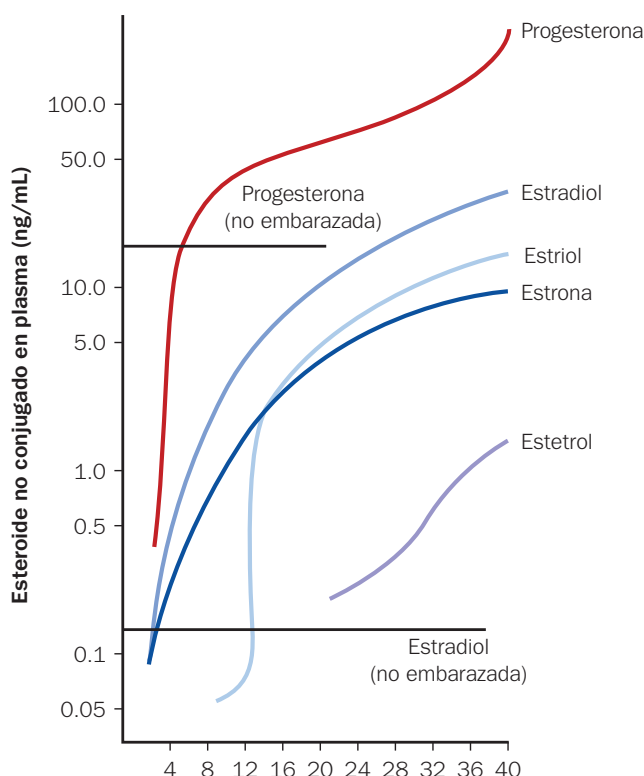


FIGURA 5-19 Niveles plasmáticos de progesterona, estradiol, estrona, estrol y estriol en mujeres durante el curso de la gestación. (Modificado y redibujado con permiso de Mesiano S. The endocrinology of human pregnancy and fetoplacental neuroendocrine development. In Strauss JF, Barbieri RL (eds.). *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. 6a. ed. Philadelphia: Saunders; 2009.)

nanediol en orina, el principal metabolito urinario de la progesterona. Antes de este momento, sin embargo, la extracción del cuerpo lúteo dará como resultado un aborto espontáneo a menos que se administre una progestina exógena (capítulo 63, p. 1198). Después de alrededor de 8 semanas, la placenta asume la secreción de progesterona, lo que resulta en un aumento gradual de los niveles séricos en la madre durante el embarazo (figura 5-19). Por término, estos niveles son de 10 a 5 000 veces los encontrados en mujeres no embarazadas, dependiendo de la etapa del ciclo ovárico.

La tasa de producción diaria de progesterona en embarazos únicos, normales y tardíos es de casi 250 mg. En embarazos multifetales, la tasa de producción diaria puede exceder los 600 mg. La progesterona se sintetiza a partir del colesterol en una reacción enzimática en dos pasos. Primero, el colesterol se convierte en pregnenolona dentro de las mitocondrias, en una reacción catalizada por la enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol del citocromo P450. La pregnenolona abandona la mitocondria y se convierte en progesterona en el retículo endoplásmico por la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. La progesterona se libera inmediatamente a través de un proceso de difusión.

Aunque la placenta produce una prodigiosa cantidad de progesterona, el sincitiotrofoblasto tiene una capacidad limitada para la biosíntesis del colesterol. El acetato radiomarcado se incorpora en el colesterol por el tejido placentario a una velocidad lenta. La enzima limitante de la velocidad en la biosíntesis del colesterol es la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) reductasa. Debido a esto, la placenta

debe confiar en una fuente exógena, que es, colesterol materno, para la formación de progesterona. El trofoblasto utiliza preferentemente colesterol LDL para la biosíntesis de progesterona (Simpson, 1979, 1980). Este mecanismo difiere de la producción placentaria de estrógenos, que se basa principalmente en precursores suprarrenales fetales.

Aunque existe una relación entre el bienestar fetal y la producción placentaria de estrógenos, este no es el caso de la progesterona placentaria. Por tanto, la función endocrina placentaria, que incluye la formación de hormonas proteicas como la hCG y la biosíntesis de progesterona, puede persistir durante semanas después de la muerte fetal.

La tasa de eliminación metabólica de progesterona en mujeres embarazadas es similar a la hallada en hombres y mujeres no embarazadas. Durante el embarazo, la concentración plasmática de 5 α -dihidroprogesterona aumenta desproporcionadamente debido a la síntesis en el sincitiotrofoblasto tanto de la progesterona producida por la placenta como del precursor derivado del feto (Dombroski, 1997). Por consiguiente, la relación de concentración de este metabolito de progesterona a progesterona es elevada durante el embarazo. Los mecanismos para esto no están completamente definidos. La progesterona también se convierte en el potente mineralocorticoide desoxicorticosterona en mujeres embarazadas y en el feto. La concentración de desoxicorticosterona es sorprendentemente más alta en los compartimientos materno y fetal (véase cuadro 5-1). La formación extraadrenal de desoxicorticosterona a partir de la progesterona circulante representa la mayor parte de su producción durante el embarazo (Casey, 1982a, b).

■ Producción placentaria de estrógeno

Durante las primeras 2 a 4 semanas de embarazo, los niveles crecientes de hCG mantienen la producción de estradiol en el cuerpo lúteo materno. La producción de progesterona y estrógenos en los ovarios maternos disminuye de manera significativa en la séptima semana de embarazo. En este momento, hay una transición lútea-placentaria. Para la semana 7, más de la mitad del estrógeno que ingresa a la circulación materna se produce en la placenta (MacDonald, 1965a, Siiteri, 1963, 1966). Posteriormente, la placenta produce una magnitud continuamente creciente de estrógeno. A corto plazo, el embarazo humano normal es un estado hiperestrogénico, y el sincitiotrofoblasto produce estrógenos en cantidades equivalentes a las producidas en 1 día por los ovarios de no menos de 1 000 mujeres ovulatorias. Este estado hiperestrogénico termina abruptamente después del alumbramiento.

Biosíntesis

En el trofoblasto humano, ni el colesterol ni, a su vez, la progesterona pueden servir como precursores de la biosíntesis de estrógenos. Esto se debe a que el esteroide 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa (CYP17A1) no se expresa en la placenta humana. Esta enzima esencial convierte 17-OH progesterona (un esteroide C₂₁) en androstenediona, que es un esteroide C₁₉ y un precursor de estrógeno. En consecuencia, la conversión de esteroides C₂₁ a esteroides C₁₉ no es posible.

Sin embargo, la dehidroepiandrosterona (DHEA, *dehydroepiandrosterone*) y su sulfato (DHEA-S) también son esteroides C₁₉ y se producen por las glándulas suprarrenales materna y fetal. Estos dos esteroides pueden servir como precursores de estrógenos (figura 5-20). Ryan (1959a) descubrió que la placenta tenía una capacidad excepcionalmente alta para convertir los esteroides C₁₉ apropiados en estrona y estradiol. La conversión de DHEA-S a estradiol requiere la expresión placentaria de cuatro enzimas clave que se encuentran principalmente en el sincitiotrofoblasto (Bonenfant, 2000; Salido, 1990). Primero, la placenta expresa altos ni-

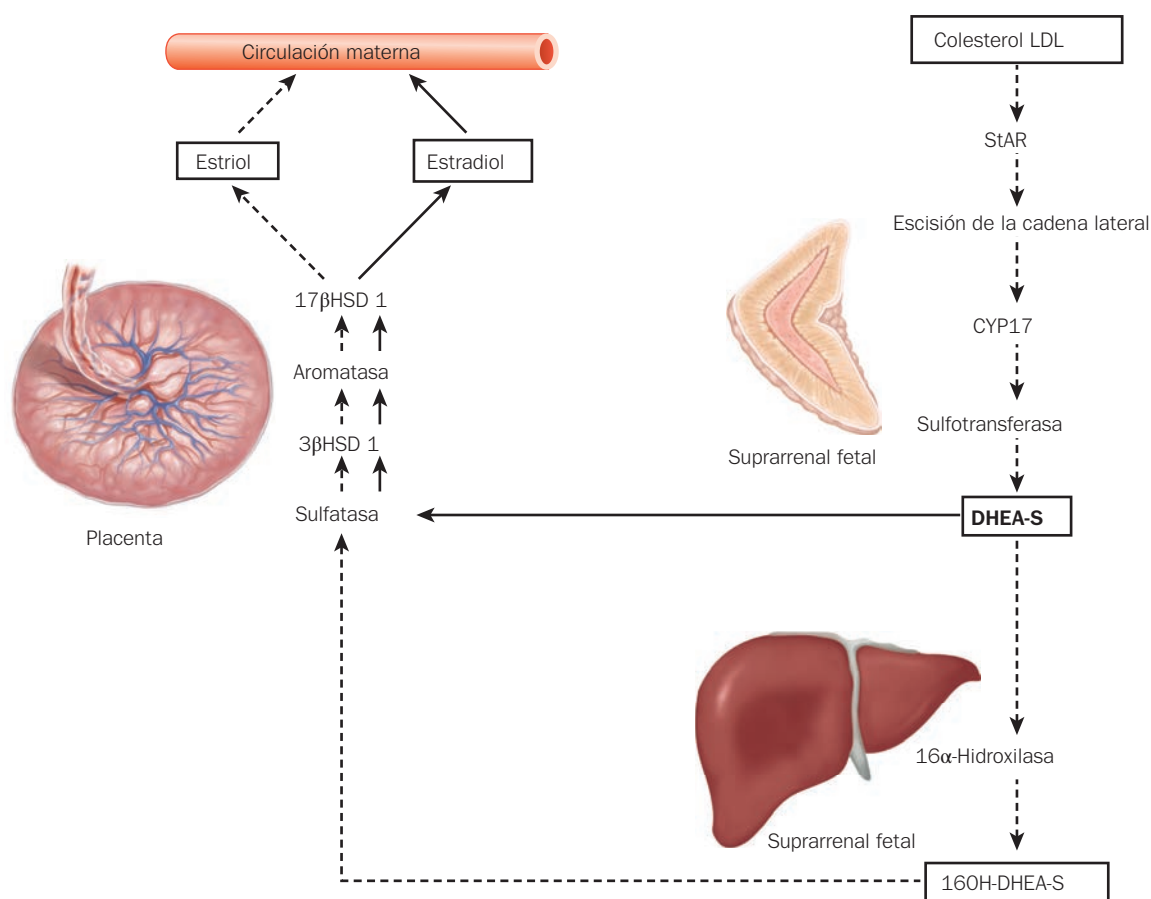


FIGURA 5-20 Presentación esquemática de la biosíntesis de estrógenos en la placenta humana. El sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S, *Dehydroepiandrosterone sulfate*), secretado en cantidades prodigiosas por las glándulas suprarrenales fetales, se convierte en sulfato de 16 α -hidroxido dehidroepiandrosterona (16 α OH-DHEA-S, 16 α -hydroxydehydroepiandrosterone sulfate) en el hígado fetal. Estos esteroides, DHEA-S y 16 α OH-DHEA-S, se convierten en la placenta a estrógenos, es decir, 17 β -estradiol (E_2) y estriol (E_3). A corto plazo, la mitad de E_2 se deriva de DHEA-S suprarrenal fetal y la otra mitad de DHEAS materno. Por otro lado, 90% de E_3 en la placenta proviene de 16 α OHDHEA-S fetales y sólo 10% de todas las demás fuentes.

veles de esteroide sulfatasa (STS, *steroid sulfatase*), que convierte el DHEA-S conjugado en DHEA. Luego, la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (3 β HSD, *3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1*) actúa sobre la DHEA para producir androstenediona. A continuación, la aromatasa del citocromo P450 (CYP19) convierte la androstenediona en estrona, que luego se convierte en estradiol por la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (17 β HSD1, *17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1*).

DHEA-S es el principal precursor de los estrógenos en el embarazo (Baulieu, 1963; Siiteri, 1963). Sin embargo, las glándulas suprarrenales maternas no producen cantidades suficientes de DHEA-S para representar más de una fracción de la biosíntesis de estrógenos placentarios totales. Las glándulas suprarrenales fetales son cuantitativamente la fuente más importante de precursores de estrógenos placentarios en el embarazo humano. De esta forma, la producción de estrógenos durante el embarazo refleja las interacciones únicas entre las glándulas suprarrenales fetales, el hígado fetal, la placenta y las glándulas suprarrenales maternas.

Secreción direccional

Más del 90% del estradiol y el estriol sintetizado en el sincitiotrofoblasto ingresa al plasma materno (Gurpide, 1966). El 85% o más de la progesterona placentaria ingresa al plasma materno, y la pequeña progesterona materna atraviesa la placenta hacia el feto (Gurpide, 1972).

Este movimiento direccional del esteroide recién formado hacia la circulación materna se deriva de las características básicas de la placentación hemocorioendotelial. En este sistema, los esteroides secretados por el sincitiotrofoblasto pueden ingresar de forma directa a la sangre materna. Los esteroides que salen del sincitio no entran directamente en la sangre del feto. Primero deben atravesar la capa de citotrofoblasto y luego ingresar al estroma del núcleo veloso y luego a los capilares fetales. Desde cualquiera de estos espacios, los esteroides pueden reingresar al sincitio. El verdadero resultado de esta disposición hemocorial es que la entrada de esteroides en la circulación materna es sustancialmente mayor que en la sangre fetal.

INTERACCIONES GLÁNDULA SUPRARRENAL FETAL-PLACENTA

De manera morfológica, funcional y fisiológica, las glándulas suprarrenales fetales son notables. A término, las glándulas suprarrenales fetales pesan lo mismo que las del adulto. Más del 85% de la glándula fetal se compone de una zona fetal única, que tiene una gran capacidad para la biosíntesis de esteroides. La producción diaria de esteroides de las glándulas suprarrenales fetales cerca del término es de 100 a 200 mg/d. Esto se compara con la secreción de esteroides adultos en reposo de 30 a 40 mg/d.

La zona fetal se pierde en el primer año de vida y no está presente en el adulto. Además de ACTH, el crecimiento de la glándula suprarrenal fetal está influenciado por factores secretados por la placenta. Esto se ejemplifica por el crecimiento continuo de las glándulas fetales durante la gestación y por la involución rápida inmediatamente después del nacimiento y la administración placentaria.

■ Síntesis placentaria del estriol

El estradiol es el principal producto de estrógeno placentario a término. Además, se encuentran niveles significativos de *estriol* y *estetrol* en la circulación materna, y los niveles también aumentan, en particular al final de la gestación (véase figura 5-19). Estas formas hidroxiladas de estrógeno se derivan de la placenta utilizando sustratos formados por los esfuerzos combinados de la glándula suprarrenal fetal y el hígado fetal. Para esto, los altos niveles de 16 α -hidroxilasa hepática del feto actúan en los esteroides adrenales derivados. Ryan (1959b) y MacDonald y Siiteri (1965b) encontraron que los esteroides C_{19} de 16 α hidroxilados, en particular 16 α -hidroxidehidroepiandrosterona (16-OHDHEA), se convirtieron a estriol por tejido placentario. Por tanto, el aumento desproporcionado de la formación de estriol durante el embarazo se debe a la síntesis placentaria de estriol principalmente a partir de 16-OHDHEA-sulfato transportado por plasma. A corto plazo, el feto es la fuente del 90% de los precursores de estriol y estetrol placentarios en el embarazo humano normal. El estriol y el estetrol maternos se producen casi exclusivamente por precursores de esteroides fetales. Por ello, en el pasado, los niveles de estos esteroides se utilizaron como un indicador de bienestar fetal. Sin embargo, la baja sensibilidad y especificidad de tales pruebas ha provocado su descarte.

■ Precursor de esteroides suprarrenales fetales

El precursor de la esteroidogénesis suprarrenal fetal es el colesterol. La tasa de biosíntesis de esteroides en la glándula fetal es tan grande que su esteroidogénesis sola es equivalente a la cuarta parte del recambio total diario de colesterol LDL en adultos. Las glándulas suprarrenales fetales sintetizan el colesterol del acetato. Todas las enzimas involucradas en la biosíntesis de colesterol son elevadas en comparación con las de la glándula suprarrenal adulta (Rainey, 2001). De manera que la tasa de síntesis de colesterol por primera vez por el tejido suprarrenal fetal es extremadamente alta. Aun así, es insuficiente para dar cuenta de los esteroides producidos por las glándulas suprarrenales fetales. Por tanto, el colesterol debe ser asimilado de la circulación fetal y principalmente del LDL (Carr, 1980, 1981b, 1982; Simpson, 1979).

La mayor parte del colesterol plasmático fetal surge por la síntesis por primera vez en el hígado fetal (Carr, 1984). El bajo nivel de colesterol LDL en el plasma fetal no es la consecuencia de la alteración de la síntesis de LDL fetal, sino que resulta del uso rápido de LDL por las glándulas suprarrenales fetales para la esteroidogénesis (Parker, 1980, 1983).

■ Condiciones fetales que afectan la producción de estrógenos

Varios trastornos fetales alteran la disponibilidad del sustrato para la síntesis de esteroides placentarios y, por consiguiente, resaltan la interdependencia del desarrollo fetal y la función placentaria.

La *muerte fetal* es seguida por una sorprendente reducción en los niveles de estrógeno en la orina. Del mismo modo, después de

la ligadura del cordón umbilical con el feto y la placenta dejados *in situ*, la producción placentaria de estrógenos disminuye notablemente (Cassmer, 1959). Sin embargo, como se discutió con anterioridad, se mantiene la producción de progesterona placentaria. En resumen, una importante fuente de precursores de estrógenos placentarios, pero no de la biosíntesis de progesterona, se elimina con la muerte fetal.

Los *fetos anencefálicos* tienen glándulas suprarrenales notablemente atróficas. Esto se debe a la ausencia de la función hipotálamo-hipófisis, que impide la estimulación suprarrenal por ACTH. Con la ausencia de la zona fetal de la corteza suprarrenal, la formación placentaria de estrógenos —en especial estriol— está gravemente limitada debido a la menor disponibilidad de precursores de esteroides C_{19} . De hecho, los niveles de estrógenos urinarios en mujeres embarazadas con un feto anencefálico son sólo alrededor del 10% de los que se encuentran en un embarazo normal (Frandsen, 1961). Con un feto anencefálico, casi todos los estrógenos producidos surgen del uso de placenta del plasma materno de DHEA-S.

La *hipoplasia cortical suprarrenal fetal* ocurre en quizás 1 de cada 12 500 nacimientos (McCabe, 2001). La producción de estrógenos en estos embarazos es limitada, lo que sugiere la ausencia de precursores de C_{19} .

La *deficiencia de sulfatasa placentaria-fetal* se asocia con niveles muy bajos de estrógeno en embarazos que por lo demás son normales (Francia, 1969). Concretamente, la deficiencia de sulfatasa impide la hidrólisis de sulfatos de esteroides C_{19} , el primer paso enzimático en el uso placentario de estas prehormonas circulantes para la biosíntesis de estrógenos. Esta deficiencia es un trastorno ligado a X y, por tanto, todos los fetos afectados son varones. Su frecuencia estimada es de 1 en 2 000 a 5 000 nacimientos y se asocia con retraso en el inicio del parto. También se asocia con el desarrollo de la ictiosis en los hombres afectados más adelante en la vida (Bradshaw, 1986).

La *deficiencia de aromatasas fetal-placentaria* es un trastorno autosómico recesivo raro en el que los individuos no pueden sintetizar estrógenos endógenos (Grumbach, 2011; Simpson, 2000). Para recordar, el DHEA-S adrenal fetal se convierte en la placenta en androstenediona, pero en los casos de deficiencia de aromatasas placentaria, la androstenediona no se puede convertir en estradiol. Por el contrario, los metabolitos androgénicos de la DHEA producidos en la placenta, incluida la androstenediona y algo de testosterona, se secretan a la circulación materna o fetal, o ambas cosas. Esto puede causar virilización de la madre y el feto femenino (Belgorosky, 2009; Harada, 1992; Shozu, 1991).

Trisomía 21 —el examen de detección del *síndrome de Down*— busca niveles anormales de hCG, alfa-fetoproteína y otros analitos (capítulo 14, p. 281). Se descubrió que los niveles séricos de estriol no conjugado eran bajos en las mujeres con fetos con síndrome de Down (Benn, 2002). La razón probable de esto es la formación inadecuada de esteroides C_{19} en las glándulas suprarrenales de estos fetos trisómicos.

La *eritroblastosis fetal* en algunos casos de aloinmunización con antígeno D fetal extensa puede conducir a niveles elevados de estrógeno en el plasma materno. Una posible causa es la mayor masa placentaria de la hipertrofia, que se puede observar con dicha anemia hemolítica fetal (capítulo 15, p. 300).

■ Condiciones de la madre que afectan la producción de estrógenos

El *tratamiento con glucocorticoides* puede causar una reducción notable en la formación de estrógenos placentarios. Los glucocorticoides inhiben la secreción de ACTH de las glándulas hipofisarias maternas y fetales. Esto disminuye la secreción suprarrenal materna y fetal del precursor de estrógeno placentario DHEA-S.

Con la *enfermedad de Addison*, las mujeres embarazadas muestran niveles más bajos de estrógeno, principalmente niveles de estrona y estradiol (Baulieu, 1956). La contribución suprarrenal fetal a la síntesis de estriol, en particular en el embarazo posterior, es cuantitativamente mucho más importante.

Los tumores maternos productores de andrógenos pueden presentar la placenta con niveles elevados de andrógenos. Afortunadamente, la placenta resulta de manera extraordinaria eficiente en la aromatización de esteroides C₁₉. Por ejemplo, Edman y asociados (1981) encontraron que casi toda la androstenediona que ingresa al espacio intervilloso es absorbida por el sincitiotrofoblasto y convertida en estradiol. Nada de este esteroide C₁₉ ingresa al feto. En segundo lugar, un feto femenino rara vez es virilizado si hay un tumor secretor de andrógenos maternos. La placenta convierte eficazmente los esteroides C₁₉ aromatizados, incluida la testosterona, en estrógenos, impidiendo así el paso transplacentario. De hecho, los fetos femeninos virilizados de mujeres con un tumor productor de andrógenos pueden ser casos en los que el tumor produce un andrógeno esteroide C₁₉ no aromatizable; por ejemplo, 5 α -dihidrotestosterona. Otra explicación es que la testosterona se produce muy temprano en el embarazo en cantidades que exceden la capacidad de aromatasa placentaria en ese momento.

La *mola hidatidiforme completa* y las *neoplasias trofoblásticas gestacionales* carecen de un feto y también de una fuente suprarrenal fetal de precursores de esteroides C₁₉ para la biosíntesis de trofoblastos con estrógenos. Por ello, la formación de estrógenos placentarios se limita al uso de esteroides C₁₉ del plasma materno y, por tanto, el estradiol se produce principalmente (MacDonald, 1964, 1966).

REFERENCIAS

- Abel MH. Prostanoids and menstruation. In Baird DT, Michie EA (eds.). *Mechanisms of Menstrual Bleeding*. New York: Raven; 2002.
- Albrecht ED, Pepe GJ. Steroid hormone regulation of angiogenesis in the primate endometrium. *Front Biosci* 2003;8:D416.
- Ancelin M, Buteau-Lozano H, Meduri G, et al. A dynamic shift of VEGF isoforms with a transient and selective progesterone-induced expression of VEGF189 regulates angiogenesis and vascular permeability in human uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:6023.
- Aplin JD. MUC-1 glycosylation in endometrium: possible roles of the apical glycocalyx at implantation. *Hum Reprod* 2003;2:17.
- Apps R, Sharkey A, Gardner L, et al. Ex vivo functional responses to HLA-G differ between blood and decidual NK cells. *Mol Hum Reprod* 2011; 17(9):577.
- Arici A, Head JR, MacDonald PC, et al. Regulation of interleukin-8 gene expression in human endometrial cells in culture. *Mol Cell Endocrinol* 1993;94:195.
- Arici A, MacDonald PC, Casey ML, et al. Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in human endometrial cells in cultures. *Mol Cell Endocrinol* 1995;107:189.
- Arnholdt H, Meisel F, Fandrey K, et al. Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1991;60:365.
- Baker T. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1963;158:417.
- Bathgate RA, Samuel CS, Burazin TC, et al. Human relaxin gene 3 (H3) and the equivalent mouse relaxin (M3) gene. Novel members of the relaxin peptide family. *J Biol Chem* 2002;277:1148.
- Baulieu EE, Bricaire H, Jayle MF, et al. Lack of secretion of 17-hydroxycorticosteroids in a pregnant woman with Addison's disease. *J Clin Endocrinol* 1956;16:690.
- Baulieu EE, Dray F. Conversion of 3H-dehydroepiandrosterone (3 β -hydroxydelta5-androsten-17-one) sulfate to 3H-estrogens in normal pregnant women. *J Clin Endocrinol* 1963;23:1298.
- Beck T, Schweikhart G, Stolz E, et al. Immunohistochemical location of HPL, SP1 and beta-HCG in normal placentas of varying gestational age. *Arch Gynecol* 1986;239:63.
- Belgorosky A, Guercio G, Pepe C, et al. Genetic and clinical spectrum of aromatase deficiency in infancy, childhood and adolescence. *Horm Res* 2009;72(6):321.
- Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN, et al. *Pathology of the Human Placenta*. 6^a ed. Heidelberg: Springer; 2012.
- Benn PA. Advances in prenatal screening for Down syndrome: I. General principles and second trimester testing. *Clin Chim Acta* 2002;323:1.
- Berry SA, Srivastava CH, Rubin LR, et al. Growth hormone-releasing hormone-like messenger ribonucleic acid and immunoreactive peptide are present in human testis and placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:281.
- Bersinger NA, Smarason AK, Muttukrishna S, et al. Women with pre-eclampsia have increased serum levels of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), inhibin A, activin A and soluble E-selectin. *Hypertens Pregnancy* 2003;22(1):45.
- Bertelloni S, Baroncelli GI, Pelletti A, et al. Parathyroid hormone-related protein in healthy pregnant women. *Calcif Tissue Int* 1994;54:195.
- Bhaumick B, Dawson EP, Bala RM, et al. The effects of insulin-like growth factorI and insulin on placental lactogen production by human term placental explants. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;144:674.
- Bleker O, Kloostermans G, Mieras D, et al. Intervillous space during uterine contractions in human subjects: an ultrasonic study. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123:697.
- Bogic LV, Mandel M, Bryant-Greenwood GD, et al. Relaxin gene expression in human reproductive tissues by in situ hybridization. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:130.
- Bonagura TW, Babischkin JS, Aberdeen GC, et al. Prematurely elevating estradiol in early baboon pregnancy suppresses uterine artery remodeling and expression of extravillous placental vascular endothelial growth factor and α 1b1 integrins. *Endocrinology* 2012;153(6):2897.
- Bonenfant M, Provost PR, Drolet R, et al. Localization of type 1 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase mRNA and protein in syncytiotrophoblasts and invasive cytotrophoblasts in the human term villi. *J Endocrinol* 2000;165:217.
- Borell U, Fernstrom I, Westman A, et al. An arteriographic study of the placental circulation. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1958;18:1.
- Bourne GL. *The Human Amnion and Chorion*. Chicago: Year Book; 1962.
- Boyd JD, Hamilton WJ. *The Human Placenta*. Cambridge, England: Heffer; 1970.
- Bradshaw KD, Carr BR. Placental sulfatase deficiency: maternal and fetal expression of steroid sulfatase deficiency and X-linked ichthyosis. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41:401.
- Brosens I, Dixon H. The anatomy of the maternal side of the placenta. *Eur J Endocrinol* 1963;73:357.
- Bryant-Greenwood GD. The extracellular matrix of the human fetal membranes: structure and function. *Placenta* 1998;19:1.
- Carr BR, Ohashi M, Simpson ER, et al. Low density lipoprotein binding and de novo synthesis of cholesterol in the neocortex and fetal zones of the human fetal adrenal gland. *Endocrinology* 1982;110:1994.
- Carr BR, Porter JC, MacDonald PC, et al. Metabolism of low density lipoprotein by human fetal adrenal tissue. *Endocrinology* 1980;107:1034.
- Carr BR, Sadler RK, Rochelle DB, et al. Plasma lipoprotein regulation of progesterone biosynthesis by human corpus luteum tissue in organ culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1981a;52:875.
- Carr BR, Simpson ER. Cholesterol synthesis by human fetal hepatocytes: effect of lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:551.
- Carr BR, Simpson ER. Lipoprotein utilization and cholesterol synthesis by the human fetal adrenal gland. *Endocr Rev* 1981b;2:306.
- Carson DD. The glycobiology of implantation. *Front Biosci* 2002;7:d1535.
- Carvajal JA, Delpiano AM, Cuello MA, et al. Mechanical stretch increases brain natriuretic peptide production and secretion in the human fetal membranes. *Reprod Sci* 2013;20(5):597.
- Casey ML, Delgadillo M, Cox KA, et al. Inactivation of prostaglandins in human decidua vera (parietalis) tissue: substrate specificity of prostaglandin dehydrogenase. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:3.
- Casey ML, Hemsell DL, MacDonald PC, et al. NAD⁺-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase activity in human endometrium. *Prostaglandins* 1980;19:115.
- Casey ML, MacDonald PC. Extraadrenal formation of a mineralocorticosteroid: deoxycorticosterone and deoxycorticosterone sulfate biosynthesis and metabolism. *Endocr Rev* 1982a;3:396.
- Casey ML, MacDonald PC. Metabolism of deoxycorticosterone and deoxycorticosterone sulfate in men and women. *J Clin Invest* 1982b; 70:312.
- Casey ML, MacDonald PC. The endothelin-parathyroid hormone-related protein vasoactive peptide system in human endometrium: modula-

- tion by transforming growth factor-beta. *Hum Reprod* 1996;11(Suppl 2):62.
- Cassmer O. Hormone production of the isolated human placenta. Studies on the role of the fetus in the endocrine functions of the placenta. *Acta Endocrinol Suppl* 1959;32(Suppl 45):1.
- Cervar M, Blaschitz A, Dohr G, *et al.* Paracrine regulation of distinct trophoblast functions in vitro by placental macrophages. *Cell Tissue Res* 1999;295:297.
- Chennazhi, Nayak NR. Regulation of angiogenesis in the primate endometrium: vascular endothelial growth factor. *Semin Reprod Med* 2009;27(1):80.
- Chigusa Y, Kishore AH, Mogami H, *et al.* Nrf2 activation inhibits effects of thrombin in human amnion cells and thrombin-induced preterm birth in mice. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(6):2612.
- Cock TA, Auwerx J. Leptin: cutting the fat off the bone. *Lancet* 2003;362:1572.
- Cole LA. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. *Clin Chem* 1997;43:2233.
- Conneely OM, Mulac-Jericevic B, DeMayo F, *et al.* Reproductive functions of progesterone receptors. *Recent Prog Horm Res* 2002;57:339.
- Corbacho AM, Martinez DL, Clapp C, *et al.* Roles of prolactin and related members of the prolactin/growth hormone/placental lactogen family in angiogenesis. *J Endocrinol* 2002;173:219.
- Coya R, Martul P, Algorta J, *et al.* Progesterone and human placental lactogen inhibit leptin secretion on cultured trophoblast cells from human placentas at term. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:27.
- Crawford J. A study of human placental growth with observations on the placenta in erythroblastosis foetalis. *BJOG* 1959;66:855.
- Critchley HO, Kelly RW, Baird DT, *et al.* Regulation of human endometrial function: mechanisms relevant to uterine bleeding. *Reprod Biol Endocrinol* 2006;4 Suppl 1:S5.
- Curry TE Jr, Smith MF. Impact of extracellular matrix remodeling on ovulation and the folliculo-lútea transition. *Semin Reprod Med* 2006;24(4):228.
- Dautzenberg FM, Hauger RL. The CRF peptide family and their receptors: yet more partners discovered. *Trends Pharmacol Sci* 2002;23:71.
- Debiève F, Pampfer S, Thomas K, *et al.* Inhibin and activin production and subunit expression in human placental cells cultured in vitro. *Mol Hum Reprod* 2000;6(8):743.
- Diczfalussy E, Troen P. Endocrine functions of the human placenta. *Vitam Horm* 1961;19:229.
- Dombroski RA, Casey ML, MacDonald PC, *et al.* 5-Alpha-dihydroprogesterone formation in human placenta from 5alpha-pregnan-3beta-alpha-ol-20-ones and 5-pregnan-3beta-yl-20-one sulfate. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;63:155.
- Duffy DM, Hutchison JS, Stewart DR, *et al.* Stimulation of primate lútea function by recombinant human chorionic gonadotropin and modulation of steroid, but not relaxin, production by an inhibitor of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase during simulated early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2307.
- Duncan WC, McNeilly AS, Fraser HM, *et al.* Luteinizing hormone receptor in the human corpus luteum: lack of down-regulation during maternal recognition of pregnancy. *Hum Reprod* 1996;11:2291.
- Dunn CL, Critchley HO, Kelly RW, *et al.* IL-15 regulation in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1898.
- Economos K, MacDonald PC, Casey ML, *et al.* Endothelin-1 gene expression and protein biosynthesis in human endometrium: potential modulator of endometrial blood flow. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:14.
- Edman CD, Toofanian A, MacDonald PC, *et al.* Placental clearance rate of maternal plasma androstenedione through placental estradiol formation: an indirect method of assessing uteroplacental blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:1029.
- Elliott CL, Allport VC, Loudon JA, *et al.* Nuclear factor-kappa B is essential for up-regulation of interleukin-8 expression in human amnion and cervical epithelial cells. *Mol Hum Reprod* 2001;7:787.
- Evans J, Salamonsen LA. Inflammation, leukocytes and menstruation. *Rev Endocr Metab Disord* 2012;13(4):277.
- Faas MM, de Vos P. Uterine NK cells and macrophages in pregnancy. *Placenta* 2017;56:44.
- Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, *et al.* Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7:1342.
- Ferenczy A. Studies on the cytodynamics of human endometrial regeneration. I. Scanning electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:64.
- Filicori M, Santoro N, Merriam GR, *et al.* Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:1136.
- Fisk NM, MacLachlan N, Ellis C, *et al.* Absent end-diastolic flow in first trimester umbilical artery. *Lancet* 1988;2:1256.
- Florio P, Franchini A, Reis FM, *et al.* Human placenta, chorion, amnion and decidua express different variants of corticotropin-releasing factor receptor messenger RNA. *Placenta* 2000;21:32.
- Florio P, Mezzesimi A, Turchetti V, *et al.* High levels of human chromogranin A in umbilical cord plasma and amniotic fluid at parturition. *J Soc Gynecol Invest* 2002;9:32.
- France JT, Liggins GC. Placental sulfatase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1969;29:138.
- Frandsen VA, Stakemann G. The site of production of oestrogenic hormones in human pregnancy: hormone excretion in pregnancy with anencephalic fetus. *Acta Endocrinol* 1961;38:383.
- Fraser HM, Wulff C. Angiogenesis in the primate ovary. *Reprod Fertil Dev* 2001;13:557.
- Fu B, Li X, Sun R, *et al.* Natural killer cells promote immune tolerance by regulating inflammatory TH17 cells at the human maternal-fetal interface. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(3):E231.
- Fuglsang J, Skjaerbaek C, Espelund U, *et al.* Ghrelin and its relationship to growth hormones during normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(5):554.
- Fuzzi B, Rizzo R, Criscuoli L, *et al.* HLA-G expression in early embryos is a fundamental prerequisite for the obtainment of pregnancy. *Eur J Immunol* 2002;32:311.
- Garcia-Velasco JA, Arici A. Chemokines and human reproduction. *Fertil Steril* 1999;71:983.
- Gargett CE, Rogers PA. Human endometrial angiogenesis. *Reproduction* 2001;121:181.
- Genazzani AR, Fraioli F, Hurlimann J, *et al.* Immunoreactive ACTH and cortisol plasma levels during pregnancy. Detection and partial purification of corticotrophin-like placental hormone: the human chorionic corticotrophin (HCC). *Clin Endocrinol (Oxf)* 1975;4:1.
- Genbacev O, Ratkovic M, Kraincanic M, *et al.* Effect of prostaglandin PGE2alpha on the synthesis of placental proteins and human placental lactogen (HPL). *Prostaglandins* 1977;13:723.
- Georgia S, Bhushan A. Pregnancy hormones boost beta cells via serotonin. *Nat Med* 2010;16(7):756.
- Germain A, Attaroglu H, MacDonald PC, *et al.* Parathyroid hormone-related protein mRNA in avascular human amnion. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1173.
- Gibson DA, Simitsidelis I, Cousins FL, *et al.* Intracrine androgens enhance decidualization and modulate expression of human endometrial receptivity genes. *Sci Rep* 2016;286.
- Golander A, Hurley T, Barrett J, *et al.* Prolactin synthesis by human choriondecidual tissue: a possible source of prolactin in the amniotic fluid. *Science* 1978;202:311.
- Goldman-Wohl DS, Ariel I, Greenfield C, *et al.* HLA-G expression in extravillous trophoblasts is an intrinsic property of cell differentiation: a lesson learned from ectopic pregnancies. *Mol Hum Reprod* 2000;6:535.
- Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996;17:121.
- Greer LG, Casey BM, Halvorson LM, *et al.* Antithyroid antibodies and parity: further evidence for microchimerism in autoimmune thyroid disease. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(5):471.e1.
- Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, *et al.* Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1401.
- Grumbach MM. Aromatase deficiency and its consequences. *Adv Exp Med Biol* 2011;707:19.
- Grumbach MM, Kaplan SL. On placental origin and purification of chorionic growth hormone prolactin and its immunoassay in pregnancy. *Trans N Y Acad Sci* 1964;27:167.
- Gualillo O, Caminos J, Blanco M, *et al.* Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 2001;142:788.
- Gubbay O, Critchley HO, Bowen JM, *et al.* Prolactin induces ERK phosphorylation in epithelial and CD56(+) natural killer cells of the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2329.
- Gurpide E, Schweser J, Welch MT, *et al.* Fetal and maternal metabolism of estradiol during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1966;26:1355.
- Gurpide E, Tseng J, Escarcena L, *et al.* Fetomaternal production and transfer of progesterone and uridine in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113:21.

- Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli UA, Taylor HS, *et al.* The role of growth factors and cytokines during implantation: endocrine and paracrine interactions. *Semin Reprod Med* 2009;27(1):62.
- Hafez ES, Ludwig H, Metzger H, *et al.* Human endometrial fluid kinetics as observed by scanning electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:929.
- Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, *et al.* Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med* 2006;12:1065.
- Hansell DJ, Bryant-Greenwood GD, Greenwood FC, *et al.* Expression of the human relaxin H1 gene in the decidua, trophoblast, and prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:899.
- Harada N, Ogawa H, Shozu M, *et al.* Biochemical and molecular genetic analyses on placental aromatase (P-450AROM) deficiency. *J Biol Chem* 1992;267:4781.
- Henson MC, Castracane VD. Leptin: roles and regulation in primate pregnancy. *Semin Reprod Med* 2002;20:113.
- Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: Hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 1999;9:653.
- Hertig AT. The placenta: some new knowledge about an old organ. *Obstet Gynecol* 1962;20:859.
- Hillier SG. Gonadotropin control of ovarian follicular growth and development. *Mol Cell Endocrinol* 2001;179:39.
- Horgan CE, Roumimper H, Tucker R, *et al.* Altered decorin and Smad expression in human fetal membranes in PPRM. *Biol Reprod* 2014;91(5):105.
- Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, *et al.* Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. *Endocrinology* 2001;142:4163.
- Hoshina M, Boothby M, Boime I, *et al.* Cytological localization of chorionic gonadotropin alpha and placental lactogen mRNAs during development of the human placenta. *J Cell Biol* 1982;93:190.
- Hreinsson JG, Scott JE, Rasmussen C, *et al.* Growth differentiation factor-9 promotes the growth, development, and survival of human ovarian follicles in organ culture. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:316.
- Hudson P, Haley J, John M, *et al.* Structure of a genomic clone encoding biologically active human relaxin. *Nature* 1983;301:628.
- Hudson P, John M, Crawford R, *et al.* Relaxin gene expression in human ovaries and the predicted structure of a human preprorelaxin by analysis of cDNA clones. *EMBO J* 1984;3:2333.
- Hunt JS, Orr HT. HLA and maternal-fetal recognition. *FASEB J* 1992;6:2344.
- Iwashita M, Kudo Y, Shinozaki Y, *et al.* Gonadotropin-releasing hormone increases serum human chorionic gonadotropin in pregnant women. *Endocr J* 1993;40:539.
- Jeffrey J. Collagen and collagenase: pregnancy and parturition. *Semin Perinatol* 1991;15:118.
- Johnson EL, Chakraborty R. Placental Hofbauer cells limit HIV-1 replication and potentially offset mother to child transmission (MTCT) by induction of immunoregulatory cytokines. *Retrovirology* 2012;9:101.
- Johnson PM, Christmas SE, Vince GS, *et al.* Immunological aspects of implantation and implantation failure. *Hum Reprod* 1999;14(suppl 2):26.
- Jones RL, Stoikos C, Findlay JK, *et al.* TGF- β superfamily expression and actions in the endometrium and placenta. *Reproduction* 2006;132:217.
- Jones SA, Brooks AN, Challis JR, *et al.* Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1989a;68:825.
- Jones SA, Challis JR. Local stimulation of prostaglandin production by corticotropin-releasing hormone in human fetal membranes and placenta. *Biochem Biophys Res Commun* 1989b;159:192.
- Kaipia A, Hsueh AJ. Regulation of ovarian follicle atresia. *Annu Rev Physiol* 1997;59:349.
- Kane N, Kelly R, Saunders PTK, *et al.* Proliferation of uterine natural killer cells is induced by hCG and mediated via the mannose receptor. *Endocrinology* 2009;150(6):2882.
- Kaneko Y, Murphy CR, Day ML, *et al.* Extracellular matrix proteins secreted from both the endometrium and the embryo are required for attachment: a study using a co-culture model of rat blastocysts and Ishikawa cells. *J Morphol* 2013;274(1):63.
- Katzenellenbogen BS, Sun J, Harrington WR, *et al.* Structure-function relationships in estrogen receptors and the characterization of novel selective estrogen receptor modulators with unique pharmacological profiles. *Ann NY Acad Sci* 2001;949:6.
- Kaufmann P, Scheffen I. Placental development. In Polin R, Fox W (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: Saunders; 1992.
- Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, *et al.* Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med* 2010;16(7):804.
- King BF, Menton DN. Scanning electron microscopy of human placental villi from early and late in gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:824.
- Kraiem Z, Sadeh O, Blithe DL, *et al.* Human chorionic gonadotropin stimulates thyroid hormone secretion, iodide uptake, organification, and adenosine 3',5'-monophosphate formation in cultured human thyrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:595.
- Kurman RJ, Young RH, Norris HJ, *et al.* Immunocytochemical localization of placental lactogen and chorionic gonadotropin in the normal placenta and trophoblastic tumors, with emphasis on intermediate trophoblast and the placental site trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Pathol* 1984;3:101.
- Kurtzman JT, Wilson H, Rao CV, *et al.* A proposed role for hCG in clinical obstetrics. *Semin Reprod Med* 2001;19:63.
- La Cava A, Alviggi C, Matarese G, *et al.* Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004;82:4.
- LeBouteiller P, Solier C, Proll J, *et al.* Placental HLA-G protein expression in vivo: where and what for? *Hum Reprod Update* 1999;5:223.
- Lessey BA, Castelbaum AJ. Integrins and implantation in the human. *Rev Endocr Metab Disord* 2002;3:107.
- Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, *et al.* Integrins as markers of uterine receptivity in women with primary unexplained infertility. *Fertil Steril* 1995;63:535.
- Liao S, Vickers MH, Taylor RS, *et al.* Human placental growth hormone is increased in maternal serum at 20 weeks of gestation in pregnancies with large-for-gestation-age babies. *Growth Factors* 2016;34(5-6):203.
- Licht P, Russu V, Wildt L, *et al.* On the role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the embryo-endometrial microenvironment: implications for differentiation and implantation. *Semin Reprod Med* 2001;19:37.
- Lindhard A, Bentin-Ley U, Ravn V, *et al.* Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. *Fertil Steril* 2002;78:221.
- Lobo SC, Srisuparp S, Peng X, *et al.* Uterine receptivity in the baboon: modulation by chorionic gonadotropin. *Semin Reprod Med* 2001;19:69.
- Loke YM, King A. Human Implantation. Cell Biology and Immunology. Cambridge: Cambridge University Press; 1995.
- Loquet P, Broughton-Pipkin F, Symonds E, *et al.* Blood velocity waveforms and placental vascular formation. *Lancet* 1988;2:1252.
- Luo S, Yu H, Wu D, *et al.* Transforming growth factor β 1 inhibits steroidogenesis in human trophoblast cells. *Molecular Human Reproduction* 2002;8(3):318.
- MacDonald PC. Placental steroidogenesis. In Wynn RM (ed.). *Fetal Homeostasis*. Vol. I. New York: New York Academy of Sciences; 1965a.
- MacDonald PC, Siiteri PK. Origin of estrogen in women pregnant with an anencephalic fetus. *J Clin Invest* 1965b;44:465.
- MacDonald PC, Siiteri PK. Study of estrogen production in women with hydatidiform mole. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;24:685.
- MacDonald PC, Siiteri PK. The in vivo mechanisms of origin of estrogen in subjects with trophoblastic tumors. *Steroids* 1966;8:589.
- Macklon NS, Fauser BC. Follicle-stimulating hormone and advanced follicle development in the human. *Arch Med Res* 2001;32:595.
- Manaster I, Mizrahi S, Goldman-Wohl D, *et al.* Endometrial NK cells are special immature cells that await pregnancy. *J Immunol* 2008;181:1869.
- Marcellin L, Schmitz T, Messaoudene M, *et al.* Immune modifications in fetal membranes overlying the cervix precede parturition in humans. *J Immunol* 2017;198(3):1345.
- Markee J. Menstruation in intraocular endometrial transplants in the rhesus monkey. *Contrib Embryol* 1940;28:219.
- Maruo T, Ladines-Llave CA, Matsuo H, *et al.* A novel change in cytologic localization of human chorionic gonadotropin and human placental lactogen in first-trimester placenta in the course of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:217.
- Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Hum Reprod Update* 2015;21(6):748.
- McCabe ER. Adrenal hypoplasias and aplasias. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WE, *et al.* (eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001.
- McCombs H, Craig M. Decidual necrosis in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1964;24:436.
- McGregor WG, Kuhn RW, Jaffe RB, *et al.* Biologically active chorionic gonadotropin: synthesis by the human fetus. *Science* 1983;220:306.
- McGregor WG, Raymoure WJ, Kuhn RW, *et al.* Fetal tissue can synthesize a placental hormone. Evidence for chorionic gonadotropin beta-subunit synthesis by human fetal kidney. *J Clin Invest* 1981;68:306.
- Mesiano S. The endocrinology of human pregnancy and fetoplacental neuroendocrine development. In Strauss JF, Barbieri RL (eds.). *Yen and*

- Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 6a. ed. Philadelphia: Saunders; 2009.
- Mi Y, Wang W, Zhang C, *et al.* Autophagic degradation of collagen 1A1 by cortisol in human amnion fibroblasts. *Endocrinology* 2017;158(4):1005.
- Miller-Lindholm AK, LaBenz CJ, Ramey J, *et al.* Human chorionic gonadotropin-beta gene expression in first trimester placenta. *Endocrinology* 1997;138:5459.
- Moffett-King A: Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2002;2:656.
- Mogami H, Keller PW, Shi H, *et al.* Effect of thrombin on human amnion mesenchymal cells, mouse fetal membranes, and preterm birth. *J Biol Chem* 2014;289(19):13295.
- Mogami H, Kishore AH, Shi H, *et al.* Fetal fibronectin signaling induces matrix metalloproteinases and cyclooxygenase-2 (COX-2) in amnion cells and preterm birth in mice. *J Biol Chem* 2013;288(3):1953.
- Moore JJ, Dubyak GR, Moore RM, *et al.* Oxytocin activates the inositol-phospholipid-protein kinase-C system and stimulates prostaglandin production in human amnion cells. *Endocrinology* 1988;123:1771.
- Moore KL, Persaud TV, Torchia MG (eds.). The Developing Human. Clinically Oriented Embryology. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2013.
- Moore RM, Redline RW, Kumar D, *et al.* Differential expression of fibulin family proteins in the para-cervical weak zone and other areas of human fetal membranes. *Placenta* 2009;30(4):335.
- Morrish DW, Bhardwaj D, Paras MT, *et al.* Transforming growth factor beta 1 inhibits placental differentiation and human chorionic gonadotropin and human placental lactogen secretion. *Endocrinology* 1991;129(1):22.
- Morrish DW, Marusyk H, Siy O, *et al.* Demonstration of specific secretory granules for human chorionic gonadotropin in placenta. *J Histochem Cytochem* 1987;35:93.
- Mote PA, Balleine RL, McGowan EM, *et al.* Colocalization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2963.
- Mote PA, Balleine RL, McGowan EM, *et al.* Heterogeneity of progesterone receptors A and B expression in human endometrial glands and stroma. *Hum Reprod* 2000;15(suppl 3):48.
- Navot D, Bergh P. Preparation of the human endometrium for implantation. *Ann N Y Acad Sci* 1991;622:212.
- Nemeth E, Tashima LS, Yu Z, *et al.* Fetal membrane distention: I. Differentially expressed genes regulated by acute distention in amniotic epithelial (WISH) cells. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:50.
- Nguyen H, Dubernard G, Aractingi S, *et al.* Feto-maternal cell trafficking: a transfer of pregnancy associated progenitor cells. *Stem Cell Rev* 2006;2:111.
- Nicholson RC, King BR. Regulation of CRH gene expression in the placenta. *Front Horm Res* 2001;27:246.
- Nikas G. Cell-surface morphological events relevant to human implantation. *Hum Reprod* 2003;2:37.
- Nusken E, Wohlfarth M, Lippach G, *et al.* Reduced perinatal leptin availability may contribute to adverse metabolic programming in a rat model of uteroplacental insufficiency. *Endocrinology* 2016;157(5):1813.
- Ny T, Wahlberg P, Brandstrom IJ, *et al.* Matrix remodeling in the ovary: regulation and functional role of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems. *Mol Cell Endocrinol* 2002;187:29.
- O'Sullivan CM, Liu SY, Karpinka JB, *et al.* Embryonic hatching enzyme strypsin/ISP1 is expressed with ISP2 in endometrial glands during implantation. *Mol Reprod Dev* 2002;62:328.
- Odagiri E, Sherrell BJ, Mount CD, *et al.* Human placental immunoreactive corticotropin, lipotropin, and beta-endorphin: evidence for a common precursor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:2027.
- Parker CR Jr, Carr BR, Simpson ER, *et al.* Decline in the concentration of low-density lipoprotein-cholesterol in human fetal plasma near term. *Metabolism* 1983;32:919.
- Parker CR Jr, Simpson ER, Bilheimer DW, *et al.* Inverse relation between low-density lipoprotein-cholesterol and dehydroisoandrosterone sulfate in human fetal plasma. *Science* 1980;208:512.
- Patel N, Alsat E, Igout A, *et al.* Glucose inhibits human placental GH secretion, in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1743.
- Peluso JJ. Non-genomic actions of progesterone in the normal and neoplastic mammalian ovary. *Semin Reprod Med* 2007;25:198.
- Peng B, Zhu H, Klausen C, *et al.* GnRH regulates trophoblast invasion via RUNX2-mediated MMP2/9 expression. *Mol Hum Reprod* 2016;22(2):119.
- Pereira de Sousa FL, Chaiwangyen W, Morales-Prieto DM, *et al.* Involvement of STAT1 in proliferation and invasiveness of trophoblastic cells. *Reprod Biol* 2017;17(3):218.
- Petraglia F, Florio P, Benedetto C, *et al.* Urocortin stimulates placental adrenocorticotropin and prostaglandin release and myometrial contractility in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1420.
- Petraglia F, Giardino L, Coukos G, *et al.* Corticotropin-releasing factor and parturition: plasma and amniotic fluid levels and placental binding sites. *Obstet Gynecol* 1990;75:784.
- Petraglia F, Vaughan J, Vale W, *et al.* Inhibin and activin modulate the release of gonadotropin-releasing hormone, human chorionic gonadotropin, and progesterone from cultured human placental cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:5114.
- Petraglia F, Woodruff TK, Botticelli G, *et al.* Gonadotropin-releasing hormone, inhibin, and activin in human placenta: evidence for a common cellular localization. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1184.
- Pijnenborg R. Trophoblast invasion. *Reprod Med Rev* 1994;3:53.
- Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, *et al.* Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983;4:397.
- Piper KP, McLarnon A, Arrazi J, *et al.* Functional HY-specific CD8+ T cells are found in a high proportion of women following pregnancy with a male fetus. *Biol Reprod* 2007;76:96.
- PrabhuDas M, Bonney E, Caron K, *et al.* Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspective and challenges. *Nat Immunol* 2015;16(4):328.
- Prakash A, Laird S, Tuckerman E, *et al.* Inhibin A and activin A may be used to predict pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2005;83(6):1758.
- Qin X, Chua PK, Ohira RH, *et al.* An autocrine/paracrine role of human decidua relaxin. II. Stromelysin-1 (MMP-3) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1). *Biol Reprod* 1997a;56:812.
- Qin X, Garibay-Tupas J, Chua PK, *et al.* An autocrine/paracrine role of human decidua relaxin. I. Interstitial collagenase (matrix metalloproteinase-1) and tissue plasminogen activator. *Biol Reprod* 1997b;56:800.
- Rahmati M, Petitbarat M, Dubanchet S, *et al.* Colony stimulating factors 1, 2, 3 and early pregnancy steps: from bench to bedside. *J Reprod Immunol* 2015;109:1.
- Rainey WE, Carr BR, Wang ZN, *et al.* Gene profiling of human fetal and adult adrenals. *J Endocrinol* 2001;171:209.
- Rajagopalan S, Long EO. Cellular senescence induced by CD158d reprograms natural killer cells to promote vascular remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(50):20596.
- Ramsey EM, Donner MW. Placental Vasculature and Circulation. Philadelphia: Saunders; 1980.
- Reyes L, Wolfe B, Golos T, *et al.* Hofbauer cells: placental macrophages of fetal origin. *Results Probl Cell Differ* 2017;62:45.
- Richards JS. Genetics of ovulation. *Semin Reprod Med* 2007;25(4):235.
- Riddick DH, Luciano AA, Kusmik WF, *et al.* Evidence for a nonpituitary source of amniotic fluid prolactin. *Fertil Steril* 1979;31:35.
- Riley S, Walton J, Herlick J, *et al.* The localization and distribution of corticotropin-releasing hormone in the human placenta and fetal membranes throughout gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1001.
- Robidoux J, Simoneau L, St Pierre S, *et al.* Characterization of neuropeptide Y-mediated corticotropin-releasing factor synthesis and release from human placental trophoblasts. *Endocrinology* 2000;141:2795.
- Robinson BG, Emanuel RL, Frim DM, *et al.* Glucocorticoid stimulates expression of corticotropin-releasing hormone gene in human placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:5244.
- Rogers PA, Donoghue JF, Walter LM, *et al.* Endometrial angiogenesis, vascular maturation, and lymphangiogenesis. *Reprod Sci* 2009;16(2):147.
- Rosario FJ, Powell TL, Jansson T, *et al.* Activation of placental insulin and mTOR signaling in a mouse model of maternal obesity associated with fetal overgrowth. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016a;310(1):R87.
- Rosario GX, Stewart CL. The multifaceted actions of leukaemia inhibitory factor in mediating uterine receptivity and embryo implantation. *Am J Reprod Immunol* 2016b;75(3):246.
- Rowe T, King L, MacDonald PC, *et al.* Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in human amnion mesenchymal and epithelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:915.
- Ruocco MG, Chaouat G, Florez L, *et al.* Regulatory T-cells in pregnancy: historical perspective, state of the art, and burning questions. *Front Immunol* 2014;5:389.
- Ryan KJ. Biological aromatization of steroids. *J Biol Chem* 1959a;234:268.
- Ryan KJ. Metabolism of C-16-oxygenated steroids by human placenta: the formation of estriol. *J Biol Chem* 1959b;234:2006.

- Salido EC, Yen PH, Barajas L, *et al.* Steroid sulfatase expression in human placenta: immunocytochemistry and in situ hybridization study. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1564.
- Saunders PT. Does estrogen receptor beta play a significant role in human reproduction? *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:222.
- Saxe A, Dean S, Gibson G, *et al.* Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in venous umbilical cord blood of healthy neonates. *J Perinat Med* 1997;25:288.
- Segaloff A, Sternberg W, Gaskill C, *et al.* Effects of luteotrophic doses of chorionic gonadotropin in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1951;11:936.
- Short R. Steroids in the follicular fluid and the corpus luteum of the mare. A "two cell type" theory of ovarian steroid synthesis. *J Endocrinol* 1962;24:59.
- Shozu M, Akasofu K, Harada T, *et al.* A new cause of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:560.
- Siiteri PK, MacDonald PC. Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1966;26:751.
- Siiteri PK, MacDonald PC. The utilization of circulating dehydroisoandrosterone sulfate for estrogen synthesis during human pregnancy. *Steroids* 1963;2:713.
- Siler-Khodr TM. Chorionic peptides. In McNellis D, Challis JRG, MacDonald PC, *et al.* (eds.). *The Onset of Labor: Cellular and Integrative Mechanisms*. Ithaca: Perinatology Press; 1988.
- Siler-Khodr TM, Khodr GS. Content of luteinizing hormone-releasing factor in the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:216.
- Siler-Khodr TM, Khodr GS. Dose response analysis of GnRH stimulation of hCG release from human term placenta. *Biol Reprod* 1981;25:353.
- Siler-Khodr TM, Khodr GS, Valenzuela G, *et al.* Immunoreactive gonadotropin-releasing hormone level in maternal circulation throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:376.
- Simmonds CS, Karsenty G, Karaplis AD, *et al.* Parathyroid hormone regulates fetal-placental mineral homeostasis. *J Bone Miner Res* 2010;25(3):594.
- Simoni MK, Jurado KA, Abrahams VM, *et al.* Zika virus infection of Hofbauer cells. *Am J Reprod Immunol* 2017;77(2):1.
- Simpson ER. Genetic mutations resulting in loss of aromatase activity in humans and mice. *J Soc Gynecol Investig* 2000;7:S18.
- Simpson ER, Burkhardt MF. Acyl CoA: cholesterol acyl transferase activity in human placental microsomes: inhibition by progesterone. *Arch Biochem Biophys* 1980;200:79.
- Simpson ER, Carr BR, Parker CR Jr, *et al.* The role of serum lipoproteins in steroidogenesis by the human fetal adrenal cortex. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:146.
- Sipos PI, Rens W, Schlecht H, *et al.* Uterine vasculature remodeling in human pregnancy involves functional macrochimerism by endothelial colony forming cells of fetal origin. *Stem Cells* 2013;31:1363.
- Soares MJ, Chakraborty D, Renaud SJ, *et al.* Regulatory pathways controlling the endovascular invasive trophoblast cell linear. *J Reprod Dev* 2012;58(3):283.
- Song Y, Keelan J, France JT, *et al.* Activin-A stimulates, while transforming growth factor beta 1 inhibits, chorionic gonadotropin production and aromatase activity in cultures human placental trophoblasts. *Placenta* 1996;17(8):603.
- Steele GL, Currie WD, Yuen BH, *et al.* Acute stimulation of human chorionic gonadotropin secretion by recombinant human activin-A in first trimester human trophoblast. *Endocrinology* 1993;133:297.
- Stevens AM. Microchimeric cells in systemic lupus erythematosus: targets or innocent bystanders? *Lupus* 2006;15:820.
- Sugino N, Kashida S, Karube-Harada A, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors in human endometrium throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *Reproduction* 2002;123:379.
- Thiruchelvam U, Dransfield I, Saunders PTK, *et al.* The importance of the macrophage within the human endometrium. *J Leukoc Biol* 2013;93(2):217.
- Tomer Y, Huber GK, Davies TF, *et al.* Human chorionic gonadotropin (hCG) interacts directly with recombinant human TSH receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1477.
- Trombly DJ, Woodruff TK, Mayo KE, *et al.* Roles for transforming growth factor beta superfamily proteins in early folliculogenesis. *Semin Reprod Med* 2009;27(1):14.
- Tsai SJ, Wu MH, Chen HM, *et al.* Fibroblast growth factor-9 is an endometrial stromal growth factor. *Endocrinology* 2002;143:2715.
- Tsuruta E, Tada H, Tamaki H, *et al.* Pathogenic role of asialo human chorionic gonadotropin in gestational thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:350.
- Tyson JE, Hwang P, Guyda H, *et al.* Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113:14.
- Vande Wiele RL, Bogumil J, Dyrenfurth I, *et al.* Mechanisms regulating the menstrual cycle in women. *Recent Prog Horm Res* 1970;26:63.
- Vaskivuo TE, Ottander U, Oduwale O, *et al.* Role of apoptosis, apoptosis-related factors and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in human corpus luteum regression. *Mol Cell Endocrinol* 2002;194(1-2):191.
- Vickers MH, Gilmour S, Gertler A, *et al.* 20-kDa placental hGH-V has diminished diabetogenic and lactogenic activities compared with 22-kDa hGH-N while retaining antilipogenic activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297(3):E629.
- Voltolini C, Battersby S, Novembri R, *et al.* Urocortin 2 role in placental and myometrial inflammatory mechanisms at parturition. *Endocrinology* 2015;156(2):670.
- Wadhwa PD, Porto M, Garite TJ, *et al.* Maternal corticotropin-releasing hormone levels in the early third trimester predict length of gestation in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1079.
- Walker WH, Fitzpatrick SL, Barrera-Saldana HA, *et al.* The human placental lactogen genes: structure, function, evolution and transcriptional regulation. *Endocr Rev* 1991;12:316.
- Wallace EM, Swanston IA, McNeilly AS, *et al.* Second trimester screening for Down's syndrome using maternal serum dimeric inhibin A. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44(1):17.
- Warren W, Silverman A. Cellular localization of corticotrophin releasing hormone in the human placenta, fetal membranes and decidua. *Placenta* 1995;16:147.
- Weetman AP. The immunology of pregnancy. *Thyroid* 1999;9:643.
- Wehmann RE, Nisula BC. Renal clearance rates of the subunits of human chorionic gonadotropin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:674.
- Whittle WL, Gibb W, Challis JR, *et al.* The characterization of human amnion epithelial and mesenchymal cells: the cellular expression, activity and glucocorticoid regulation of prostaglandin output. *Placenta* 2000;21:394.
- Williams PJ, Searle RF, Robson SC, *et al.* Decidual leucocyte populations in early to late gestation normal human pregnancy. *J Reprod Immunol* 2009;82(1):24.
- Winger EE, Reed JL. The multiple faces of the decidual natural killer cell. *Am J Reprod Immunol* 2013;70:1.
- Wislocki GB, Dempsey EW. Electron microscopy of the human placenta. *Anat Rec* 1955;123:133.
- Wolfahrt S, Kleine B, Rossmanith WG, *et al.* Detection of gonadotrophin releasing hormone and its receptor mRNA in human placental trophoblasts using in situ reverse transcription-polymerase chain reaction. *Mol Hum Reprod* 1998;4:999.
- Wu Z, Horgan CE, Carr O, *et al.* Biglycan and decorin differentially regulate signaling in the fetal membranes. *Matrix Biol* 2014;34:266.
- Xie L, Sadovsky Y. The function of miR-519d in cell migration, invasion, and proliferation suggests a role in early placentation. *Placenta* 2016;48:34.
- Yan C, Wang P, DeMayo J, *et al.* Synergistic roles of bone morphogenetic Protein 15 and growth differentiation Factor 9 in ovarian function. *Mol Endocrinol* 2001;15:854.
- Yoshimura M, Pekary AE, Pang XP, *et al.* Thyrotrophic activity of basic isolectric forms of human chorionic gonadotropin extracted from hydatidiform mole tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:862.
- Zhang M, Muralimanoharan S, Wortman AC, *et al.* Primate-specific miR-515 family members inhibit key genes in human trophoblast differentiation and are upregulated in preeclampsia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(45):E7069.

CAPÍTULO 6

Anomalías placentarias

PLACENTA NORMAL	111
VARIANTES DE FORMA Y TAMAÑO	112
PLACENTACIÓN EXTRACORIAL	113
TRASTORNOS CIRCULATORIOS	113
CALCIFICACIÓN PLACENTARIA	115
TUMORES PLACENTARIOS	115
CORIONAMNIOS	116
CORDÓN UMBILICAL	117

La placenta, por regla general, presenta contornos más o menos redondeados, pero una y otra vez cuando se inserta en el área del orificio cervical interno puede adoptar una apariencia de herradura, con sus dos ramas corriendo parcialmente alrededor del orificio.

—J. Whitridge Williams (1903)

La placenta es un órgano fantástico por derecho propio. Como se discutió en el capítulo 5 (p. 88), proporciona la interfaz indispensable entre la madre y el feto. De hecho, la anatomía placentaria, la fisiología y la estructura molecular siguen siendo algunos de los temas más intrigantes y poco estudiados en obstetricia.

Aunque se recomienda un examen placentario por el obstetra, por consenso, el examen patológico de rutina no es obligatorio. De hecho, los criterios específicos de indicación para una inspección detallada aún se debaten. A modo de ejemplo, el Colegio de Patólogos Estadounidenses ha recomendado el examen placentario para una extensa lista de indicaciones (Langston,

1997). Los datos, sin embargo, son insuficientes para respaldar todo esto. Como mínimo, la placenta y el cordón deben inspeccionarse en la sala de partos. La decisión de solicitar un examen patológico debe basarse en los hallazgos clínicos y placentarios (Redline, 2008; Roberts, 2008). Enumeradas en el **cuadro 6-1**, se encuentran algunas de las indicaciones en el Hospital de Parkland para examen anatómico e histopatológico de la placenta.

PLACENTA NORMAL

A término, la placenta típica pesa 470 g, es de redonda a ovalada con un diámetro de 22 cm, y tiene un grosor central de 2.5 cm (Benirschke, 2012). Está compuesta por un disco placentario, membranas extraplacentarias y cordón umbilical de tres vasos. La superficie del disco que se apoya contra la pared uterina es la *cara basal*, que está dividida por hendiduras en porciones, llamadas cotiledones. La superficie fetal es la *cara coriónica*, en la cual se inserta el cordón umbilical, típicamente en el centro. Los vasos fetales grandes que se originan en los vasos del cordón, se ramifican y se diseminan a través de la cara coriónica antes de ingresar a las vellosidades primarias del parénquima placentario. Continuando su recorrido, las arterias fetales, casi invariablemente, se disponen encima de las venas. La cara coriónica y sus vasos están cubiertos por un delgado amnios que se puede despegar con facilidad de una muestra posterior al parto.

Según lo recomendado por el Instituto Americano de Ultrasonido en Medicina (2013), la ubicación de la placenta y la relación con el orificio cervical interno se registran durante los exámenes ecográficos prenatales. Según se visualiza por ultrasonido, la placenta normal es homogénea y de 2 a 4 cm de grosor, se extiende contra el miometrio y penetra el saco amniótico. El espacio retroplacentario es un área hipocogénica que separa el miometrio de la cara basal y mide menos de 1 a 2 cm. También se visualiza el cordón umbilical, se examinan los sitios de inserción fetal y placentaria, y se cuentan sus vasos.

Muchas lesiones placentarias pueden identificarse enormemente de manera macroscópica o ecográfica, pero otras anomalías requieren un examen histopatológico para su aclaración. Una descripción detallada de estos está más allá del alcance de este capítulo, y los lectores interesados son referidos a libros de texto de

CUADRO 6-1 Algunas indicaciones para el examen patológico de la placenta^a**Indicaciones maternas**

Aloinmunización anti-CDE
 Cesárea-histerectomía
 Complicaciones del embarazo inexplicables o recurrentes
 Fiebre o infección periparto
 Infección preparto con riesgos fetales
 Interrupción
 Meconio espeso o viscoso
 Oligohidramnios o hidramnios
 Parto postérmino
 Parto pretérmino
 Sangramiento obstétrico tardío inexplicado
 Sospecha de lesión placentaria
 Trastornos sistémicos con efectos conocidos
 Trauma extenso

Indicaciones fetales y neonatales

Admisión a UCI de neonatología
 Anemia fetal
 Anomalías mayores o cariotipo anormal
 Compromiso fetal o neonatal
 Convulsiones neonatales
 Gemelo desaparecido después del primer trimestre
 Gestación multifetal
 Hidropesía fetal
 Infección o sepsis
 Muerte fetal o muerte neonatal
 Peso al nacer ≤ 10 mo. o ≥ 95 mo. percentil

Indicaciones placentarias

Cordón a término <32 cm o >100 cm
 Forma o tamaño placentario marcadamente anormal
 Inserción de cordón marginal o velamentoso
 Lesiones del cordón umbilical
 Lesiones macroscópicas
 Placenta marcadamente adherida

^a Las indicaciones se organizan alfabéticamente.

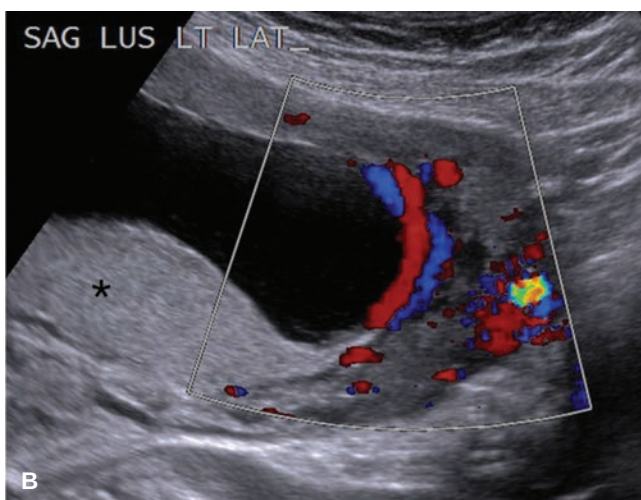


FIGURA 6-1 Lóbulo succenturiado. **A.** Los vasos se extienden desde el disco placentario principal para suministrar el pequeño lóbulo succenturiado redondo ubicado debajo de él. (Utilizado con permiso del Dr. Jaya George.) **B.** La imagen ecográfica con Doppler a color muestra el disco placentario principal implantado posteriormente (*asterisco*). El lóbulo succenturiado está ubicado en la pared uterina anterior a través de la cavidad amniótica. Los vasos se identifican como las largas estructuras tubulares rojas y cruzadas que se desplazan dentro de las membranas para conectar estas dos porciones de placenta.

Benirschke (2012), Fox (2007) y Faye-Petersen (2006) y sus colegas. Además, el síndrome de placenta accreta y la enfermedad trofoblástica gestacional se presentan respectivamente en detalle en los capítulos 20 y 41.

VARIANTES DE FORMA Y TAMAÑO

Como variantes, las placentas se pueden formar con poca frecuencia como discos separados, de tamaño casi igual. Esta *placenta bilobulada* también logra denominarse placenta bipartita o dúplex. En ésta, el cordón se inserta entre los dos lóbulos placentarios, ya sea en un puente coriónico de conexión o en membranas intermedias. Una placenta que contiene tres o más lóbulos de tamaño equivalente es rara y se denomina *multilobulada*. A diferencia de esta distribución igual, uno o más lóbulos separados por accesorios más pequeños —los *lóbulos succenturiados*— pueden desarrollarse en las membranas a una distancia de la placenta principal (figura 6-1).

Estos lóbulos tienen vasos que atraviesan las membranas. De importancia clínica, si estos vasos cubren el cuello uterino para crear una *vasa* previa, puede producirse una hemorragia fetal peligrosa después de la laceración del vaso (p. 118). Un lóbulo accesorio también se puede retener en el útero después del parto y causar atonía uterina posparto y hemorragia o endometritis tardía.

En raras ocasiones, el área de la superficie placentaria varía de la norma. Con la placenta membranacea, las vellosidades cubren la totalidad o casi toda la cavidad uterina. Esto en ocasiones puede dar lugar a una hemorragia grave debido a placenta previa o accreta asociadas (Greenberg, 1991; Pereira, 2013). Una placenta anular logra ser una variante de la placenta membranacea. Esta placenta es anular y está presente un anillo parcial o completo de tejido placentario. Estas anomalías parecen estar asociadas con

una mayor probabilidad de hemorragia preparto y posparto y crecimiento intrauterino retardado (CIUR) (Faye-Petersen, 2006; Steemers, 1995). Con la placenta fenestrada, falta la porción central de un disco placentario. En algunos casos, hay un orificio real en la placenta, pero más a menudo, el defecto involucra sólo tejido veloso, y la cara coriónica permanece intacta. Clínicamente, puede inducir erróneamente a buscar un cotiledón placentario retenido.

Durante el embarazo, la placenta normal aumenta su grosor a una velocidad de aproximadamente 1 mm por semana. Aunque no se mide como un componente de la evaluación ecográfica de rutina, este grosor típico no excede los 40 mm (Hoddick, 1985). Se considera *placentomegalia* cuando el grosor es superior a 40 mm y comúnmente resulta de un agrandamiento veloso notable. Esto puede ser secundario a diabetes materna o anemia materna grave, a hidropesía fetal, anemia o infección causada por sífilis, toxoplasmosis, parvovirus o citomegalovirus. En estas condiciones, la placenta se engrosa homogéneamente. Menos común con placentomegalia, las partes fetales están presentes, pero las vellosidades son edematosas y aparecen como pequeños quistes placentarios, como en casos de mola parcial (capítulo 20, p. 391). Las vesículas quísticas también se observan con *displasia mesenquimal placentaria*. Las vesículas en esta rara condición corresponden a vellosidades primarias agrandadas, pero a diferencia del embarazo molar, la proliferación del trofoblasto no es excesiva (Woo, 2011).

En lugar de agrandamiento veloso, la placentomegalia a menudo puede deberse a colecciones de sangre o fibrina, que imparten heterogeneidad a la placenta. Ejemplos de esto se discuten en la página 114 e incluyen la deposición masiva de fibrina perivelloso, trombosis intervellosas o subcoriónicas y grandes hematomas retroplacentarios.

PLACENTACIÓN EXTRACORIAL

La cara coriónica normalmente se extiende a la periferia de la placenta y tiene un diámetro similar al de la cara basal. Sin embargo, con la placentación extracorial, la cara coriónica no puede extenderse a esta periferia y conduce a una cara coriónica que es más pequeña que la cara basal (figura 6-2). Los dos tipos de placentas son la circummarginada y circunvalada. En una placenta circummarginada la fibrina y la hemorragia vieja se encuentran entre la

placenta y el corioamnios transparente que la recubre. Por el contrario, con una *placenta circunvalada*, la periferia del corion es un reborde circular gris-blanco, opaco y engrosado, compuesto por un pliegue doble de corion y amnios. Sonográficamente, el pliegue doble se puede ver como una banda de eco grueso y lineal que se extiende desde un borde placentario al otro. En la sección transversal, sin embargo, aparece como dos “estantes”, cada uno de los cuales se encuentra sobre un margen de la placenta opuesta (véase figura 6-2). Esta anatomía puede ayudar a diferenciar esta plataforma de las bandas y las placas amnióticas que se describen en la página 116.

En estudios observacionales relativamente pequeños de placenta circunvalada diagnosticada en el posparto, se asoció con un mayor riesgo de hemorragia anteparto, desprendimiento prematuro, muerte fetal y parto prematuro (Lademacher, 1981; Suzuki, 2008; Taniguchi, 2014). Sin embargo, en una investigación ecográfica prospectiva de 17 casos, Shen y sus asociados (2007a) encontraron que la mayoría de las placentas circunvaladas son transitorias. Los casos persistentes resultaron benignos. En general, la mayoría de los embarazos no complicados con cualquier tipo de placentación extracorial tiene resultados normales, y generalmente no se requiere un aumento de la vigilancia.

TRASTORNOS CIRCULATORIOS

Funcionalmente, los trastornos de perfusión placentaria se pueden agrupar en 1) aquellos en los que el flujo de la sangre materna hacia o dentro de los espacios intervellosos es interrumpido y 2) aquellos con flujo fetal alterado a través de las vellosidades. Estas lesiones se identifican con frecuencia en la placenta madura normal. Aunque pueden limitar el flujo sanguíneo máximo de la placenta, la reserva funcional dentro de la placenta previene el daño en la mayoría de los casos. De hecho, algunos estiman que hasta 30% de las vellosidades placentarias se puede perder sin efectos fetales adversos (Fox, 2007). Sin embargo, si son extensas, estas lesiones pueden limitar profundamente el crecimiento fetal.

Las lesiones que alteran la perfusión con frecuencia se observan de forma macroscópica o ecográfica, mientras que las lesiones más pequeñas sólo se observan histológicamente. Con la ecografía, muchos de estos, como la deposición de fibrina subcoriónica, la deposición de fibrina perivelloso y la trombosis intervellosa, aparecen como sonolucencias focales dentro de la placenta. Es im-

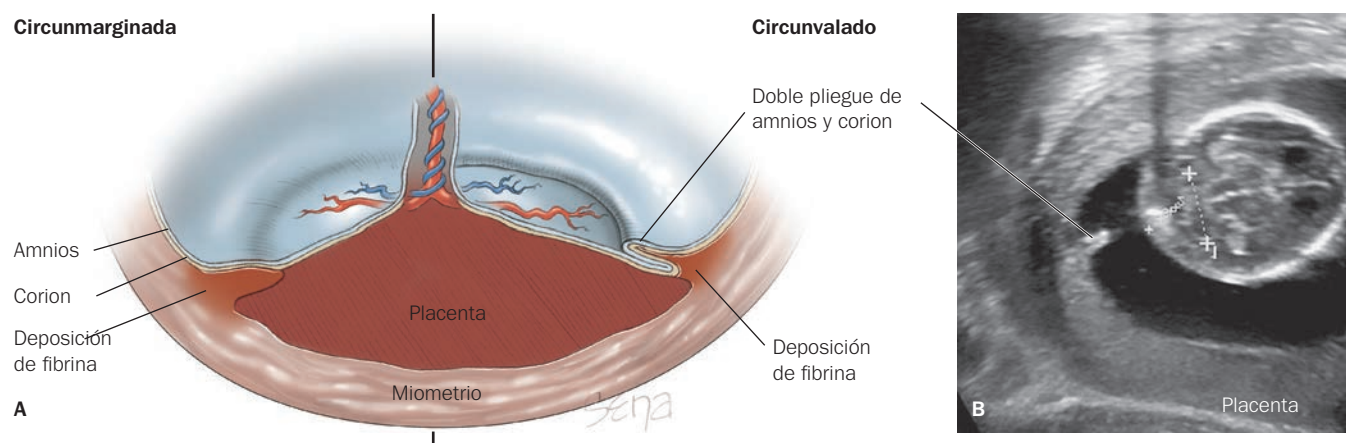


FIGURA 6-2 A. En esta ilustración, se muestran las variedades circummarginada (izquierda) y circunvalada (derecha) de la placentación extracorial. Una placenta circummarginada está cubierta por una sola capa de corioamnios. B. Esta imagen ecográfica transabdominal de escala de grises muestra una placenta circunvalada. El pliegue doble de amnios y corion crea un anillo ancho y blanco opaco y una cresta en la superficie fetal.

portante destacar que, en ausencia de complicaciones maternas o fetales, las sonolucencias placentarias aisladas se consideran hallazgos incidentales.

■ Interrupción del flujo sanguíneo materno

Deposición de fibrina subcoriónica

Estas colecciones son causadas por la disminución del flujo sanguíneo materno dentro del espacio intervelloso. En la porción de este espacio cerca de la cara coriónica, la estasis venosa es prominente y conduce a la posterior deposición de fibrina. Al observar la superficie placentaria del feto, las lesiones subcoriónicas se ven comúnmente como placas blancas, amarillas, firmes, redondas y elevadas, justo debajo de la cara coriónica.

Deposición perivellosa de fibrina

La estasis del flujo sanguíneo materno alrededor de una vellosidad individual también resulta en la deposición de fibrina y puede conducir a la disminución de la oxigenación vellositaria y a la necrosis del sincitiotrofoblasto (figura 6-3). Estos pequeños nódulos placentarios de color amarillo-blancos son extremadamente visibles dentro del parénquima de una placenta seccionada. Dentro de los límites, estos reflejan el envejecimiento placentario normal.

Infarto del piso materno. Esta variante extrema de la deposición de fibrina perivellosa es una capa fibrinoide densa dentro de la cara basal placentaria y erróneamente se denomina infarto. El *infarto del piso materno* tiene una superficie corrugada firme, gruesa, amarilla o blanca que impide el flujo sanguíneo materno normal en el espacio intervelloso. En casos específicos que se extienden más allá de la cara basal para atrapar vellosidades y obliterar el espacio intervelloso, se usa el término *deposición masiva de fibrina perivellosa*. La etiopatogenia no está clara, pero la autoinmunidad o aloinmunidad materna parece ser contributiva (Faye-Peterson, 2017; Romero, 2013). El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y los factores angiogénicos relacionados con la preeclampsia también han estado implicados (Sebire, 2002, 2003; Whitten, 2013).

La ecografía prenatal no brinda imágenes confiables de estas lesiones aunque pueden mostrar una cara basal más gruesa. Los embarazos afectados se asocian con aborto espontáneo, crecimiento intrauterino retardado, parto prematuro y muerte fetal (Andres, 1990; Mandsager, 1994). Es importante destacar que estos resultados adversos pueden recurrir en embarazos posteriores.

Trombo intervelloso

Esta es una colección de sangre materna coagulada que normalmente se encuentra en el espacio intervelloso mezclado con sangre fetal a partir de una ruptura en una vellosidad. Simplemente, estas colecciones redondas u ovaladas varían en tamaño hasta varios centímetros. Aparecen de color rojo si son recientes o de color blanco-amarillo si son más antiguas, y se desarrollan a cualquier profundidad de la placenta. Los trombos intervellosos son comunes y generalmente no están asociados con secuelas fetales adversas. Debido a que existe la posibilidad de una comunicación entre las circulaciones materna y fetal, las lesiones grandes pueden causar niveles elevados de alfa-fetoproteína en el suero materno (Salafia, 1988).

Infarto

Las vellosidades coriónicas reciben oxígeno únicamente de la circulación materna suministrada al espacio intervelloso. Cualquier enfermedad uteroplacentaria que disminuya u obstruya este suministro puede provocar el infarto de una vellosidad individual. Estas son lesiones comunes en placentas maduras y son benignas en cantidades limitadas. Cuando son numerosas, puede desarrollarse insuficiencia placentaria. Cuando son gruesas, centralmente ubicadas y distribuidas al azar, pueden estar asociadas con preeclampsia o anticoagulante lúpico.

Hematoma

Como se muestra en la figura 6-3, la unidad materno-placentaria-fetal puede desarrollar varios tipos de hematomas. Estos incluyen: 1) hematoma retroplacentario: entre la placenta y su decidua adyacente; 2) hematoma marginal, entre el corion y la decidua en

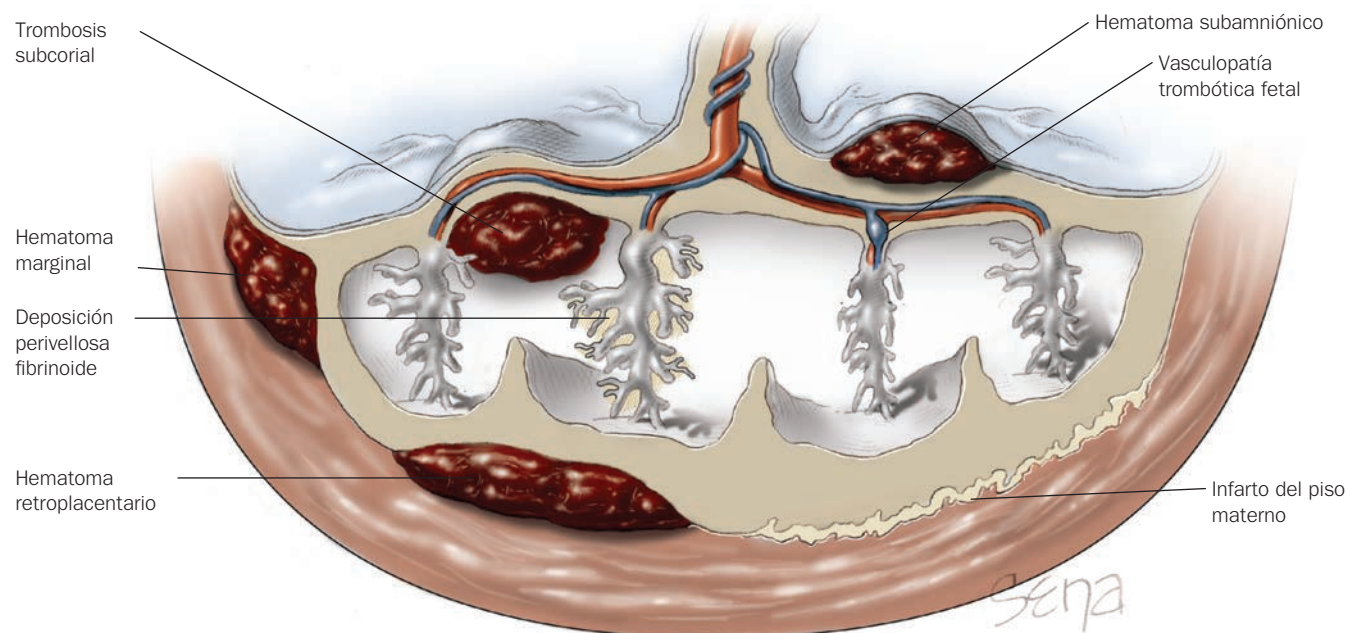


FIGURA 6-3 Posibles sitios de trastornos circulatorios placentarios relacionados con la madre y el feto. (Adaptado de Faye-Petersen, 2006.)

la periferia de la placenta, conocido clínicamente como hemorragia subcoriónica; 3) hematoma subamniónico: estos son de origen fetal y se encuentran debajo del amnios pero por encima de la cara coriónica, y 4) el trombo subcorial a lo largo del techo del espacio intervelloso y debajo de la cara coriónica. Con este último tipo, los *hematomas subcoriónicos masivos* también se conocen como *mola de Breus*.

Ecográficamente, los hematomas evolucionan con el tiempo y parecen hiperecogénicos a isoecóicos en la primera semana después de la hemorragia, hipoeocóicos de 1 a 2 semanas y, finalmente, anecoicos después de 2 semanas. La mayoría de los hematomas subcoriónicos visibles por ecografía son bastante pequeños y no tienen consecuencias clínicas. Sin embargo, colecciones extensas retroplacentarias, marginales y subcoriales se han asociado con tasas más altas de aborto espontáneo, muerte fetal intrauterina, desprendimiento de la placenta y parto prematuro (Ball, 1996; Fung, 2010; Madu, 2006; Tuuli, 2011). En esencia, el desprendimiento placentario es un gran hematoma retroplacentario clínicamente significativo.

■ Interrupción del flujo sanguíneo fetal

Vasculopatía trombotica fetal

Las lesiones placentarias que surgen de las alteraciones circulatorias fetales también se representan en la figura 6-3. La sangre fetal desoxigenada fluye desde las dos arterias umbilicales a las arterias dentro de la cara coriónica que divide y envía ramas a través de la superficie de la placenta. Este suministro de vellosidades primarias, y su trombosis, eventualmente obstruirá el flujo sanguíneo fetal. Lejos de la obstrucción, las porciones afectadas de las vellosidades se vuelven no funcionales. Los trombos en cantidades limitadas se encuentran normalmente en placentas maduras. Si existen muchas vellosidades afectadas, como se observa en la preeclampsia, el feto puede sufrir crecimiento intrauterino retardado (CIUR), el feto puede sufrir restricción de crecimiento, muerte fetal o patrones de frecuencia cardíaca fetal no alentadores (Chisholm, 2015; Lepais, 2014; Saleemuddin, 2010).

Lesiones vellosas vasculares

Existe un espectro de lesiones capilares vellosas. La *corangiosis* se caracteriza por un aumento del número de capilares dentro de las vellosidades terminales. Su definición requiere que ≥ 10 capilares estén presentes en ≥ 10 vellosidades en ≥ 10 campos vistos a través de una lente de microscopio 10 $\times$ (Altshuler, 1984). Clínicamente, se piensa que periodos largos de hipoperfusión o hipoxia estén relacionados con la causa (Stanek, 2016). A menudo se asocia con la diabetes mellitus materna (Ogino, 2000). La *corangiomas* se caracteriza por un aumento del número de capilares en las vellosidades primarias, pero las vellosidades terminales se conservan. Este hallazgo se ha relacionado con CIUR y anomalías del crecimiento fetal (Bagby, 2011). A pesar de estas asociaciones, la importancia clínica de ambas condiciones vasculares sigue sin estar clara. Los *corioangiomas* serán descritos posteriormente.

El hematoma subamniótico

Como se indicó con anterioridad, estos hematomas se encuentran entre la cara coriónica y el amnios. En la mayoría de los casos, son eventos agudos que ocurren durante la tercera etapa del parto cuando la tracción del cordón rompe un vaso cerca de la inserción del cordón.

Las grandes lesiones crónicas antes del parto pueden causar hemorragia fetomaternal o crecimiento intrauterino retardado (Deans, 1998). También pueden confundirse con otras masas placentarias como el corioangioma. En la mayoría de los casos, el

examen Doppler mostrará un flujo sanguíneo interno ausente dentro de un hematoma y permitirá la diferenciación (Sepúlveda, 2000).

CALCIFICACIÓN PLACENTARIA

Las sales de calcio se pueden depositar en toda la placenta, pero son más comunes en la cara basal. La calcificación se acumula con el avance de la gestación, y se asocian mayores grados con el tabaquismo y el aumento de los niveles séricos de calcio en la madre (Bedir Findik, 2015; Klesges, 1998; McKenna, 2005). Estos depósitos hiperecóicos se pueden ver con facilidad ecográficamente, y una escala de calcificación de 0 a 3 refleja una calcificación creciente con un grado numérico creciente (Grannum, 1979). Siguiendo este esquema, una placenta de grado 0 es homogénea, carece de calcificación y muestra una cara coriónica lisa y plana. Una placenta de grado 1 tiene ecogenicidades dispersas y ondulaciones sutiles de la cara coriónica. Un grado 2 muestra punteado ecogénico en la cara basal. Las formas de coma grandes y ecogénicas se originan a partir de una cara coriónica indentada, pero su curva no llega a la cara basal. Por último, una placenta de grado 3 tiene hendiduras ecogénicas que se extienden desde la cara coriónica a la cara basal, que crean componentes discretos que se parecen a los cotiledones. Las densidades de la cara basal también aumentan.

Como predictor, esta escala de graduación no es útil para el resultado neonatal a corto plazo (Hill, 1983; McKenna, 2005; Montan, 1986). Sin embargo, los datos de dos estudios pequeños relacionan la placenta de grado 3 antes de las 32 semanas con la muerte fetal intrauterina y algunos otros resultados adversos del embarazo (Chen, 2011, 2015).

TUMORES PLACENTARIOS

■ El corioangioma

Estos tumores benignos tienen componentes similares a los vasos sanguíneos y el estroma de las vellosidades coriónicas. También llamados corangiomas, estos tumores placentarios ocurren con una incidencia de aproximadamente 1% (Guschmann, 2003). En algunos casos, la hemorragia fetomaternal a través de los capilares del tumor conduce a niveles elevados de alfa-fetoproteína sérica materna MSAFP (*maternal serum alpha-fetoprotein*), lo que provoca una evaluación ecográfica. Su aspecto ecográfico característico muestra una lesión bien circunscrita, redondeada, predominantemente hipoeocénica, que se encuentra cerca de la cara coriónica y sobresale en la cavidad amniótica (figura 6-4). Documentar el aumento del flujo sanguíneo mediante Doppler ayuda a distinguir estas lesiones de otras masas placentarias como hematomas, mola hidatidiforme parcial, teratomas, metástasis y leiomiomas (Prapas, 2000). Aunque raros, los tumores *corangiocarcinoma* reflejan clínicamente corangiomas (Huang, 2015).

Los corioangiomas pequeños generalmente son asintomáticos. Los tumores grandes, por lo regular aquellos que miden >4 cm, pueden crear una derivación arteriovenosa significativa dentro de la placenta que puede causar insuficiencia cardíaca de alto gasto, hidropesía y muerte fetal (Al Wattar, 2014). La compresión de los eritrocitos fetales dentro de los vasos del tumor puede conducir a hemólisis y anemia microangiopática (Bauer, 1978). El hidramnios, el parto prematuro y crecimiento intrauterino retardado son otras secuelas. Los casos raros incluyen ruptura de vasos tumorales, hemorragia y muerte fetal (Batukan, 2001). En el otro extremo, el infarto tumoral raro puede conducir a la reversión de los síntomas (Zalel, 2002).

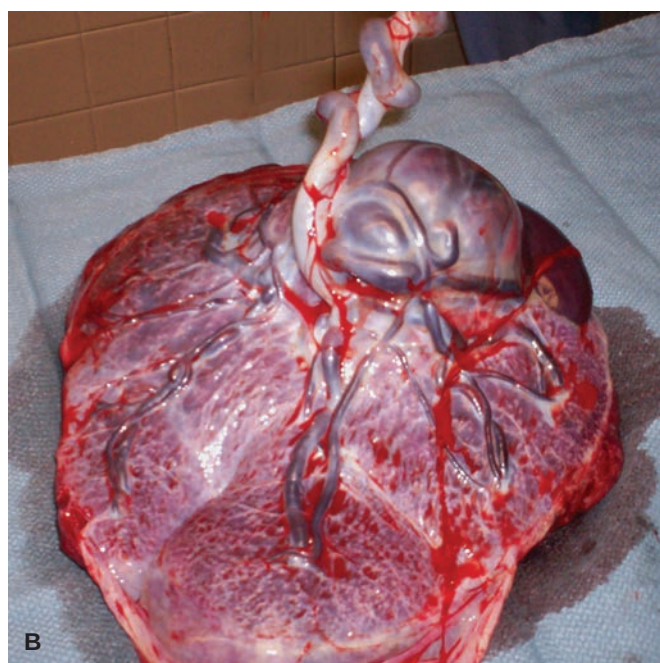
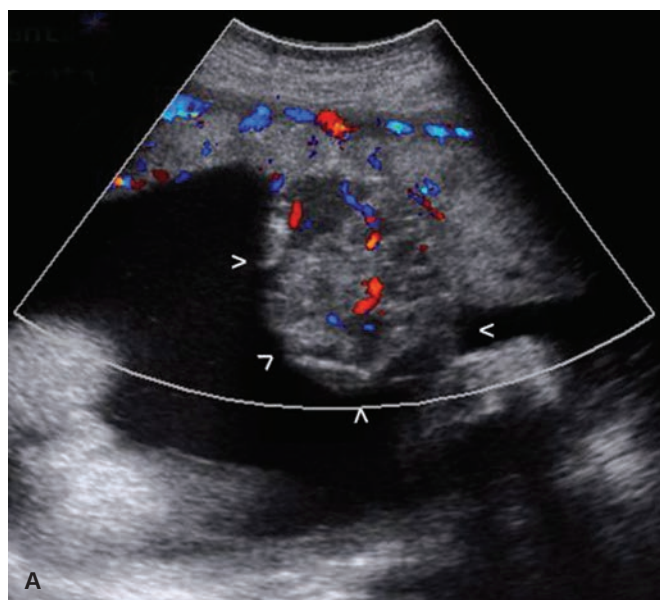


FIGURA 6-4 El corioangioma placentario. **A.** La imagen Doppler muestra el flujo sanguíneo a través de un gran corioangioma con su borde delimitado por flechas blancas. **B.** En general, el corioangioma es una masa redonda, bien circuncidada, que sobresale de la superficie fetal.

El examen Doppler a escala de grises y colores de la placenta y el volumen de líquido amniótico se usan para identificar estos tumores. Las herramientas de diagnóstico que pueden afirmar la hemorragia fetomaterna asociada incluyen el nivel de MSAFP y la tinción de Kleihauer-Betke. Entre la atención fetal, la ecocardiografía evalúa la función cardíaca, mientras que el Doppler de la arteria cerebral media se usa para identificar la anemia fetal.

Varias terapias fetales interfieren con el suministro vascular al tumor y revierten la insuficiencia cardíaca fetal. En centros perinatales especializados, la ablación endoscópica con láser de los vasos alimentadores al tumor se usa con mayor frecuencia y se asocia

con resultados fetales favorables (Hosseinzadeh, 2015). La transfusión fetal, que puede tratar la anemia grave; la amniorreducción, que logra contrarrestar el hidramnios, y el uso de digoxina, que consigue ayudar a la insuficiencia cardíaca fetal, son otras de las terapias útiles.

■ Los tumores metastásicos

Los tumores malignos maternos raramente hacen metástasis en la placenta. De los que sí lo hacen, los melanomas, las leucemias y los linfomas, y el cáncer de mama son los más comunes (Al-Adnani, 2007). Las células tumorales por lo general están limitadas dentro del espacio intervilloso. Como resultado, las metástasis al feto son poco frecuentes, pero se observan con mayor frecuencia con el melanoma (Alexander, 2003).

Del mismo modo, los casos en los que la malignidad fetal metastatiza a la placenta son raros (Reif, 2014). Estos son tumores neuroectodérmicos predominantemente fetales, y sólo un caso en la literatura describe el trasplante de tumor al útero materno (Nath, 1995).

CORIONAMNIOS

■ La corioamnionitis

La flora normal del tracto genital puede colonizar e infectar las membranas, el cordón umbilical y, al final, el feto. Las bacterias suelen ascender después de la rotura prolongada de la membrana y durante el parto para causar infección. Los organismos inicialmente infectan el corion y la decidua adyacente en el área que cubre el orificio cervical interno.

Posteriormente, la progresión conduce a una afectación de espesor total de las membranas, la corioamnionitis. Los organismos a menudo se diseminan a lo largo de la superficie corioamniótica para colonizar y replicarse en el líquido amniótico. La inflamación de la cara coriónica y de la *funisitis* del cordón umbilical puede seguir (Kim, 2015; Redline, 2012).

Más comúnmente, hay corioamnionitis microscópica u oculta, que es causada por una amplia variedad de microorganismos. Esto se cita con frecuencia como una posible explicación para muchos casos de ruptura prematura de membranas, trabajo de parto prematuro, o ambos, que de otra manera no se explicarían, como se discutió en el capítulo 42 (p. 810). En algunos casos, la infección grave se caracteriza por la nubosidad de la membrana y a veces va acompañada de un olor fétido que depende de las especies bacterianas.

■ Otras anomalías de la membrana

El *amnios nodoso* es una afección caracterizada por numerosos nódulos pequeños, de color moreno claro, en el amnios que recubre la cara coriónica. Estos pueden legrarse de la superficie fetal y contener depósitos de escamas fetales y fibrina que reflejan oligohidramnios prolongado e intenso (Adeniran, 2007).

Las membranas fetales pueden formar dos estructuras similares a bandas. De éstas, la *secuencia de bandas amnióticas* es una continuidad de disrupción anatómica en la que las bandas de amnios atan, constriñen o amputan las partes fetales. Las bandas amnióticas comúnmente causan defectos tales como reducción de extremidades, grietas faciales o encefalocele (Barzilay, 2015; Guzmán-Huerta, 2013). El comprometimiento del cordón umbilical es otra consecuencia (Barros, 2014; Heifetz, 1984b). Los defectos graves de la columna vertebral o la pared ventral que acompañan a las bandas amnióticas sugieren un complejo de la pared del miembro, descrito en el capítulo 10 (p. 206).

Clínicamente, la ecografía a menudo primero identifica las secuelas de esta secuencia en lugar de las bandas mismas. Al igual que con cualquier anomalía fetal, está indicada la ecografía dirigida. La identificación de un defecto de reducción de la extremidad, un encefalocele en una ubicación atípica, o una extremidad con edema o deformidad posicional debe impulsar una evaluación cuidadosa de las bandas amnióticas.

El manejo depende del grado de deformidad anatómica. La interrupción fetoscópica con láser de la banda puede ser adecuada en casos de parto altamente seleccionados (Javadian, 2013; Mathis, 2015).

Por el contrario, una *lámina amniótica* está formada por un amniocorion normal cubierto por una sinequia uterina preexistente. Por lo general, estas láminas presentan poco riesgo fetal, aunque se han descrito índices ligeramente más altos de ruptura prematura de la membrana y desprendimiento de la placenta (Korbin, 1998; Nelson, 2010; Tuuli, 2012).

CORDÓN UMBILICAL

■ Longitud

La mayoría de los cordones umbilicales en el momento del parto mide entre 40 y 70 cm de largo, y muy pocos miden <30 cm o >100 cm. La longitud del cordón se ve influida positivamente por el volumen de líquido amniótico y la movilidad fetal (Miller, 1982). En estudios retrospectivos, los cordones cortos se han relacionado con malformaciones congénitas y sufrimiento intraparto (Baergen, 2001; Krakowiak, 2004; Yamamoto, 2016). Los cordones excesivamente largos están relacionados con el enredo del cordón o el prolapso y con anomalías fetales (Olaya-C, 2015; Rayburn, 1981).

Debido a que la determinación prenatal de la longitud del cordón es técnicamente limitada, el diámetro del cordón se ha evaluado como un marcador predictivo de los resultados fetales. Algunos han vinculado cordones delgados con crecimiento fetal deficiente y cordones de gran diámetro con macrosomía (Proctor, 2013). Sin embargo, la utilidad clínica de este parámetro aún no está clara (Barbieri, 2008; Cromi, 2007; Raio, 1999b, 2003).

■ Espiralización

Se ha informado sobre las características del enrollado del cordón, pero actualmente no forman parte de la evaluación sonográfica estándar. Por lo general, los vasos umbilicales giran en espiral a través del cordón en una dirección sinistral, es decir, girando a la izquierda (Fletcher, 1993; Lacro, 1987). El número de espirales completas por centímetro de longitud del cordón se denomina *índice espiral umbilical* (UCI, *umbilical coiling index*) (Strong, 1994). Un UCI de parto normal derivado de la ecografía es 0.4, y esto contrasta con un valor normal posparto medido físicamente de 0.2 (Sebire, 2007). Los UCI <10mo. percentil se consideran hipoespiralados, y aquellos >90mo. percentil están hiperespiralados. Clínicamente, la importancia de la espiralización es controvertida. Algunos estudios que evalúan grandes cohortes no seleccionadas no encuentran asociación entre los valores del UCI y el resultado neonatal deficiente (Jessop, 2014; Pathak, 2010). En otros, los extremos se relacionan con diversos resultados adversos, pero más consistentes con anomalías de la frecuencia cardíaca fetal intraparto, trabajo de parto prematuro o crecimiento intrauterino retardado (Chitra, 2012; de Laat, 2006; Predanic, 2005; Rana, 1995).

■ Número de vasos

El conteo del número de vasos del cordón umbilical es un componente estándar de la evaluación anatómica durante el examen eco-

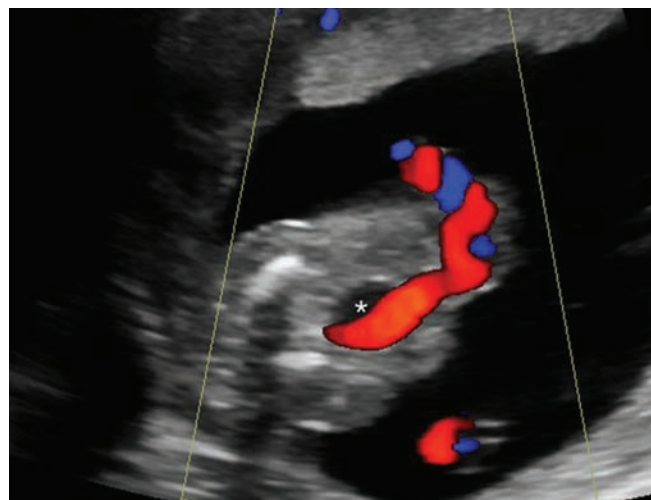


FIGURA 6-5 Dos arterias umbilicales se registran por ecografía en el segundo trimestre. Rodean la vejiga fetal (asterisco) como extensiones de las arterias vesicales superiores. En esta imagen ecográfica Doppler, una única arteria umbilical, que se muestra en rojo, corre a lo largo de la pared de la vejiga antes de unirse a la vena umbilical (azul) en la médula. Debajo de esto, los dos vasos del cordón, visto como un círculo azul más grande y más pequeño, también se ven flotando en una sección transversal de un segmento del cordón.

gráfico fetal e inmediatamente después del parto (figura 6-5). Los embriones inicialmente tienen dos venas umbilicales. En el primer trimestre, la vena derecha generalmente se atrofia dejando una vena grande que acompaña a las dos arterias umbilicales de paredes gruesas. Los cordones de cuatro vasos son raros y a menudo se asocian con anomalías congénitas (Puvabanditsin, 2011). Sin embargo, si se trata de un hallazgo aislado, el pronóstico puede ser bueno (Avnet, 2011).

La aberración más común es la de una única arteria umbilical (SUA), con una incidencia citada de 0.63% en recién nacidos vivos, 1.92% en muertes perinatales y 3% en gemelos (Heifetz, 1984a). Los fetos con malformaciones mayores con alguna frecuencia tienen una sola arteria. Por tanto, su identificación a menudo lleva a la consideración de la ecografía dirigida y posiblemente la ecocardiografía fetal. Las anomalías más frecuentes son cardiovasculares y genitourinarias (Hua, 2010; Murphy-Kaulbeck, 2010). En un feto anómalo, una sola arteria aumenta en gran medida el riesgo de aneuploidía y se recomienda la amniocentesis (Dagklis, 2010; Lubusky, 2007).

Si la ecografía objetivo encuentra una anatomía por lo demás normal, una única arteria aislada en un embarazo de otro modo de bajo riesgo no aumenta de manera significativa el riesgo de aneuploidía fetal. Sin embargo, como en el hallazgo aislado, se ha asociado con crecimiento intrauterino retardado y muerte perinatal en algunos, pero no en todos los estudios (Chetty-John, 2010; Gutvirtz, 2016; Hua, 2010; Murphy-Kaulbeck, 2010; Voskamp, 2013). Por tanto, aunque la monitorización clínica del crecimiento es razonable, el valor de la vigilancia ecográfica no está claro.

Una anomalía rara es la de una arteria umbilical fusionada con una luz compartida. Esto surge de la falla de las dos arterias para dividirse durante el desarrollo embriológico. La luz común puede extenderse a través de toda la médula, pero, si es parcial, típicamente se encuentra cerca del sitio de inserción placentaria (Yamada, 2005). En un informe, estos se asociaron con una mayor incidencia de inserción de cordón marginal o velamentoso, pero no de anomalías fetales congénitas (Fujikura, 2003).

Presente en la mayoría de las placentas, la *anastomosis de Hyrtl* es una conexión entre las dos arterias umbilicales y se encuentra cerca de la inserción del cordón en la placenta. Esta anastomosis actúa como un sistema que califica la presión entre las arterias (Gordon, 2007). Como resultado, la redistribución de los gradientes de presión y el flujo sanguíneo mejoran la perfusión placentaria, especialmente durante las contracciones uterinas o durante la compresión de una arteria umbilical. Los fetos con una única arteria umbilical carecen de esta válvula de seguridad (Raio, 1999a, 2001).

■ Restos y quistes

Varias estructuras se alojan en el cordón umbilical durante el desarrollo fetal, y sus restos se pueden ver cuando el cordón maduro se ve transversalmente. De hecho, Jauniaux y colegas (1989) seccionaron 1 000 cordones, y en un cuarto de los especímenes, encontraron restos de conducto vitelino, conducto alantoideo y vasos embrionarios. Estos no fueron asociados con malformaciones congénitas o complicaciones perinatales.

Los quistes ocasionalmente se encuentran a lo largo del cordón. Estos se designan de acuerdo a su origen. Los *verdaderos quistes* son restos de conductos alantoideos o vitelinos revestidos de epitelio y tienden a ubicarse más cerca del sitio de inserción fetal. Por el contrario, los *pseudoquistes* más comunes se forman a partir de la degeneración local de la gelatina de Wharton y se producen en cualquier lugar a lo largo del cordón. Ambos tienen una apariencia sonográfica similar. Los quistes individuales del cordón umbilical identificados en el primer trimestre tienden a resolverse por completo, sin embargo, los quistes múltiples pueden augurar un aborto espontáneo o una aneuploidía (Ghezzi, 2003; Hannaford, 2013). Los quistes que persisten más allá de este tiempo se asocian con un riesgo de defectos estructurales y anomalías cromosómicas (Bonilla, 2010; Zangen, 2010).

■ Inserción

El cordón por lo regular se inserta centralmente en el disco placentario, pero las inserciones excéntricas, marginales o velamentosas son variables. De estos, las inserciones excéntricas en

general no presentan un riesgo fetal identificable. La inserción marginal es una variante común, a veces denominada *placenta de batalla*, en la que el cordón se ancla en el margen de la placenta. En un estudio basado en la población, la tasa fue de 6% en gestaciones únicas y 11% en gemelas (Ebbing, 2013). Esta variante de inserción común rara vez causa problemas, pero a veces la inserción velosa hace que el cordón se desprenda durante el parto de la placenta (Ebbing, 2015; Luo, 2013). En gemelos monocoriónicos, esta inserción puede estar asociada con discordancia de peso (Kent, 2011).

Con la inserción velamentosa, los vasos umbilicales viajan característicamente dentro de las membranas antes de alcanzar el margen placentario (figura 6-6). La incidencia de inserción velamentosa se aproxima a 1%, pero es de 6% con mellizos (Ebbing, 2013). Se ve más comúnmente con placenta previa (Papinniemi, 2007; Räisänen, 2012). El diagnóstico prenatal es posible por ecografía, y con la inserción velamentosa, se observan vasos del cordón umbilical que viajan a lo largo de la pared uterina antes de entrar al disco placentario. Clínicamente, los vasos son vulnerables a la compresión, lo que puede provocar hipoperfusión fetal y acidemia. Han sido reportadas tasas asociadas más altas de puntajes de Apgar bajos, muerte fetal intrauterina, parto prematuro, y fetos pequeños para la edad gestacional (Ebbing, 2017; Esakoff, 2015; Heinonen, 1996; Vahanian, 2015). En consecuencia, la monitorización del crecimiento fetal es razonable, ya sea clínica o ecográficamente (Vintzileos, 2015).

Por último, con la poco común inserción furcata, los vasos umbilicales pierden su gelatina de Wharton protectora poco antes de que se inserten. Como resultado, están cubiertos sólo por una funda de amnios y son propensos a la compresión, la torsión y la trombosis.

Vasa previa

Con esta condición, los vasos viajan dentro de las membranas y cubren el orificio cervical. Allí, pueden romperse con dilatación cervical o rotura de la membrana, y la lesión puede llevar a una exanguinación fetal rápida. Sobre el cuello uterino, los vasos también se pueden comprimir con una parte de la presentación fetal. Afortunadamente, la vasa previa es poco frecuente y tiene una

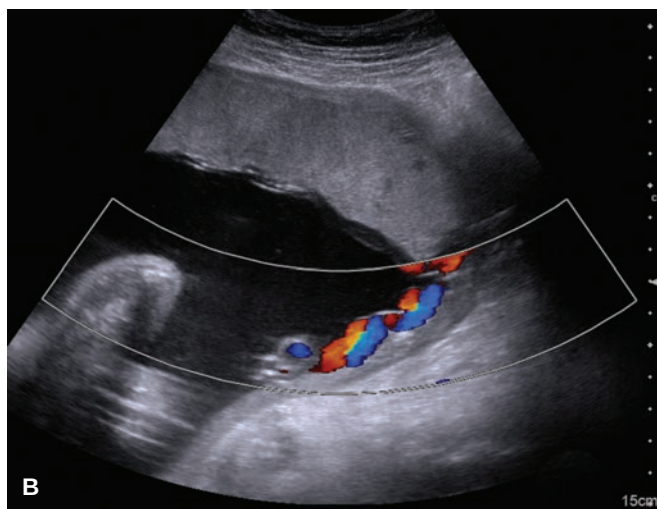


FIGURA 6-6 Inserción del cordón velamentoso. El cordón umbilical se inserta en las membranas. Desde aquí, los vasos del cordón se ramifican y están sujetos sólo por la membrana hasta que alcanzan el disco placentario. **B.** Cuando se ven sonográficamente y se usa Doppler a color, los vasos del cordón parecen estar contra el miometrio mientras viajan para insertarse en el disco placentario que se encuentra en la parte superior de esta imagen.

incidencia de dos a seis por cada 10 000 embarazos (Ruiter, 2016; Sullivan, 2017). La vasa previa se clasifica como tipo 1, en la que los vasos forman parte de una inserción velamentosa del cordón umbilical, y tipo 2, en la que los vasos involucrados se extienden entre partes de una placenta bilobulada o succenturiada (Catanzari, 2001). Otros dos riesgos son la concepción con fertilización *in vitro* y la placenta previa del segundo trimestre, con o sin migración posterior (Baulies, 2007; Schachter, 2003).

En comparación con el diagnóstico intraparto, el diagnóstico preparto mejora en gran medida la tasa de supervivencia perinatal, que oscila entre 97 y 100% (Oyelese, 2004; Rebarber, 2014; Swank, 2016). Por tanto, la vasa previa se identifica idealmente temprano, aunque esto no siempre es posible. En la clínica, un examinador de manera ocasional puede palpar o ver directamente un vaso fetal tubular en las membranas que cubren la parte de la presentación. La detección efectiva de vasa previa comienza durante el examen ecográfico programado del segundo trimestre. En los casos sospechosos, se agrega la ecografía transvaginal y muestra que los vasos del cordón se insertan en las membranas, con preferencia, directamente en la placenta y los vasos que corren encima del orificio cervical interno (figura 6-7). El examen Doppler de rutina del sitio de inserción del cordón placentario, particularmente en casos de placenta previa o placenta baja, puede ayudar a su detección. Con esto, la forma de onda del vaso refleja la frecuencia cardíaca fetal. En una revisión sistemática, la tasa de detección prenatal mediana fue de 93% (Ruiter, 2015).

Una vez que se identifica vasa previa, las imágenes posteriores son razonables porque finalmente se resuelve de 6 a 17% de los casos (Rebarber, 2015; Swank, 2016). El reposo en cama aparentemente no tiene una ventaja adicional. Los corticosteroides prenatales pueden administrarse según lo indicado o administrarse profilácticamente entre las 28 y 32 semanas de gestación para cubrir el posible parto prematuro de urgencia. La hospitalización prenatal puede considerarse a partir de las 30 a 34 semanas para permitir la vigilancia y el trabajo de parto acelerado, sangrado o rotura de membranas. Los datos que lo respaldan son limitados, y la admisión puede servir mejor a las mujeres con factores de riesgo que auguran un parto prematuro (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2015). Se describen algunos casos de cirugía fetoscópica preparto con ablación con láser en vasos (Hos-

seinzadeh, 2015; Johnston, 2014). Sin embargo, la práctica actual es el parto programado por cesárea. Robinson y Grobman (2011) realizaron un análisis de decisión y recomendaron cesárea electiva entre las 34 y 35 semanas de gestación para equilibrar los riesgos de exanguinación perinatal *versus* morbilidad de parto prematuro. La Sociedad de Medicina Materno-Fetal (2015) considera que el parto por cesárea programado a las 34-37 semanas de gestación es razonable.

En el parto, el feto es entregado rápidamente después de la incisión de histerotomía en caso de que un vaso se lastime durante la entrada uterina. No se recomienda el pinzamiento retardado del cordón.

En todos los embarazos, las hemorragias vaginales de otra manera inexplicables, ya sea antes del parto o durante el parto, deberían provocar la consideración de vasa previa y un vaso fetal lacerado. En muchos casos, el sangrado es rápidamente fatal y no es posible rescatar al bebé. Sin embargo, con menos hemorragia, puede ser posible distinguir la hemorragia fetal de la materna. Se pueden usar varias pruebas, y cada una depende del aumento de la resistencia de la hemoglobina fetal a la desnaturalización de reactivos alcalinos o ácidos (Odunsi, 1996; Oyelese, 1999).

■ Nudos, constricciones y lazos

Diversas anomalías mecánicas en el cordón pueden impedir el flujo sanguíneo y, a veces, causar daño al feto. De estos, se encuentran *nudos verdaderos* en aproximadamente 1% de los nacimientos. Estos se forman a partir del movimiento fetal, y los riesgos asociados incluyen hidramnios y diabetes (Hershkovitz, 2001; Räisänen, 2013). Los nudos son especialmente comunes y peligrosos en los gemelos monoamnióticos, que se analizan en el Capítulo 45 (p. 874). Cuando los nudos verdaderos se asocian con fetos únicos, el riesgo de muerte fetal se incrementa de cuatro a diez veces (Airas, 2002; Sørnes, 2000).

Los nudos se pueden encontrar incidentalmente durante la ecografía preparto, y es sugerente un signo de “lazo colgante” (Ramon y Cajal, 2006). El uso del Doppler a color y tridimensional ayuda a la precisión en el diagnóstico (Hasbun, 2007). Con estos nudos, la vigilancia fetal óptima no está clara, pero puede incluir la velocimetría Doppler de la arteria umbilical, la prueba sin estrés o la monitorización subjetiva del movimiento fetal (Rodríguez, 2012; Scioscia, 2011). Es adecuado permitir el parto vaginal, pero con mayor frecuencia se registran alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal intraparto. Dicho esto, las tasas de parto por cesárea no se incrementan, y los valores ácido-base de la sangre del cordón umbilical suelen ser normales (Airas, 2002; Maher, 1996).

Por el contrario, se forman *nudos falsos* a partir de la redundancia focal y el plegamiento de un vaso del cordón umbilical. Estos carecen de importancia clínica.

Las *estenosis del cordón* son estrechamientos focales del diámetro que en general se desarrollan cerca del sitio de inserción del cordón fetal (Peng, 2006). Las características patológicas incluyen ausencia de gelatina de Wharton y estenosis u obliteración de los vasos del cordón en el segmento angosto (Sun, 1995). En la mayoría de los casos, el feto nace muerto (French, 2005). Es menos frecuente una estenosis del cordón causada por una banda amniótica.

Espirales del cordón se encuentran con frecuencia y son causadas por enrollamiento alrededor de varias partes fetales durante el movimiento. Un cordón alrededor del cuello —un *cordón nual*— es común y el parto vaginal es adecuado. Se reporta una espiral de este tipo en 20 a 34% de los partos, 2 espirales en 2.5 a 5%; y tres espirales en 0.2 a 0.5% (Kan, 1957; Sørnes, 1995; Spellacy,

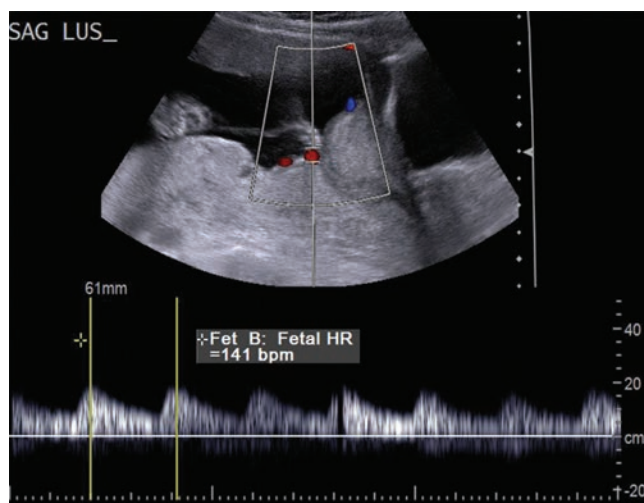


FIGURA 6-7 Vasa previa. Usando el Doppler color, se ve un vaso umbilical (círculo rojo) sobre el orificio interno. En la parte inferior, la forma de onda Doppler vista con esta vasa previa tiene la apariencia típica de una arteria umbilical, con una frecuencia de pulso de 141 latidos por minuto.

1966). Durante el parto, hasta 20% de los fetos con cordón nual tienen desaceleraciones de frecuencia cardíaca variables de moderadas a graves, y éstas se asocian con un bajo pH de la arteria umbilical (Hankins, 1987). Los cordones enrollados alrededor del cuerpo pueden tener efectos similares (Kobayashi, 2015). A pesar de su frecuencia, los cordones nuales no están asociados a mayores tasas de resultados perinatales adversos (Henry, 2013; Sheiner, 2006).

Por último, una *presentación funicular* es aquella en la que el cordón umbilical se presenta primero en el parto. Éstas son poco comunes y la mayoría de las veces se asocian con presentaciones fetales viciosas (Kinugasa, 2007). En algunos casos, se identifica una presentación funicular con ecografía placentaria y Doppler de flujo de color (Ezra, 2003). El prolapso del cordón oculto puede complicar el parto. Por tanto, una vez identificado a término, típicamente se recomienda la cesárea.

■ Vascular

Los *hematomas del cordón* son raros y, en general, se deben a la ruptura de un vaso umbilical—frecuentemente la vena—, y sangrado en la gelatina de Wharton. Los hematomas se han asociado con una longitud anormal del cordón, aneurisma del vaso umbilical, traumatismo, enredo, venopunción del vaso umbilical y funisitis (Gualandri, 2008). La mayoría se identifica después del parto, pero los hematomas se reconocen ecográficamente como masas hipocogénicas que carecen de flujo sanguíneo (Chou, 2003). Las secuelas incluyen el patrón de frecuencia cardíaca fetal anormal o intraparto fetal (Abraham, 2015; Barbati, 2009; Sepúlveda, 2005; Towers, 2009).

La *trombosis de los vasos del cordón umbilical* es rara en eventos intrauterinos y pocas veces se diagnostica preparto. Aproximadamente 70% son venosos, 20% son venosos y arteriales, y 10% son trombosis arteriales (Heifetz, 1988). Todos ellos tienen altas tasas asociadas de muerte fetal intrauterina, crecimiento intrauterino retardado y sufrimiento fetal intraparto (Minakami, 2001; Sato, 2006; Shilling, 2014). Si se identifican antes del parto como masas hipocogénicas sin flujo sanguíneo, los datos de los informes de casos respaldan la consideración de un parto sin complicaciones si la edad es viable (Kanenishi, 2013).

Una *vena varicosa umbilical* puede complicar la porción intraabdominal intraamniótica o fetal de la vena umbilical. Sonográficamente y complementado con Doppler a color, las várices intraamnióticas raras muestran dilatación quística de la vena umbilical que continúa con una porción de calibre normal. En cuanto a las complicaciones, puede presentarse una várice intraamniótica que puede comprimir una arteria umbilical adyacente o puede romperse o provocar trombosis. En casos sin éstas, White y colegas (1994) recomiendan la vigilancia y el parto fetal una vez que se confirma la madurez fetal. Sin embargo, los datos son limitados y se derivan de informes de casos.

El raro *aneurisma de la arteria umbilical* es causado por el adelgazamiento congénito de la pared del vaso con soporte disminuido de la gelatina de Wharton. De hecho, la mayoría se forma en o cerca del sitio de inserción placentaria del cordón umbilical, donde este soporte está ausente. Estos están asociados con la arteria umbilical única, la trisomía 18, el volumen de líquido amniótico extremo, el crecimiento intrauterino retardado y la muerte fetal (Hill, 2010; Vyas, 2016). Al menos teóricamente, estos aneurismas podrían causar compromiso fetal y muerte por compresión de la vena umbilical. Estos aneurismas pueden aparecer ecográficamente como un quiste con un borde hiperecoico. Dentro del aneurisma, el flujo de color y la interrogación Doppler espectral demuestran un flujo no pulsátil de baja velocidad o turbulento (Olog, 2011; Sepúlveda, 2003; Shen, 2007b). Aunque no está protocoli-

zado, el tratamiento puede incluir cariotipo fetal, vigilancia fetal prenatal y parto temprano para prevenir la muerte del bebé (Doehrman, 2014).

REFERENCIAS

- Abraham A, Rathore S, Gupta M, *et al.* Umbilical cord haematoma causing still birth—a case report. *J Clin Diagn Res* 2015;9(12):QD01.
- Adeniran AJ, Stanek J. Amnion nodosum, *et al.* Revisited: clinicopathologic and placental correlations. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1829.
- Airas U, Heinonen S. Clinical significance of true umbilical knots: a population-based analysis. *Am J Perinatol* 2002;19:127.
- Al-Adnani M, Kiho L, Scheimberg I, *et al.* Maternal pancreatic carcinoma metastatic to the placenta: a case report and literature review. *Pediatr Dev Pathol* 2007;10:61.
- Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, *et al.* Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 2003;21:2179.
- Altshuler G. Chorangiomas. An important placental sign of neonatal morbidity and mortality. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108(1):71.
- Al Wattar BH, Hillman SC, Marton T, *et al.* Placenta chorioangioma: a rare case and systematic review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(10):1055.
- American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med* 2013;32(6):1083.
- Andres RL, Kuyper W, Resnik R, *et al.* The association of maternal floor infarction of the placenta with adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:935.
- Avnet H, Shen O, Mazaki E, *et al.* Four-vessel umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:604.
- Baergen RN, Malicki D, Behling C, *et al.* Morbidity, mortality, and placental pathology in excessively long umbilical cords: retrospective study. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4(2):144.
- Bagby C, Redline RW. Multifocal chorangiomatosis. *Pediatr Dev Pathol* 2011;14(1):38.
- Ball RH, Ade CM, Schoenborn JA, *et al.* The clinical significance of ultrasonographically detected subchorionic hemorrhages. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:996.
- Barbati A, Cacace MG, Fratini D, *et al.* Umbilical cord haematoma with altered fetal heart rate. *J Obstet Gynaecol* 2009;29(2):150.
- Barbieri C, Cecatti JG, Krupa F, *et al.* Validation study of the capacity of the reference curves of ultrasonographic measurements of the umbilical cord to identify deviations in estimated fetal weight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:286.
- Barros M, Gorgal G, Machado AP, *et al.* Revisiting amniotic band sequence: a wide spectrum of manifestations. *Fetal Diagn Ther* 2014;35(1):51.
- Barzilay E, Harel Y, Haas J, *et al.* Prenatal diagnosis of amniotic band syndrome—risk factors and ultrasonic signs. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(3):281.
- Batukan C, Holzgreve W, Danzer E, *et al.* Large placental chorioangioma as a cause of sudden intrauterine fetal death. A case report. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:394.
- Bauer CR, Fojaco RM, Bancalari E, *et al.* Microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia in a neonate associated with a large placental chorioangioma. *Pediatrics* 1978;62(4):574.
- Baulies S, Maiz N, Muñoz A, *et al.* Prenatal ultrasound diagnosis of vasa praevia and analysis of risk factors. *Prenat Diagn* 2007;27:595.
- Bedir Findik R, Ersoy AO, Fidanci V, *et al.* Vitamin D deficiency and placental calcification in low-risk obstetric population: are they related. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;29(19):3189.
- Benirschke K, Burton GJ, Baergen R, *et al.* *Pathology of the Human Placenta*, 6^a ed. New York: Springer; 2012. p. 908.
- Bonilla F Jr, Raga F, Villalaz E, *et al.* Umbilical cord cysts: evaluation with different 3-dimensional sonographic modes. *J Ultrasound Med* 2010;29(2):281.
- Catanzarite V, Maida C, Thomas W, *et al.* Prenatal sonographic diagnosis of vasa previa: ultrasound findings and obstetric outcome in ten cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:109.
- Chen KH, Chen LR, Lee YH, *et al.* Exploring the relationship between preterm placental calcification and adverse maternal and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(3):328.

- Chen KH, Seow KM, Chen LR, *et al.* The role of preterm placental calcification on assessing risks of stillbirth. *Placenta* 2015;36(9):1039.
- Chetty-John S, Zhang J, Chen Z, *et al.* Long-term physical and neurologic development in newborn infants with isolated single umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(4):368.e1.
- Chisholm KM, Heerema-McKenney A. Fetal thrombotic vasculopathy: significance in live born children using proposed society for pediatric pathology diagnostic criteria. *Am J Surg Pathol* 2015;39(2):274.
- Chitra T, Sushanth YS, Raghavan S, *et al.* Umbilical coiling index as a marker of perinatal outcome: an analytical study. *Obstet Gynecol Int* 2012;213689.
- Chou SY, Chen YR, Wu CF, *et al.* Spontaneous umbilical cord hematoma diagnosed antenatally with ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(11):1056.
- Cromi A, Ghezzi F, Di Naro E, *et al.* Large cross-sectional area of the umbilical cord as a predictor of fetal macrosomia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:804.
- Dagklis T, Defigueiredo D, Staboulidou I, *et al.* Isolated single umbilical artery and fetal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36(3):291.
- Deans A, Jauniaux E. Prenatal diagnosis and outcome of subamniotic hematomas. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:319.
- de Laat MW, Franx A, Bots ML, *et al.* Umbilical coiling index in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006;107:1049.
- Doehrmann P, Derksen BJ, Perlow JH, *et al.* Umbilical artery aneurysm: a case report, literature review, and management recommendations. *Obstet Gynecol Surv* 2014;69(3):159.
- Ebbing C, Johnsen SL, Albrechtsen S, *et al.* Velamentous or marginal cord insertion and the risk of spontaneous preterm birth, prelabor rupture of the membranes, and anomalous cord length, a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(1):78.
- Ebbing C, Kiserud T, Johnsen SL, *et al.* Prevalence, risk factors and outcomes of velamentous and marginal cord insertions: a population-based study of 634,741 pregnancies. *PLoS One* 2013;8(7):e70380.
- Ebbing C, Kiserud T, Johnsen SL, *et al.* Third stage of labor risks in velamentous and marginal cord insertion: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(8):878.
- Esakoff TF, Cheng YW, Snowden JM, *et al.* Velamentous cord insertion: is it associated with adverse perinatal outcomes?. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(4):409.
- Ezra Y, Strasberg SR, Farine D, *et al.* Does cord presentation on ultrasound predict cord prolapse?. *Gynecol Obstet Invest* 2003;56:6.
- Faye-Petersen O, Sauder A, Estrella Y, *et al.* Dichorionic twins discordant for massive perivillous fibrinoid deposition: report of a case and review of the literature. *Int J Surg Pathol* July 1, 2017 [Epub ahead of print].
- Faye-Petersen OM, Heller DS, Joshi VV. *Handbook of Placental Pathology*. 2^a ed. London: Taylor & Francis; 2006. p. 27-83.
- Fletcher S. Chirality in the umbilical cord. *BJOG* 1993;100(3):234.
- Fox H, Sebire NJ. *Pathology of the Placenta*. 3a. ed. Philadelphia: Saunders; 2007. pp. 99, 133, 484.
- French AE, Gregg VH, Newberry Y, *et al.* Umbilical cord stricture: a cause of recurrent fetal death. *Obstet Gynecol* 2005;105:1235.
- Fujikura T. Fused umbilical arteries near placental cord insertion. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:765.
- Fung TY, To KF, Sahota DS, *et al.* Massive subchorionic thrombohematoma: a series of 10 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(10):1357.
- Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, *et al.* Single and multiple umbilical cord cysts in early gestation: two different entities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:213.
- Gordon Z, Eytan O, Jaffa AJ, *et al.* Hemodynamic analysis of Hyrtl anastomosis in human placenta. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R977.
- Grannum PA, Berkowitz RL, Hobbins JC, *et al.* The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:915.
- Greenberg JA, Sorell KA, Shifren JL, *et al.* Placenta membranacea with placenta increta: a case report and literature review. *Obstet Gynecol* 1991;78:512.
- Gualandri G, Rivasi F, Santunione AL, *et al.* Spontaneous umbilical cord hematoma: an unusual cause of fetal mortality: a report of 3 cases and review of the literature. *Am J Forensic Med Pathol* 2008;29(2):185.
- Guschmann M, Henrich W, Entezami M, *et al.* Chorioangioma—new insights into a well-known problem. I. Results of a clinical and morphological study of 136 cases. *J Perinat Med* 2003;31:163.
- Gutvirtz G, Walfisch A, Beharier O, *et al.* Isolated single umbilical artery is an independent risk factor for perinatal mortality and adverse outcomes in term neonates. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294(5):931.
- Guzmán-Huerta ME, Muro-Barragán SA, Acevedo-Gallegos S, *et al.* Amniotic band sequence: prenatal diagnosis, phenotype descriptions, and a proposal of a new classification based on morphologic findings. *Rev Invest Clin* 2013;65(4):300.
- Hankins GD, Snyder RR, Hauth JC, *et al.* Nuchal cords and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 1987;70:687.
- Hannaford K, Reeves S, Wegner E, *et al.* Umbilical cord cysts in the first trimester: are they associated with pregnancy complications? *J Ultrasound Med* 2013;32(5):801.
- Hasbun J, Alcalde JL, Sepulveda W, *et al.* Three-dimensional power Doppler sonography in the prenatal diagnosis of a true knot of the umbilical cord: value and limitations. *J Ultrasound Med* 2007;26(9):1215.
- Heifetz SA. Single umbilical artery: a statistical analysis of 237 autopsy cases and a review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol* 1984a;8:345.
- Heifetz SA. Strangulation of the umbilical cord by amniotic bands: report of 6 cases and literature review. *Pediatr Pathol* 1984b; 2:285.
- Heifetz SA. Thrombosis of the umbilical cord: analysis of 52 cases and literature review. *Pediatr Pathol* 1988;8:37.
- Heinonen S, Ryyänen M, Kirkinen P, *et al.* Perinatal diagnostic evaluation of velamentous umbilical cord insertion: clinical, Doppler, and ultrasonic findings. *Obstet Gynecol* 1996;87(1):112.
- Henry E, Andres RL, Christensen RD, *et al.* Neonatal outcomes following a tight nuchal cord. *J Perinatol* 2013;33(3):231.
- Hershkovitz R, Silberstein T, Sheiner E, *et al.* Risk factors associated with true knots of the umbilical cord. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;98(1):36.
- Hill AJ, Strong TH Jr, Elliott JP, *et al.* Umbilical artery aneurysm. *Obstet Gynecol* 2010;116(Suppl 2):559.
- Hill LM, Breckle R, Ragozzino MW, *et al.* Grade 3 placenta: incidence and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 1983;61:728.
- Hoddick WK, Mahony BS, Callen PW, *et al.* Placental thickness. *J Ultrasound Med* 1985;4(9):479.
- Hosseinizadeh P, Shamshirsaz AA, Cass DL, *et al.* Fetoscopic laser ablation of vasa previa for a fetus with a giant cervical lymphatic malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46(4):507.
- Hua M, Odibo AO, Macones GA, *et al.* Single umbilical artery and its associated findings. *Obstet Gynecol* 2010;115(5):930.
- Huang B, Zhang YP, Yuan DF, *et al.* Chorangiocarcinoma: a case report and clinical review. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(9):16798.
- Jauniaux E, De Munter C, Vanesse M, *et al.* Embryonic remnants of the umbilical cord: morphologic and clinical aspects. *Hum Pathol* 1989;20(5):458.
- Javadian P, Shamshirsaz AA, Haeri S, *et al.* Perinatal outcome after fetoscopic release of amniotic bands: a single-center experience and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(4):449.
- Jessop FA, Lees CC, Pathak S, *et al.* Umbilical cord coiling: clinical outcomes in an unselected population and systematic review. *Virchows Arch* 2014;464(1):105.
- Johnston R, Shrivastava VK, Chmait RH, *et al.* Term vaginal delivery following fetoscopic laser photocoagulation of type II vasa previa. *Fetal Diagn Ther* 2014;35(1):62.
- Kan PS, Eastman NJ. Coiling of the umbilical cord around the foetal neck. *BJOG* 1957;64:227.
- Kanenishi K, Nitta E, Mashima M, *et al.* HDlive imaging of intra-amniotic umbilical vein varix with thrombosis. *Placenta* 2013;34(11):1110.
- Kent EM, Breathnach FM, Gillan JE, *et al.* Placental cord insertion and birthweight discordance in twin pregnancies: results of the national prospective ESPRIT Study. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(4):376.e1.1.
- Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P, *et al.* Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4 Suppl):S29.
- Kinugasa M, Sato T, Tamura M, *et al.* Antepartum detection of cord presentation by transvaginal ultrasonography for term breech presentation: potential prediction and . *Am J Epidemiol* prevention of cord prolapse. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33(5):612.
- Klesges LM, Murray DM, Brown JE, *et al.* Relations of cigarette smoking and dietary antioxidants with placental calcification 1998; 147(2):127.
- Kobayashi N, Aoki S, Oba MS, *et al.* Effect of umbilical cord entanglement and position on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Int* 2015;2015:342065.
- Korbin CD, Benson CB, Doubilet PM, *et al.* Placental implantation on the amniotic sheet: effect on pregnancy outcome. *Radiology* 1998;206(3):773.
- Krakowiak P, Smith EN, de Bruyn G, *et al.* Risk factors and outcomes associated with a short umbilical cord. *Obstet Gynecol* 2004;103:119.

- Lacro RV, Jones KL, Benirschke K, *et al.* The umbilical cord twist: origin, direction, and relevance. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(4 Pt 1):833.
- Lademacher DS, Vermeulen RC, Harten JJ, *et al.* Circumvallate placenta and congenital malformation. *Lancet* 1981;1:732.
- Langston C, Kaplan C, Macpherson T, *et al.* Practice guideline for examination of the placenta. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:449.
- Lepais L, Gaillot-Durand L, Boutitie F, *et al.* Fetal thrombotic vasculopathy is associated with thromboembolic events and adverse perinatal outcome but not with neurologic complications: a retrospective cohort study of 54 cases with a 3-year follow-up of children. *Placenta* 2014;35(8):611.
- Lubusky M, Dhaifalah I, Prochazka M, *et al.* Single umbilical artery and its siding in the second trimester of pregnancy: relation to chromosomal defects. *Prenat Diagn* 2007;27:327.
- Luo G, Redline RW. Peripheral insertion of umbilical cord. *Pediatr Dev Pathol* 2013;16(6):399.
- Madu AE. Breus' mole in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2006;26:815.
- Maher JT, Conti JA. A comparison of umbilical cord blood gas values between newborns with and without true knots. *Obstet Gynecol* 1996;88:863.
- Mandsager NT, Bendon R, Mostello D, *et al.* Maternal floor infarction of the placenta: prenatal diagnosis and clinical significance. *Obstet Gynecol* 1994;83:750.
- Mathis J, Raio L, Baud D, *et al.* Fetal laser therapy: applications in the management of fetal pathologies. *Prenat Diagn* 2015;35(7):623.
- McKenna D, Tharmaratnam S, Mahsud S, *et al.* Ultrasonic evidence of placental calcification at 36 weeks' gestation: maternal and fetal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:7.
- Miller ME, Jones MC, Smith DW, *et al.* Tension: the basis of umbilical cord growth. *J Pediatr* 1982;101(5):844.
- Minakami H, Akahori A, Sakurai S, *et al.* Umbilical vein thrombosis as a possible cause of perinatal morbidity or mortality: report of two cases. *J Obstet Gynaecol Res* 2001;27(2):97.
- Montan S, Jørgensen C, Svalenius E, *et al.* Placental grading with ultrasound in hypertensive and normotensive pregnancies: a prospective, consecutive study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:477.
- Murphy-Kaulbeck L, Dodds L, Joseph KS, *et al.* Single umbilical artery risk factors and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2010;116(4):843.
- Nath ME, Kanbour A, Hu J, *et al.* Transplantation of congenital primitive neuroectodermal tumor of fetus to the uterus of mother: application of biotinlabeled chromosome-specific probes. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5(6):459.
- Nelson LD, Grobman WA. Obstetric morbidity associated with amniotic sheets. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36(3):324.
- Odunsi K, Bullough CH, Henzel J, *et al.* Evaluation of chemical tests for fetal bleeding from vasa previa. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;55(3):207.
- Ogino S, Redline RW. Villous capillary lesions of the placenta: distinctions between chorangioma, chorangiomatosis, and chorangiosis. *Hum Pathol* 31:945, 2000.
- Olaya-C M, Bernal JE. Clinical associations to abnormal umbilical cord length in Latin American newborns. *J Neonatal Perinatal Med* 2015;8(3):251.
- Olog A, Thomas JT, Petersen S, *et al.* Large umbilical artery aneurysm with a live healthy baby delivered at 31 weeks. *Fetal Diagn Ther* 2011;29(4):331.
- Oyelese KO, Turner M, Lees C, *et al.* Vasa previa: an avoidable obstetric tragedy. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:138.
- Oyelese Y, Catanzarite V, Prefumo F, *et al.* Vasa previa: the impact of prenatal diagnosis on outcomes. *Obstet Gynecol* 2004;103:937.
- Papinniemi M, Keski-Nisula L, Heinonen S, *et al.* Placental ratio and risk of velamentous umbilical cord insertion are increased in women with placenta previa. *Am J Perinatol* 2007;24:353.
- Pathak S, Hook E, Hackett G, *et al.* Cord coiling, umbilical cord insertion and placental shape in an unselected cohort delivering at term: relationship with common obstetric outcomes. *Placenta* 2010;31(11):963.
- Peng HQ, Levitin-Smith M, Rochelson B, *et al.* Umbilical cord stricture and over coiling are common causes of fetal demise. *Pediatr Dev Pathol* 2006;9:14.
- Pereira N, Yao R, Guilfoil DS, *et al.* Placenta membranacea with placenta accreta: radiologic diagnosis and clinical implications. *Prenat Diagn* 2013;33(13):1293.
- Prapas N, Liang RI, Hunter D, *et al.* Color Doppler imaging of placental masses: differential diagnosis and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:559.
- Predanic M, Perni SC, Chasen ST, *et al.* Ultrasound evaluation of abnormal umbilical cord coiling in second trimester of gestation in association with adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:387.
- Proctor LK, Fitzgerald B, Whittle WL, *et al.* Umbilical cord diameter percentile curves and their correlation to birth weight and placental pathology. *Placenta* 2013;34(1):62.
- Puvabanditsin S, Garrow E, Bhatt M, *et al.* Four-vessel umbilical cord associated with multiple congenital anomalies: a case report and literature review. *Fetal Pediatr Pathol* 2011;30(2):98.
- Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, *et al.* In-utero characterization of the blood flow in the Hyrtl anastomosis. *Placenta* 2001;22:597.
- Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, *et al.* Prenatal assessment of the Hyrtl anastomosis and evaluation of its function: case report. *Hum Reprod* 1999a;14:1890.
- Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, *et al.* Sonographic measurement of the umbilical cord and fetal anthropometric parameters. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999b;83:131.
- Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, *et al.* Umbilical cord morphologic characteristics and umbilical artery Doppler parameters in intrauterine growth-restricted fetuses. *J Ultrasound Med* 2003;22:1341.
- Räisänen S, Georgiadis L, Harju M, *et al.* Risk factors and adverse pregnancy outcomes among births affected by velamentous umbilical cord insertion: a retrospective population-based register study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165(2):231.
- Räisänen S, Georgiadis L, Harju M, *et al.* True umbilical cord knot and obstetric outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;122(1):18.
- Ramon y Cajal CL, Martinez RO, *et al.* Four-dimensional ultrasonography of a true knot of the umbilical cord. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:896.
- Rana J, Ebert GA, Kappy KA, *et al.* Adverse perinatal outcome in patients with an abnormal umbilical coiling index. *Obstet Gynecol* 1995;85(4):573.
- Rayburn WF, Beynen A, Brinkman DL, *et al.* Umbilical cord length and intrapartum complications. *Obstet Gynecol* 1981;57(4):450.
- Rebarbar A, Dolin C, Fox NS, *et al.* Natural history of vasa previa across gestation using a screening protocol. *J Ultrasound Med* 2014;33(1):141.
- Redline RW. Inflammatory response in acute chorioamnionitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17(1):20.
- Redline RW. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta* 2008;29(Suppl A):S86.
- Reif P, Hofer N, Kolovetsiou-Kreiner V, *et al.* Metastasis of an undifferentiated fetal soft tissue sarcoma to the maternal compartment of the placenta: maternal aspects, pathology findings and review of the literature on fetal malignancies with placenta metastases. *Histopathology* 2014;65(6):933.
- Roberts DJ. Placental pathology, a survival guide. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(4):641.
- Robinson BK, Grobman WA. Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with vasa previa. *Obstet Gynecol* 2011;117(3):542.
- Rodriguez N, Angarita AM, Casasbuenas A, *et al.* Three-dimensional high-definition flow imaging in prenatal diagnosis of a true umbilical cord knot. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39(2):245.
- Romero R, Whitten A, Korzeniewski SJ, *et al.* Maternal floor infarction/massive perivillous fibrin deposition: a manifestation of maternal antifetal rejection?. *Am J Reprod Immunol* 2013;70(4):285.
- Ruiter L, Kok N, Limpens J, *et al.* Incidence of and risk indicators for vasa praevia: a systematic review. *BJOG* 2016;123(8):1278.
- Ruiter L, Kok N, Limpens J, *et al.* Systematic review of accuracy of ultrasound in the diagnosis of vasa previa. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(5):516.
- Salafia CM, Silberman L, Herrera NE, *et al.* Placental pathology at term associated with elevated midtrimester maternal serum alpha-fetoprotein concentration. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(5):1064.
- Saleemuddin A, Tantbirojn P, Sirois K, *et al.* Obstetric and perinatal complications in placentas with fetal thrombotic vasculopathy. *Pediatr Dev Pathol* 2010;13(6):459.
- Sato Y, Benirschke K. Umbilical arterial thrombosis with vascular wall necrosis: clinicopathologic findings of 11 cases. *Placenta* 2006;27:715.
- Schachter M, Tovbin Y, Arieli S, *et al.* In vitro fertilization is a risk factor for vasa previa. *Fertil Steril* 2003;78(3):642.
- Scioscia M, Fornalè M, Bruni F, *et al.* Four-dimensional and Doppler sonography in the diagnosis and surveillance of a true cord knot. *J Clin Ultrasound* 2011;39(3):157.
- Sebire NJ. Pathophysiological significance of abnormal umbilical cord coiling index. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30(6):804.

- Sebire NJ, Backos M, El Gaddal S, *et al.* Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol* 2003;101:258.
- Sebire NJ, Backos M, Goldin RD, *et al.* Placental massive perivillous fibrin deposition associated with antiphospholipid antibody syndrome. *BJOG* 2002;109:570.
- Sepulveda W, Aviles G, Carstens E, *et al.* Prenatal diagnosis of solid placental masses: the value of color flow imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:554.
- Sepulveda W, Corral E, Kottmann C, *et al.* Umbilical artery aneurysm: prenatal identification in three fetuses with trisomy 18. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:213.
- Sepulveda W, Wong AE, Gonzalez R, *et al.* Fetal death due to umbilical cord hematoma: a rare complication of umbilical cord cyst. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2005;18(6):387.
- Sheiner E, Abramowicz JS, Levy A, *et al.* Nuchal cord is not associated with adverse perinatal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:81.
- Shen O, Golomb E, Lavie O, *et al.* Placental shelf—a common, typically transient and benign finding on early second-trimester sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007a;29:192.
- Shen O, Reinus C, Baranov A, *et al.* Prenatal diagnosis of umbilical artery aneurysm: a potentially lethal anomaly. *J Ultrasound Med* 2007b;26(2):251.
- Shilling C, Walsh C, Downey P, *et al.* Umbilical artery thrombosis is a rare but clinically important finding: a series of 7 cases with clinical outcomes. *Pediatr Dev Pathol* 2014;17(2):89.
- Society for Maternal-Fetal (SMFM) Publications Committee, Sinkey RG, Odibo AO, *et al.* Diagnosis and management of vasa previa. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(5):615.
- Sørnes T. Umbilical cord encirclements and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 1995;86:725.
- Sørnes T. Umbilical cord knots. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:157.
- Spellacy WN, Gravem H, Fisch RO, *et al.* The umbilical cord complications of true knots, nuchal coils and cords around the body. Report from the collaborative study of cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:1136.
- Stanek J. Chorangiomas of chorionic villi: what does it really mean? *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(6):58.
- Steemers NY, De Rop C, Van Assche A, *et al.* Zonary placenta. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;51(3):251.
- Strong TH Jr, Jarles DL, Vega JS, *et al.* The umbilical coiling index. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(1 Pt 1):29.
- Sullivan EA, Javid N, Duncombe G, *et al.* Vasa previa diagnosis, clinical practice, and outcomes in Australia. *Obstet Gynecol* 2017;130(3):591.
- Sun Y, Arbuckle S, Hocking G, *et al.* Umbilical cord stricture and intrauterine fetal death. *Pediatr Pathol Lab Med* 1995;15:723.
- Suzuki S. Clinical significance of pregnancies with circumvallate placenta. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34(1):51.
- Swank ML, Garite TJ, Maurel K, *et al.* Vasa previa: diagnosis and management. Obstetrix Collaborative Research Network. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(2):223.e1.
- Taniguchi H, Aoki S, Sakamaki K, *et al.* Circumvallate placenta: associated clinical manifestations and complications—a retrospective study. *Obstet Gynecol Int* 2014;2014:986230.
- Towers CV, Juratsch CE, Garite TJ, *et al.* The fetal heart monitor tracing in pregnancies complicated by a spontaneous umbilical cord haematoma. *J Perinatol* 2009;29:517.
- Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, *et al.* Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;117(5):1205.
- Tuuli MG, Shanks A, Bernhard L, *et al.* Uterine synechiae and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 2012;119(4):810.
- Vahanian SA, Lavery JA, Ananth CV, *et al.* Placental implantation abnormalities and risk of preterm delivery: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4 Suppl):S78.
- Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC, *et al.* Using ultrasound in the clinical management of placental implantation abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4 Suppl):S70.
- Voskamp BJ, Fleurke-Rozema H, Oude-Rengerink K, *et al.* Relationship of isolated single umbilical artery to fetal growth, aneuploidy and perinatal mortality: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(6):622.
- Vyas NM, Manjeera L, Rai S, *et al.* Prenatal diagnosis of umbilical artery aneurysm with good fetal outcome and review of literature. *J Clin Diagn Res* 2016;10(1):QD01.
- White SP, Kofinas A. Prenatal diagnosis and management of umbilical vein varix of the intra-amniotic portion of the umbilical vein. *J Ultrasound Med* 1994;13(12):992.
- Whitten AE, Romero R, Korzeniewski SJ, *et al.* Evidence of an imbalance of angiogenic/antiangiogenic factors in massive perivillous fibrin deposition (maternal floor infarction): a placental lesion associated with recurrent miscarriage and fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(4):310.e1.
- Woo GW, Rocha FG, Gaspar-Oishi M, *et al.* Placental mesenchymal dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(6):e3.
- Yamada S, Hamanishi J, Tanada S, *et al.* Embryogenesis of fused umbilical arteries in human embryos. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1709.
- Yamamoto Y, Aoki S, Oba MS, *et al.* Relationship between short umbilical cord length and adverse pregnancy outcomes. *Fetal Pediatr Pathol* 2016;35(2):81.
- Zalel Y, Weisz B, Gamzu R, *et al.* Chorioangiomas of the placenta: sonographic and Doppler flow characteristics. *Ultrasound Med* 2002;21:909.
- Zangen R, Boldes R, Yaffe H, *et al.* Umbilical cord cysts in the second and third trimesters: significance and prenatal approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36(3):296.

CAPÍTULO 7

Embriogénesis y desarrollo fetal

EDAD GESTACIONAL	124
DESARROLLO EMBRIONARIO	125
DESARROLLO Y FISIOLÓGÍA FETAL	128
ENERGÍA Y NUTRICIÓN	137
PAPEL DE LA PLACENTA EN EL DESARROLLO EMBRIONARIO FETAL	139

Nuestro conocimiento en relación con la fisiología del feto ha sido marcadamente enriquecido durante los años recientes; sin embargo, al compararlo con el adulto, éste ofrece muchos detalles relacionados con lo que somos, y nos quedamos ligeramente informados o profundamente ignorantes al respecto.

— J. Whitridge Williams (1903)

Desde que estas palabras fueron escritas por Williams en 1903, se han obtenido grandes progresos en la comprensión de la organogénesis y fisiología del feto. La obstetricia contemporánea incorpora la fisiología y fisiopatología del feto, su desarrollo y su entorno. Un resultado importante es que el estatus fetal ha sido elevado al de un paciente que recibe, en gran medida, los mismos cuidados meticulosos que los obstetras dan a las gestantes. En nuestra 25a. edición, la sección 5 se dedica por completo al paciente fetal, como los capítulos individuales en otras secciones. En realidad, virtualmente cualquier aspecto de la obstetricia puede afectar al feto en desarrollo.

EDAD GESTACIONAL

Algunos términos definen la duración del embarazo y, por tanto, la edad fetal (**figura 7-1**). La *edad gestacional* o *edad menstrual* es el tiempo que transcurre desde el primer día del último periodo menstrual (LMP, *last menstrual period*), momento que en realidad precede a la fecundación. Este tiempo de comienzo, cerca de 2 semanas antes de la ovulación y fecundación y casi 3 semanas

antes de la implantación del blastocisto, ha sido tradicionalmente utilizado porque la mayoría de las mujeres conoce con aproximación cuándo ocurrió su último periodo menstrual. Los embriólogos describen el desarrollo embriofetal como la *edad de ovulación*, o el tiempo en días o semanas desde la ovulación. Otro término es la *edad posconcepción*, que es casi idéntica a la edad de ovulación.

Hasta hace poco, los obstetras calculaban habitualmente la edad menstrual o el periodo de embarazo en un promedio aproximado de 280 días, o 40 semanas entre el primer día del LMP y el nacimiento. Esto corresponde a 9 y 1/3 meses calendario. Sin embargo, la variabilidad de la longitud del ciclo menstrual entre las mujeres hace muchos de estos cálculos inexactos. Esta comprensión, combinada con el uso frecuente del ultrasonido del primer trimestre, ha llevado a una determinación más exacta de la edad gestacional (Duryea, 2015). La mayor parte de este cambio gira sobre la exactitud de una medición temprana por ultrasonido. Como resultado, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (American College of Obstetricians and Gynecologists), el Instituto Americano de Ultrasonido en Medicina (American Institute of Ultrasound in Medicine), y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal (Society for Maternal-Fetal Medicine) (Reddy, 2014) se unen para recomendar lo siguiente:

1. El ultrasonido del primer trimestre es el método más exacto para establecer o reafirmar la edad gestacional.
2. En concepciones logradas por tecnología para la reproducción asistida, se utiliza esta edad gestacional.

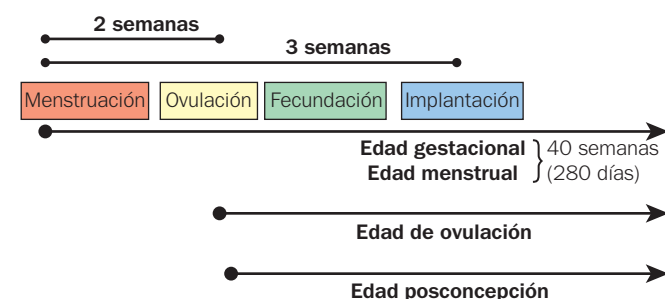


FIGURA 7-1 Terminología utilizada para describir la duración del embarazo.

- 3. Si están disponibles, se comparan las edades gestacionales calculadas del LMP y del ultrasonido del primer trimestre y la fecha estimada del parto (EDC, *estimated date of confinement*) se registran y se discuten con la paciente.
- 4. La mejor estimación obstétrica de la edad gestacional al momento del parto se registra en el certificado de nacimiento.

La longitud embrionaria o fetal coronilla-rabadilla en el primer trimestre es precisa: ± 5 a 7 días. De esta manera, si la evaluación por ultrasonido de la edad gestacional difiere en más de 5 días previo a las 9 semanas de gestación, o por más de 7 días después en el primer trimestre, la fecha estimada del parto se cambia.

■ Regla de Naegele

Una EDC basada sobre el LMP puede ser estimada rápidamente como sigue: añada 7 días al primer día del LMP y reste 3 meses. Por ejemplo, si el primer día del LMP fue el 5 de octubre, la fecha de parto es 10-05 menos 3 (meses) más 7 (días) = 7-12, o 12 de julio del próximo año. Este cálculo ha sido llamado la *regla de Naegele*. El periodo de gestación puede dividirse también en tres unidades de aproximadamente 14 semanas cada una. Estos tres *trimestres* son hitos obstétricos importantes.

Además de la estimación de la EDC con la regla de Naegele o con las “ruedas” de embarazo, las herramientas de cálculo en el registro médico electrónico y las aplicaciones en los teléfonos inteligentes pueden dar una edad gestacional y la EDC. Por ejemplo, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016) ha desa-

rollado una aplicación calculadora que incorpora los criterios de ultrasonido y el LMP o fecha de la transferencia de embriones. Esto se discute más en el Capítulo 10 (p. 183).

DESARROLLO EMBRIONARIO

La complejidad del desarrollo embriofetal es casi incomprensible. La [figura 7-2](#) muestra una secuencia de desarrollo de varios sistemas de órganos. Nueva información sobre al desarrollo de órganos continúa acumulándose. Por ejemplo, las técnicas de imágenes ayudan a desentrañar las contribuciones de la regulación de los genes y la interacción de los tejidos en la morfología tridimensional de los órganos (Anderson, 2016; Mohun, 2011). Otros han descrito la secuencia de la activación de los genes que subyacen en el desarrollo cardíaco.

■ Desarrollo del cigoto y el blastocisto

Durante las primeras 2 semanas después de la ovulación y la fecundación, el cigoto —preembrión— se desarrolla en la etapa de blastocisto. El blastocisto se implanta de 6 a 7 días después de la fecundación. El blastocisto de 58 células se diferencia en cinco células formadoras del embrión —la *masa celular interna*— y las 53 células que restan forman el trofoblasto placentario. Los detalles de la implantación y desarrollo primero del blastocisto y la placenta se describen en el Capítulo 5 (p. 87).

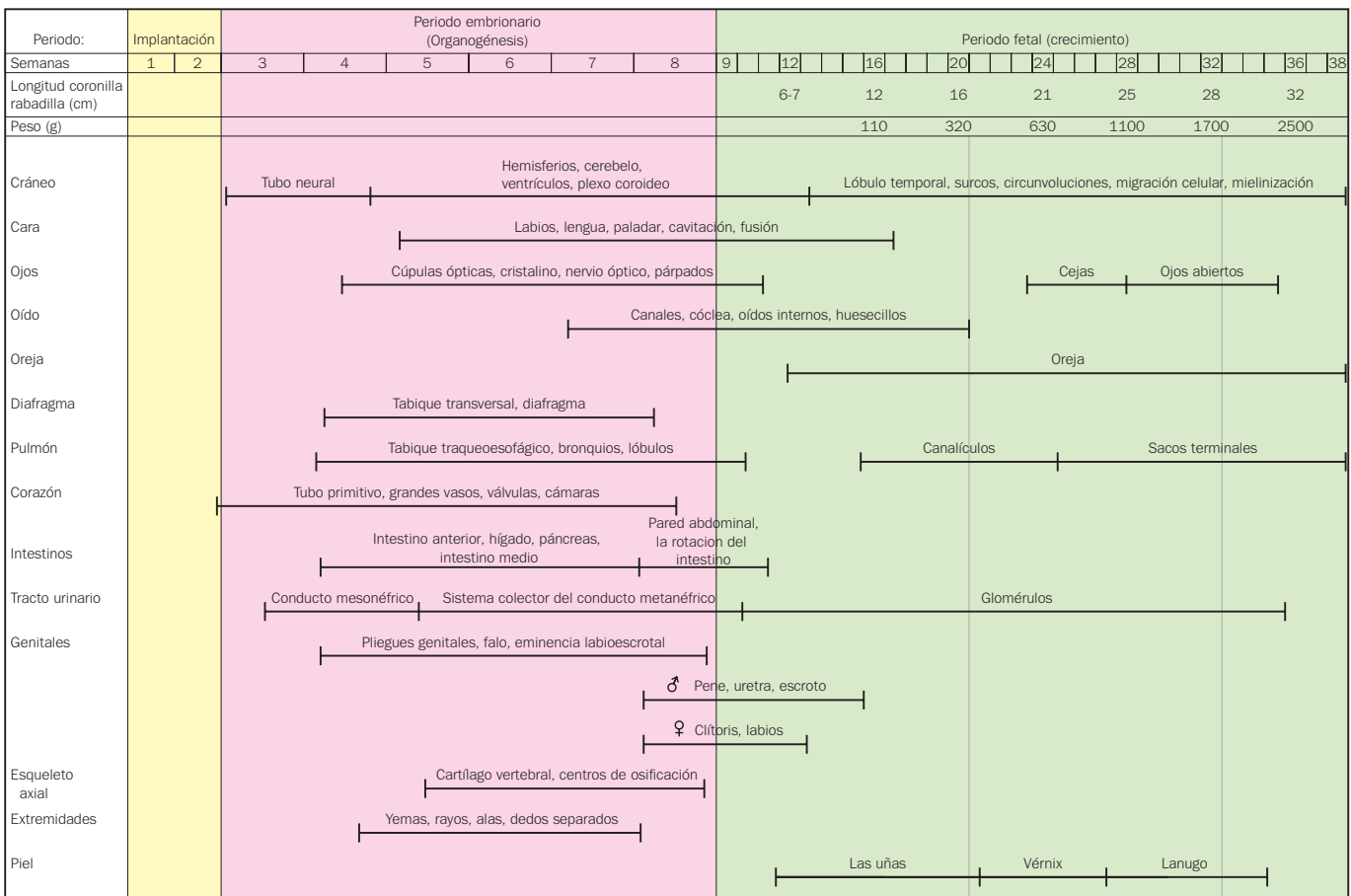


FIGURA 7-2 Desarrollo embriofetal de acuerdo con la edad gestacional determinado por el primer día de la última menstruación. Los periodos son aproximados.

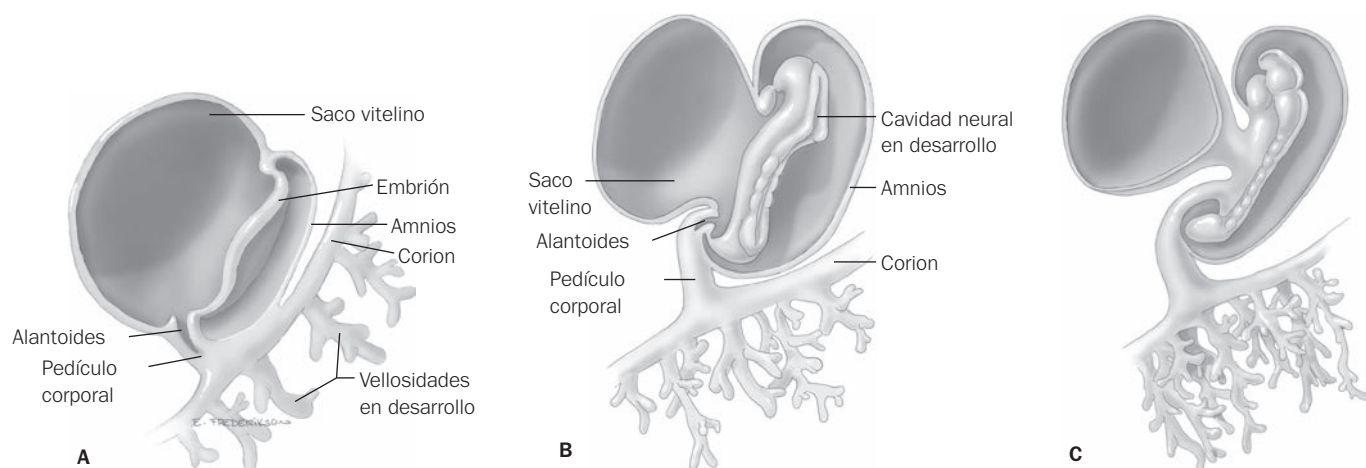


FIGURA 7-3 Embriones humanos tempranos. Edades de ovulación: **A.** 19 días (presegmento). **B.** 21 días (7 segmentos). **C.** 22 días (17 segmentos). Tomado de figuras y modelos del Instituto Carnegie.

■ Periodo embrionario

Con este término se denomina un embrión al comienzo de la tercera semana después de la ovulación y fecundación. Se forman las vellosidades coriónicas tempranas, y esto coincide con el día en que se espera la menstruación. El periodo embrionario, tiempo durante el cual tiene lugar la organogénesis, dura 6 semanas. El disco embrionario está bien definido, y la mayoría de las pruebas de embarazo que miden la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human*

chorionic gonadotropin) se convierten en positivas a partir de este momento. Como se muestra en la **figura 7-3**, el pedículo corporal ahora se diferencia. Hay centros velocitarios en los que el mesodermo coriónico angioblástico puede ser distinguido así como un verdadero espacio intervelloso que contiene sangre materna.

Durante la tercera semana, aparecen los vasos sanguíneos fetales en las vellosidades coriónicas. En la cuarta semana, un sistema cardiovascular se ha formado (**figura 7-4**). De esta manera, una

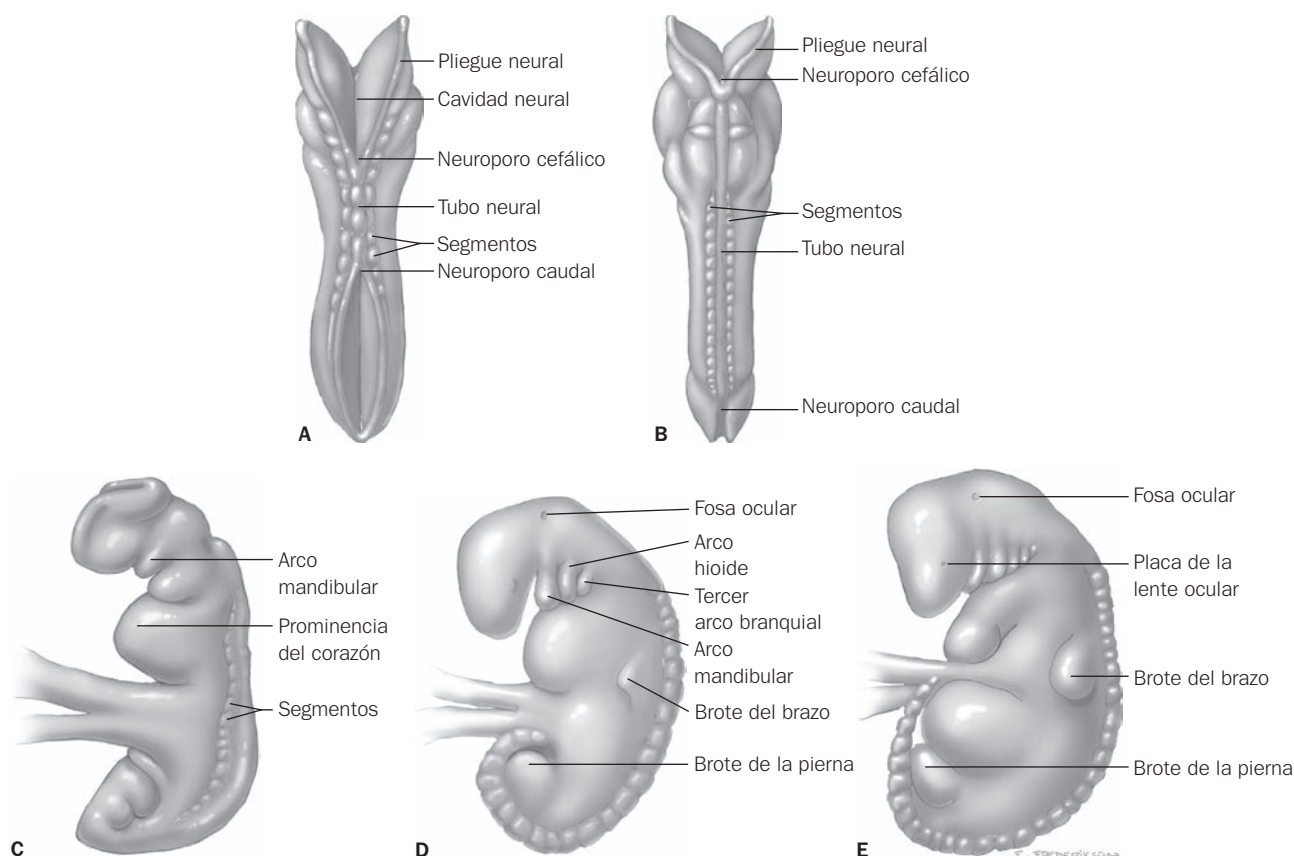


FIGURA 7-4 Embriones de 3 a 4 semanas. **A, B.** vistas dorsales de embriones durante los 22 a 23 días de desarrollo mostrando de 8 a 12 segmentos. **C-E.** Vistas laterales de embriones durante los 24 a 28 días, mostrando 16, 27 y 33 segmentos, respectivamente. (Adaptado de Moore KL. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 4a. ed. Philadelphia: Saunders; 1988.)



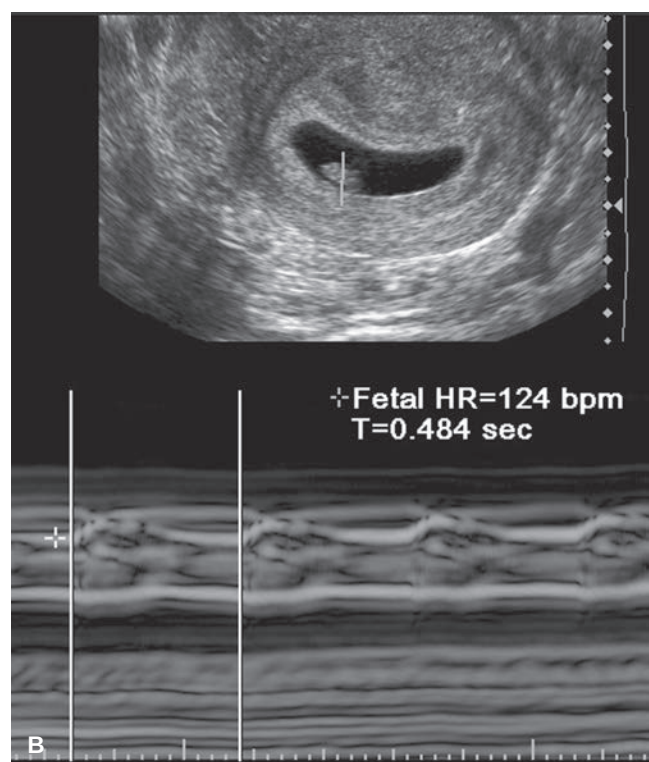
FIGURA 7-5 Fotografías de embriones. **A.** Vista dorsal de un embrión a los 24 a 26 días y que se corresponde con la figura 7-4C. **B.** Vista lateral de un embrión a los 28 días y que corresponde con la figura 7-4D. **C.** Vista lateral del embrión a los 56 días que marca el final del periodo embrionario y el comienzo del periodo fetal. El hígado está dentro del círculo como un halo blanco. (Tomada de Werth B, Tsiaras A. *From Conception to Birth. A Life Unfolds*. New York: Doubleday; 2002.)

circulación verdadera se establece dentro del embrión y entre el embrión y las vellosidades coriónicas. Comienza la partición del corazón primitivo. También en la cuarta semana se forma la placa neural, y subsiguientemente se pliega para formar el tubo neural. Al final de la quinta semana menstrual, el saco coriónico mide alrededor de 1 cm de diámetro. El embrión tiene 3 mm de largo y puede ser medido por ultrasonido. Los brotes del brazo y de la pierna se han desarrollado, y el amnios comienza a cubrir el pe-

dículo corporal, que a partir de entonces se convierte en el cordón umbilical. Al final de la sexta semana, el embrión mide cerca de 9 mm de largo, y el tubo neural se ha cerrado (**figura 7-5**). El latido cardíaco es casi siempre discernible por ultrasonido (**figura 7-6**). El extremo cefálico del tubo neural se cierra a los 38 días del LMP, y la porción caudal se cierra a los 40 días. De esta forma, el tubo neural se ha cerrado al final de la sexta semana, y ya al final de la octava semana, el índice coronilla-rabadilla se aproxima a los 22



FIGURA 7-6 A. Esta imagen de un embrión de 6 semanas y 4 días presenta la medida coronilla-rabadilla de 7.4 mm en esta edad gestacional. **B.** A pesar de la temprana edad gestacional, las imágenes por modo M demuestran fehacientemente la actividad cardíaca. El ritmo del corazón en esta imagen es de 124 latidos por minuto.



mm. Los dedos de las manos y los pies están presentes, y los brazos se doblan en los codos, el labio superior está completo, y los oídos externos forman elevaciones definitivas a cada lado de la cabeza. Las imágenes tridimensionales y videos de embriones humanos del proyecto MultiDimensional Human Embryo se encuentran disponible en: <http://embryo.soand.umich.edu/index.html>

DESARROLLO Y FISIOLÓGÍA FETAL

■ Etapas del periodo fetal

La transición del periodo embrionario al periodo fetal ocurre a las 7 semanas después de la fecundación, correspondiente a las 9 semanas después del comienzo de la última menstruación. En este momento, el feto se aproxima a los 24 mm de largo, la mayoría de los sistemas orgánicos se ha desarrollado, y el feto entra en un periodo de crecimiento y maduración. Estas etapas se delinean en la figura 7-2.

12 semanas de gestación

El útero usualmente es palpable sobre la sínfisis del pubis. El crecimiento fetal es rápido, y el índice coronilla-rabadilla es de 5 a 6 cm (figura 7-7). Los centros de osificación han aparecido en la mayoría de los huesos fetales, y los dedos de las manos y los pies se han diferenciado. Se desarrollan la piel y las uñas, y aparecen rudimentos dispersos de pelo. Los genitales externos comienzan a mostrar signos definitivos del género masculino o femenino. El feto comienza a tener movimientos espontáneos.

16 semanas de gestación

El crecimiento fetal se enlentece en este momento. La longitud craneocaudal es de 12 cm, y el peso fetal se aproxima a 150 g (Hadlock, 1991). En la práctica, la longitud coronilla-rabadilla no se mide por ultrasonido más allá de las 13 semanas, que corresponde a un aproximado de 8.4 cm. En vez de esto, se miden el diámetro biparietal, la circunferencia cefálica, la circunferencia abdominal, y la longitud del fémur. El peso fetal en el segundo y tercer trimestres se estima por la combinación de estas medidas (capítulo 10, p. 184).

Los movimientos oculares comienzan entre las 16 a 18 semanas, que coinciden con la maduración del mesencéfalo. Ya a las 18 semanas en el feto de la hembra, el útero se forma y comienza la

canalización vaginal. A las 20 semanas en el varón, los testículos comienzan a descender.

20 semanas de gestación

Este es el punto medio del embarazo cuando se estima por LMP. El feto ahora pesa más de 300 g, y el peso aumenta sustancialmente de forma lineal. De este punto en adelante, el feto se mueve aproximadamente cada minuto y está activo del 10 al 30% del día (DiPietro, 2005). Las formas pardas de grasa, y la piel fetal se hacen menos transparentes. Un lanugo afelpado cubre todo el cuerpo, y algunos pelos del cuero cabelludo se pueden ver. La función coclear se desarrolla entre las semanas 22 a 25, y su maduración continúa durante 6 meses después del parto.

24 semanas de gestación

El feto pesa casi 700 g (Duryea, 2014). La característica de la piel es arrugada, y comienza la deposición de la grasa. La cabeza es todavía comparativamente grande, y las cejas y las pestañas se pueden reconocer. A las 24 semanas, los neumocitos secretores tipo II han iniciado la secreción del surfactante (capítulo 32, p. 607). El periodo canalicular del desarrollo pulmonar, durante el cual los bronquios y bronquiolos se agrandan y se desarrollan los conductos alveolares, está casi completo. A pesar de esto, un feto nacido en este momento tratará de respirar, pero muchos mueren porque los sacos terminales, que se requieren para el intercambio de gases, no se han formado todavía. La tasa de supervivencia en general a las 24 semanas es poco menos del 50%, y sólo alrededor del 30% sobrevive sin morbilidad grave (Rysavy, 2015). A las 26 semanas se abren los ojos. Los nociceptores están presentes en todo el cuerpo, y el sistema neural del dolor está desarrollado (Kadic, 2012). El hígado del feto y el bazo son lugares importantes para la hemopoiesis.

28 semanas de gestación

La longitud coronilla-rabadilla se aproxima a los 25 cm, y el feto pesa 1 100 g, la delgada piel es roja y cubierta por la vernix caseosa. La membrana pupilar ha desaparecido de los ojos. El parpadeo aislado del ojo alcanza su pico a las 28 semanas. La médula se convierte en el sitio de mayor hematopoyesis. Un neonato normal nacido en esta etapa tiene un 90% de posibilidades de sobrevivir sin discapacidades físicas ni neurológicas.

32 y 36 semanas de gestación

A las 32 semanas, el feto ha alcanzado una longitud coronilla-rabadilla de alrededor de 28 cm y un peso de 1 800 g, la superficie de la piel está todavía roja y arrugada. En contraste, ya a las 36 semanas, el largo fetal coronilla-rabadilla promedia los 32 cm, y el peso se aproxima a los 2 800 g (Duryea, 2014). Por la deposición de grasa subcutánea, el cuerpo es más redondeado, y el aspecto antes arrugado de la cara se ha perdido. Los fetos normales tienen casi 100% de tasa de supervivencia.

40 semanas de gestación

Este se considera el término, y el feto está ya de forma completa desarrollado. La longitud coronilla-rabadilla mide cerca de 36 cm, y el peso promedio es de 3 500 g.

■ Desarrollo del sistema nervioso central

Desarrollo del cerebro

La porción cefálica del tubo neural se cierra a los 38 días del LMP, y la porción caudal se cierra a los 40 días. Por tanto, el suplemen-



FIGURA 7-7 Esta imagen de un embrión de 12 semanas y 3 días presenta la medida coronilla-rabadilla. El perfil fetal, el cráneo, una mano y el pie son también visibles en esta imagen.

to de ácido fólico para prevenir defectos del tubo neural tiene que estar implementado antes de este punto para ser eficaz (capítulo 9, p. 169). Las paredes del tubo neural forman el cerebro y la médula espinal. El lumen se convierte en el sistema ventricular del cerebro y el canal central de la médula espinal. Durante la sexta semana, el extremo cefálico del tubo neural forma tres vesículas primarias. En la séptima semana, cinco vesículas secundarias se desarrollan: el telencéfalo: futuro hemisferio cerebral; el diencefalo: los tálamos; el mesencéfalo: encéfalo medio; el metencéfalo: puente y cerebelo, y el mielencéfalo: la médula. Mientras tanto, se desarrollan las flexuras y se pliega el cerebro hasta su configuración típica. El final del periodo embrionario significa que se completa la neuralización primaria y la secundaria.

A los 3 a 4 meses de gestación, la *proliferación neuronal* alcanza su punto más alto. Como se espera, los trastornos en esta fase del desarrollo cerebral empeoran la función de forma intensa (Volpe, 2008). La *migración neuronal* ocurre casi simultáneamente y tiene su punto más alto de 3 a 5 meses. Este proceso se caracteriza por movimiento de millones de células neuronales de sus zonas ventriculares y subventriculares hacia áreas del cerebro en el cual ellas residen durante toda la vida (figura 7-8). La migración celular bajo regulación de la expresión genética ha sido descrita (Iruetagoiena, 2014). Métodos no invasivos de estudio del neurodesarrollo han sido reportados también (Goetzl, 2016).

Mientras progresa la gestación, la apariencia del cerebro del feto cambia a ritmo constante. Por tanto, es posible identificar la edad fetal por su apariencia externa (Volpe, 2008). La proliferación y la migración neuronales continúan junto con el crecimiento y maduración de las circunvoluciones (véase figura 7-8). Estudios sobre la maduración secuencial por Manganaro (2007) y Dubois (2014) y sus colegas han caracterizado la imagen del cerebro fetal en desarrollo utilizando imágenes por resonancia magnética (RM). Otras investigaciones recientes que también utilizaron imágenes por RM han cuantificado el desarrollo de las estructuras subcorticales del cerebro de 12 a 22 semanas (Meng, 2012).

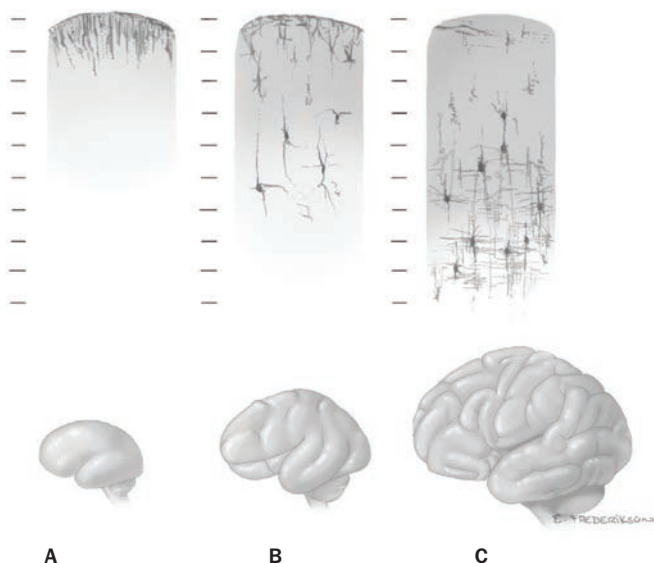


FIGURA 7-8 La proliferación y la migración neuronal están completas a las 20 a 24 semanas. Durante la segunda mitad de la gestación, avanzan los procesos de organización con la formación y proliferación de las circunvoluciones, diferenciación y migración de los elementos celulares. Alrededor se muestran las edades de gestación. **A.** 20 semanas. **B.** 35 semanas. **C.** 40 semanas.

La mielinización de las raíces ventrales de los nervios cerebrospinales y el tallo del cerebelo comienzan aproximadamente a los 6 meses, pero la mayor parte de la mielinización progresa después del nacimiento. Esta falta de mielina y la osificación incompleta del cráneo permiten que la estructura del cerebro del feto se observe por ultrasonido durante la gestación.

Médula espinal

Mientras que los dos tercios superiores del tubo neural dan lugar al cerebro, la tercera parte inferior forma la médula espinal. En el embrión, la médula espinal se extiende a lo largo de toda la columna vertebral, pero después se retrasa con respecto al crecimiento vertebral. La osificación de todo el sacro es visible por ultrasonido alrededor ya de las 21 semanas (capítulo 10, p. 191). A las 24 semanas, la médula espinal se extiende hasta S₁ al nacer hasta L₃, y en el adulto a L₁. La mielinización de la médula espinal comienza en la etapa media de la gestación y continúa durante el primer año de vida. La función sináptica está suficientemente desarrollada en la octava semana siendo demostrada por la flexión del cuello y el tronco (Temiras, 1968). Durante el tercer trimestre, la integración de la función muscular y nerviosa continúa de manera rápida.

■ Sistema cardiovascular

La embriología del corazón es compleja. En su etapa más temprana de formación, el corazón del feto experimenta una programación molecular, y más de 100 genes y factores moleculares son integrados a su morfogénesis. Para resumir, el tubo cardíaco recto se forma en el día 23 durante una secuencia morfogénica complicada, durante la cual cada *segmento* surge en un momento único. El tubo entonces sufre una *curvatura*, y las cámaras entonces se funden y forman los septos (Manner, 2009). Se desarrollan las válvulas y el arco aórtico se forma por vasculogénesis. Para una descripción completa, consúltese al Capítulo 9 en *Hurst's The Heart* (Keller, 2013).

Circulación fetal

Esta circulación única es sustancialmente diferente de la del adulto y funciona hasta el nacimiento, cuando cambia de manera drástica. Por ejemplo, como la sangre fetal no necesita entrar a la red vascular pulmonar para oxigenarse, la mayor parte del gasto ventricular derecho no pasa por los pulmones. Adicionalmente, las cámaras del corazón fetal trabajan en paralelo, no de manera seriada, lo que suministra de manera eficaz sangre mucho más oxigenada al cerebro y al corazón con respecto al resto del cuerpo.

El oxígeno y los materiales nutrientes requeridos para el crecimiento y la maduración del feto llegan a él desde la placenta por la vena umbilical única (figura 7-9). La vena entonces se divide en el conducto venoso y el seno portal. El conducto venoso es la rama más importante de la vena umbilical y atravesando el hígado se dirige directamente a la vena cava inferior. Como no suministra oxígeno a los tejidos que atraviesa, lleva la sangre bien oxigenada de forma directa al corazón. En contraste, el seno portal lleva sangre a las venas hepáticas sobre todo del lado izquierdo del hígado donde se extrae el oxígeno. La sangre relativamente desoxigenada del hígado entonces fluye hacia atrás hacia la vena cava inferior, que también recibe más sangre desoxigenada que retorna de la parte inferior del cuerpo. La sangre que fluye hacia el corazón del feto de la vena cava inferior, por tanto, consiste en una adición de sangre parecida a la de las arterias, que pasa de forma directa a través de los conductos venosos y sangre menos oxigenada que retorna de la mayoría de las venas por debajo del nivel del diafragma. El contenido de oxígeno entregado al corazón de la vena cava inferior es, por tanto, más bajo que el que sale de la placenta.

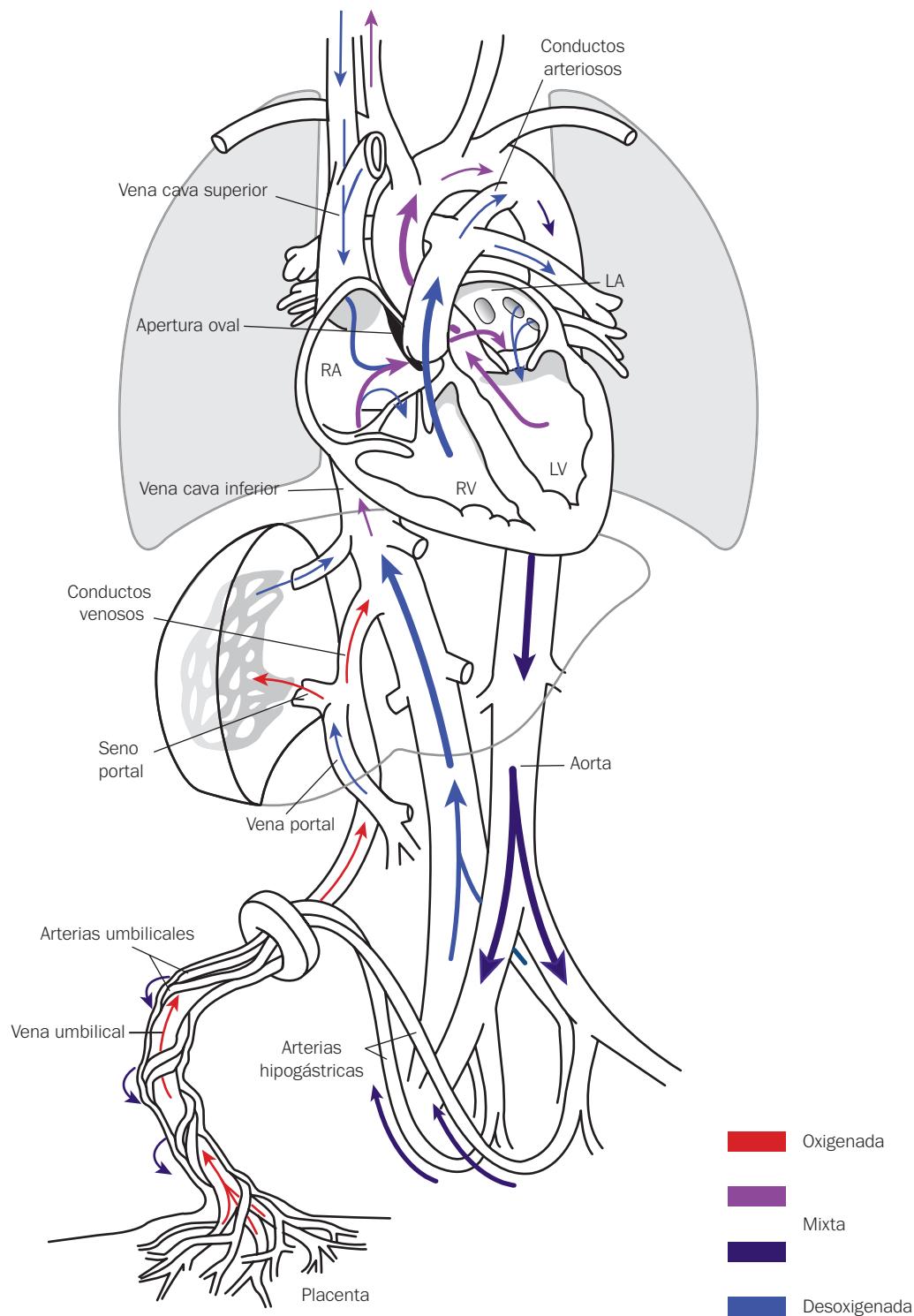


FIGURA 7-9 La naturaleza intrincada de la circulación fetal es evidente. El grado de la oxigenación de la sangre difiere perceptiblemente de la del estado posnatal. aa (arteries): arterias; LA (left atrium): atrio izquierdo; LV (left ventricle): ventrículo izquierdo; RA (right atrium): atrio derecho; RV (right ventricle): ventrículo derecho; v (vein): vena.

Como se ha discutido, los ventrículos del corazón del feto trabajan en paralelo, no de forma seriada. La sangre bien oxigenada entra al ventrículo izquierdo, que irriga al corazón y al cerebro, y la sangre menos oxigenada entra al ventrículo derecho, que perfunde al resto del cuerpo. Estas dos circulaciones separadas se mantienen por la estructura atrial derecha, que efectivamente dirige la sangre que entra al atrio izquierdo o al ventrículo derecho,

en dependencia de su contenido de oxígeno. Esta separación de la sangre de acuerdo con su contenido de oxígeno, es ayudada por el patrón de flujo de sangre en la vena cava inferior. La sangre bien oxigenada tiende a correr a lo largo del borde medio de la vena cava inferior y la sangre menos oxigenada fluye a través de la pared lateral de la vena. Esto ayuda a su desvío en los lados opuestos del corazón. Una vez que esta sangre entra al atrio derecho, la

configuración del septo atrial superior –la *crista dividens*– preferentemente desvía la sangre bien oxigenada de la parte media de la vena cava inferior y del conducto venoso a través de la apertura oval (foramen oval) hacia el corazón izquierdo, y después hacia el corazón y el cerebro (Dawes, 1962). Después que estos tejidos han extraído el oxígeno necesario, la sangre menos oxigenada que se obtiene retorna al atrio derecho a través de la vena cava superior.

La sangre menos oxigenada que corre a lo largo de la pared lateral de la vena cava inferior entra al atrio derecho y se desvía a través de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho. La vena cava superior corre por la parte anteroinferior mientras entra en el atrio derecho, asegurando que la sangre menos oxigenada que retorna del cerebro y de la parte superior del cuerpo también será desviada directamente al ventrículo derecho. De manera similar, el ostium del seno coronario yace justo superior a la válvula tricúspide, de manera que la sangre menos oxigenada del corazón también retorne al ventrículo derecho. Como resultado de este patrón de flujo de sangre, la sangre en el ventrículo derecho es de 15 a 20% menos saturada que la sangre en el ventrículo izquierdo.

Casi el 90% de la sangre que sale del ventrículo derecho es desviada a través de los conductos arteriosos hacia la aorta descendente. La alta resistencia vascular pulmonar y la resistencia comparativa más baja en el conducto arterioso y la vascularización umbilical-placentaria asegura que sólo alrededor de 8% de la salida del ventrículo derecho vaya a los pulmones (Fineman, 2014). De esta forma, un tercio de la sangre que pasa a través de los conductos arteriosos es entregada al cuerpo. La salida ventricular derecha que resta, retorna a la placenta por las arterias hipogástricas. Estas dos arterias corren del nivel de la vejiga por la pared abdominal hacia el anillo umbilical y hacia el cordón umbilical como las arterias umbilicales. En la placenta, esta sangre recoge oxígeno y otros nutrientes y es reciclada a través de la vena umbilical.

Cambios circulatorios al nacer

Después del nacimiento, las venas umbilicales, los conductos arteriosos, la apertura oval y los conductos venosos, por lo regular se cierran o colapsan. Con el cierre funcional del conducto arterioso y la expansión de los pulmones, la sangre que sale del ventrículo derecho preferentemente entra a la red vascular pulmonar para ser oxigenada antes de volver al corazón izquierdo (Hillman, 2012). Casi al instante, los ventrículos, que habían trabajado en paralelo en la vida fetal, ahora de manera efectiva trabajan de forma seriada. Las porciones más distales de las arterias hipogástricas sufren una atrofia y obliteración dentro de 3 o 4 días después del nacimiento. Éstas se convierten en los ligamentos umbilicales, mientras que los restos intraabdominales de la vena umbilical forman el ligamento redondo. Los conductos venosos se contraen entre las 10 a 96 horas del nacimiento y se cierran anatómicamente a las 2 o 3 semanas. Esto en última instancia forma el ligamento venoso (Fineman, 2014).

Volumen de la sangre fetoplacentaria

Aunque faltan las mediciones precisas del volumen de la sangre fetoplacentaria, Usher y asociados (1963) reportaron valores en recién nacidos de término normal que promediaban 78 mL/kg inmediatamente después del pinzamiento rápido del cordón umbilical. Gruenwald (1967) encontró que el volumen de sangre fetal contenido en la placenta después del pinzamiento rápido del cordón umbilical era de 45 mL/kg del peso fetal promedio. Por consiguiente, el volumen sanguíneo fetoplacentario a término es de casi 125 mL/kg de peso fetal. Esto es importante cuando se valore la magnitud de la hemorragia fetomaterna como se discute en el capítulo 15 (p. 307).

Hemopoyesis

En el embrión primitivo la hemopoyesis es demostrable primero en el saco vitelino, seguido por el hígado y finalmente el bazo y la médula ósea. Tanto las células mieloides como las eritroides son de manera continua producidas por progenitoras que se derivan de las células madre hematopoyéticas (Golub, 2013; Heinig, 2015). Los primeros eritrocitos liberados en la circulación fetal son nucleados y macrocíticos. El volumen medio de las células es al menos 180 fL en el embrión y disminuye de 105 a 115 fL al término del embarazo. Los eritrocitos de fetos aneuploides por lo general no sufren esta maduración y mantienen altos volúmenes de células (130 fL como promedio) (Sipes, 1991). Mientras progresa el desarrollo del feto, más y más de los eritrocitos circulantes son más pequeños y no nucleados. Con el crecimiento fetal, tanto el volumen de sangre en la circulación fetoplacentaria común como la concentración de hemoglobina aumentan. Como se muestra en la [figura 7-10](#), las concentraciones de hemoglobina fetal aumentan durante el embarazo. La Sociedad para la Medicina Materno-Fetal (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2015) recomienda un valor de hematocritos límite de 30% para definir anemia.

Por su gran tamaño, los eritrocitos fetales tienen un tiempo de vida corto, que de manera progresiva se alarga hasta alrededor de 90 días a término (Pearson, 1966). Como consecuencia, la producción celular de glóbulos rojos aumenta. Los reticulocitos están inicialmente presentes en altos niveles, pero disminuyen a 4 o 5% del total al término del embarazo. Los eritrocitos fetales difieren de forma estructural y metabólica de los adultos (Baron, 2012). Ellos son más deformables, lo cual sirve para compensar su elevada viscosidad; también contienen varias enzimas con diferentes actividades apreciables.

La eritropoyesis es controlada en primer lugar por la eritropoyetina fetal, porque la eritropoyetina materna no cruza la placenta. La producción de hormona fetal está influenciada por la testosterona, el estrógeno, las prostaglandinas, la hormona tiroidea, y las lipoproteínas (Stockman, 1992). Los niveles de suero de eritropoyetina aumentan con la madurez fetal. Aunque el lugar de la producción exacto es disputado, el hígado fetal parece ser una fuente importante hasta que la producción renal comienza. Hay una estrecha correlación entre la concentración de eritropoyetina en el fluido amniótico y la de la sangre venosa umbilical obtenida por cordocentesis. Después del nacimiento, la eritropoyetina normalmente no puede ser detectable hasta los 3 meses.

Por el contrario, la producción de plaquetas alcanza niveles estables a mitad del embarazo, aunque hay alguna variación durante el embarazo ([figura 7-11](#)). El conteo de plaquetas fetal y neonatal está sujeto a varios agentes como se discute en el Capítulo 15 (p. 307).

Hemoglobina fetal

Esta proteína tetramérica se compone de dos copias de dos diferentes cadenas de péptidos, que determinan el tipo de hemoglobina que se produce. La hemoglobina de adulto normal A se hace de cadenas α y β y durante la vida embrionaria y fetal, se producen varios precursores de cadenas α y β . Esto tiene como resultado la producción seriada de varias hemoglobinas embrionarias diferentes. Los genes para las cadenas del tipo β están en el cromosoma 11, y las cadenas del tipo α en el cromosoma 16. Cada uno de estos genes es activado y después desactivado durante la vida fetal, hasta que los genes α y β , que dirigen la producción de la hemoglobina de adulto A, están activados de forma permanente.

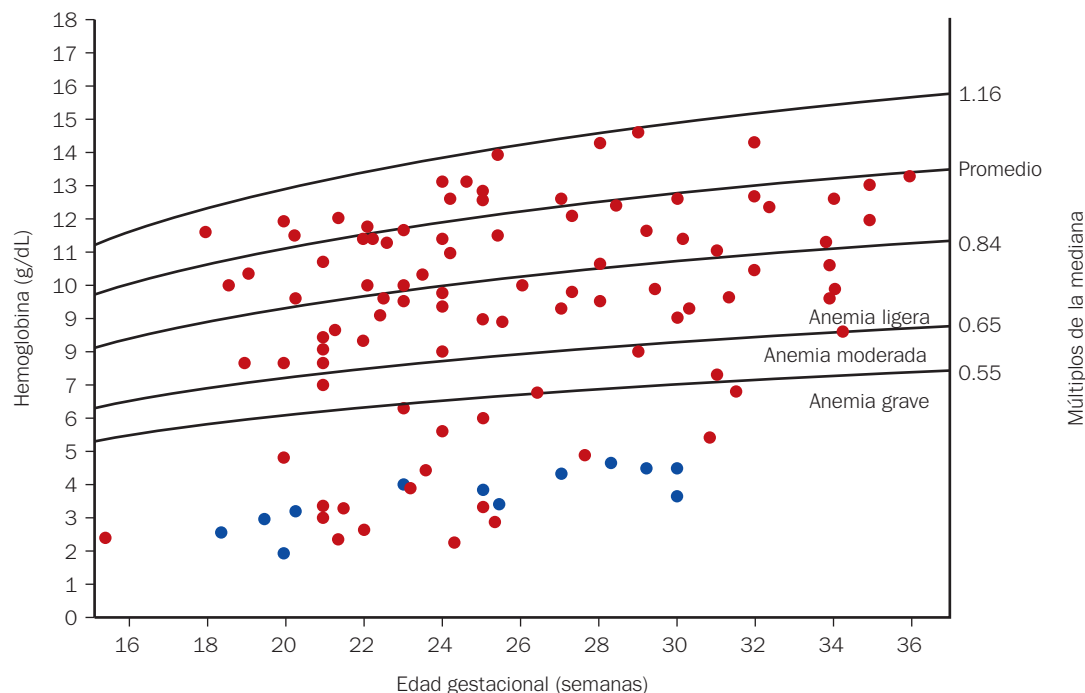


FIGURA 7-10 Relación entre la hemoglobina fetal durante la edad gestacional. Los puntos azules indican fetos hidróticos. (Reproducido con permiso de Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses (Level II-I). *N Engl J Med* 2000 Jan 6;342(1):9-14.)

El momento de la producción de cada una de estas hemoglobinas tempranas corresponde al lugar de la producción de hemoglobina. La sangre fetal es producida primero en el saco vitelino, donde se hacen las hemoglobinas Gower 1, Gower 2 y Portland. La eritropoyesis después se mueve hacia el hígado, donde se produce la hemoglobina fetal F. Cuando la hematopoyesis finalmente se mueve hacia la médula ósea, la hemoglobina tipo A adulto apa-

rece en las células de glóbulos rojos y está presente de manera progresiva en mayores cantidades mientras el feto madura (Patarayas, 1972).

La versión final de la cadena α se produce sólo en la semana 6. Después de esto, no hay versiones alternativas funcionales. Si una mutación o supresión ocurre, no se puede sustituir ninguna cadena alternativa tipo- α para formar la hemoglobina funcional. Por contraste, al menos dos versiones de la cadena β — δ y γ —permanecen en producción durante la vida fetal y más allá. En el caso de una mutación del gen- β u supresión, estas dos otras versiones de la cadena β continúan siendo producidas, lo que resulta en la hemoglobina A_2 o F, que sustituyen la hemoglobina anormal o ausente.

Los genes son desactivados por metilación de su región de control, lo cual se discute en el capítulo 13 (p. 267). En algunas situaciones la metilación no ocurre. Por ejemplo, en recién nacidos de mujeres diabéticas, la hemoglobina F puede persistir debido a hipometilación del gen γ (Perrine, 1988). Con la anemia drepanocítica, el gen γ permanece no metilado, y grandes cantidades de hemoglobina fetal continúan siendo producidas. Como se discute en el capítulo 56 (p. 1081), los niveles elevados de hemoglobina F se asocian a pocos síntomas de la enfermedad de anemia drepanocítica (anemia S), y la modificación farmacológica de estos niveles por fármacos que inducen la hemoglobina F es una aproximación al tratamiento.

Como se discute en la página 140, hay una diferencia funcional entre la hemoglobina A y la F. En una tensión dada de oxígeno y en idéntico pH, los eritrocitos fetales que contienen mayor hemoglobina F unen más oxígeno que casi todos los que contienen hemoglobina A (figura 47-2, p. 920). Esto es porque la hemoglobina A une el 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG, 2,3-diphosphoglycerate) más ávidamente que la hemoglobina F, y así baja la afinidad de hemoglobina A por el oxígeno. Durante el embarazo, los niveles de 2,3-DPG materno son mayores, y como los eritrocitos fetales

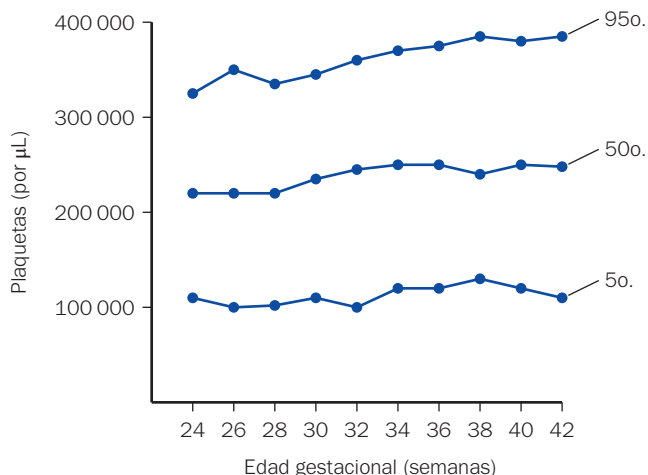


FIGURA 7-11 El conteo de plaquetas por la edad gestacional obtenida el primer día de vida. Se muestran los valores promedio y los percentiles 5to. y 95vo. (Reproducido con permiso de Christensen RD, Henry E, Antonio DV, et al. Thrombocytosis and thrombocytopenia in the NICU: incidence, mechanisms and treatments. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 Oct 25;Suppl 4:15-17.)

tienen más baja concentración de 2,3-DPG, este último tiene una afinidad de oxígeno acrecentada.

La cantidad de hemoglobina F en los eritrocitos del feto comienzan a disminuir en las últimas semanas de embarazo. Al término, aproximadamente tres cuartos del total de los niveles de hemoglobina son hemoglobina F. Durante los primeros 6 a 12 meses de vida, la proporción de hemoglobina F continúa disminuyendo y con el tiempo llega a los bajos niveles que se encuentran en los eritrocitos de los adultos.

Factores de coagulación

Con la excepción del fibrinógeno, no hay formas embrionarias de las varias proteínas hemostáticas. El feto comienza a producir proteínas anticoagulantes, fibrinolíticas y procoagulantes normales del tipo de adultos a las 12 semanas. Como no cruzan la placenta, sus concentraciones al nacimiento son marcada por debajo de los niveles que desarrollan dentro de unas semanas de vida (Corrigan, 1992). En los neonatos normales, los niveles de los factores II, VII, IX, X, XI y de proteína S, proteína C, antitrombina, y plasminógeno todos se aproximan a los niveles del adulto en un 50% (Saracco, 2009). Sin tratamiento profiláctico, los niveles de factores de coagulación dependientes de vitamina K usualmente disminuyen aún más durante los primeros días después del nacimiento. Esta disminución se amplifica en infantes que se alimentan de leche materna y puede llevar a hemorragia en el recién nacido (capítulo 33, p. 626).

El fibrinógeno fetal, que aparece tan temprano como a las 5 semanas, tiene la misma composición de aminoácido que el fibrinógeno en el adulto, sin embargo, tiene propiedades diferentes (Klagsbrun, 1988). El fetal forma un coágulo menos condensable, y el monómero de fibrina tiene un grado más bajo de conglomeración (Heimark, 1988). Aunque los niveles de plasma-fibrinógeno al nacer son menores que los de las adultas no embarazadas, la proteína es funcionalmente más activa que el fibrinógeno de adulto (Ignjatovic, 2011).

Los niveles del factor XIII fetal funcional —factor estabilizador de la fibrina— están significativamente reducidos comparados con los de los adultos (Henriksson, 1974). Nielsen (1969) describió niveles bajos de plasminógeno y elevada actividad fibrinolítica en plasma de cordón comparada con la del plasma materno. Los conteos de plaquetas en la sangre del cordón están en el rango normal para adultas no embarazadas (véase figura 7-11).

A pesar de esta relativa reducción de procoagulantes, el feto parece estar protegido de la hemorragia, y el sangramiento fetal es raro. Aun antes de procedimientos fetales invasivos como la cordocentesis, el sangramiento excesivo es poco común. Ney y colegas (1989) han demostrado que las tromboplastinas del fluido amniótico y algunos factores en la gelatina de Wharton se combinan para ayudar a la coagulación en el lugar de la punción del cordón umbilical.

Varias *trombofilias* pueden causar trombosis y complicaciones del embarazo en las mujeres adultas (capítulo 52, p. 1008). Si el feto hereda una de estas mutaciones, se pueden desarrollar trombosis e infarto en la placenta o los órganos fetales. Esto se ve comúnmente en herencia homocigótica. Un ejemplo es la mutación de la proteína C homocigótica, que causa *púrpura fulminante*.

Proteínas del plasma

Las enzimas del hígado y otras proteínas del plasma son producidas por el feto, y estos niveles no se correlacionan con los niveles maternos (Weiner, 1992). Las concentraciones de proteínas del plasma, que incluyen la albúmina, la deshidrogenasa láctica, aminotransferasa aspártica, la transpeptidasa glutamyl- γ , la transferasa alanina, todas se elevan. A la inversa, los niveles de prealbúmi-

na disminuyen con la edad gestacional (Fryer, 1993). Al nacer, las concentraciones promedio de albúmina y proteína de plasma total en la sangre fetal son similares a los niveles maternos. Esto es importante porque la albúmina une la bilirrubina sin conjugar para evitar *ictericia* en el recién nacido (capítulo 33, p. 626).

Sistema respiratorio

La maduración pulmonar y los índices bioquímicos de la madurez del pulmón funcional fetal son predictores importantes de resultados neonatales tempranos. La inmadurez funcional o morfológica en el nacimiento lleva al desarrollo del *síndrome de dificultad respiratoria* (capítulo 43, p. 636). Una cantidad suficiente de materiales activos de superficie —en conjunto referidos como *surfactante*— en el líquido amniótico es evidencia de la madurez del pulmón fetal. Como Liggins (1994) enfatizó, sin embargo, la maduración morfológica y estructural del pulmón fetal es extraordinariamente importante para la función apropiada del pulmón.

Maduración anatómica

Los límites de viabilidad parecen estar determinados por el usual proceso de crecimiento pulmonar. Como las ramas de un árbol, el desarrollo del pulmón ocurre a lo largo de un calendario establecido que aparentemente no puede ser apresurado por terapia antenatal o neonatal. Dentro de este marco, cuatro etapas de desarrollo esenciales son descritas por Moore (2000). Primero, la etapa pseudoglandular que comprende el crecimiento del árbol interbronquial intrasegmental entre las semanas 5a. y 17a. Durante este periodo, el pulmón luce de forma microscópica como una glándula. Segundo, durante la etapa canalicular, de las semanas 16 a la 25, las placas del cartílago bronquial se extienden periféricamente. Cada bronquiolo terminal da lugar a varios bronquiolos respiratorios, y cada uno de estos a su vez se divide en múltiples conductos saculares. Tercero, la etapa de saco terminal comienza después de las 25 semanas. En esta etapa, los alvéolos dan lugar a los alvéolos pulmonares primitivos, es decir, los sacos terminales. Simultáneamente, una matriz extracelular se desarrolla de los segmentos pulmonares proximales a los distales hasta el término del embarazo. Finalmente, la etapa alveolar comienza durante el último periodo fetal y continúa hasta bien entrada la niñez. Una red capilar extensa se construye, se forma el sistema linfático, y los neumocitos tipo II comienzan a producir surfactante. En el nacimiento, se encuentra sólo 15% del número de alvéolos presentes en el adulto. De esta forma, el pulmón continúa creciendo, y añade más alvéolos hasta los 8 años.

Varios daños logran alterar este proceso, y sus momentos determinan las secuelas. Un ejemplo es la agénesis renal fetal, en la cual el fluido amniótico está ausente en el comienzo del crecimiento de los pulmones, y grandes defectos ocurren en todas las cuatro etapas del desarrollo. En otro caso, el feto con ruptura de las membranas ovulares y subsiguiente oligohidramnios antes de las 20 semanas usualmente exhibe casi normal desarrollo de las ramas branquiales y los cartílagos, pero tiene alvéolos inmaduros. En contraste, la ruptura de las membranas ovulares después de las 24 semanas puede tener mínimos efectos a largo plazo en la estructura pulmonar. En otro ejemplo, varios factores de crecimiento se expresan de manera anormal en el feto con una hernia del diafragma (Candilira, 2015). En último lugar, la vitamina D se piensa sea importante para varios aspectos del desarrollo pulmonar (Hart, 2015; Lykkedegn, 2015).

Surfactante pulmonar

Después del primer aliento, los sacos terminales tienen que permanecer expandidos a pesar de la presión impartida por la inter-

faz tejido-aire, y el surfactante evita que colapsen. El surfactante se forma en los neumocitos tipo II que cubren los alvéolos. Estas células se caracterizan por cuerpos multivesiculares que producen los cuerpos laminares en los que el surfactante se reúne. Durante el último periodo fetal, en un momento en que los alvéolos se caracterizan por una interfaz agua-a-tejido, los cuerpos laminares intactos se secretan del pulmón y son barridos hacia el fluido amniótico durante movimientos parecidos a la respiración que se denominan respiración fetal. Al nacimiento, con el primer aliento, se establece una interfaz aire-a-tejido en los alvéolos pulmonares. El surfactante se desenrolla de los cuerpos laminares y se expande para cubrir los alvéolos para evitar el colapso alveolar durante la espiración. De esta forma, la capacidad fetal de los pulmones para producir surfactante establece la madurez de los pulmones.

Composición del surfactante. Gluck (1872) y Hallman (1976) y sus colegas aproximaron que 90% del peso seco del surfactante es lípido, específicamente glicerofosfolípidos, y las proteínas son responsables del otro 10%. Casi 80% de los glicerofosfolípidos son las fosfatidilcolinas (lecitinas). El componente activo principal el cual constituye la mitad del surfactante es una lecitina específica, que es la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC o PC, *dipalmitoylphosphatidylcholine*). El fosfatidilglicerol (PG, *phosphatidylglycerol*) es responsable por otro 8 a 15%. Su papel preciso no está claro porque a los neonatos sin PG usualmente les va bien. El otro constituyente principal es el fosfatidilinositol (PI, *phosphatidylinositol*). Las relativas contribuciones de cada componente se muestran en la **figura 7-12**.

Síntesis del surfactante. La biosíntesis tiene lugar en los neumocitos tipo II. Las apoproteínas se producen en el retículo endoplásmico, y los glicerofosfolípidos se sintetizan mediante interacciones cooperativas de varios orgánulos celulares. El fosfolípido es el componente primario que baja la tensión de superficie por el surfactante, mientras que las apoproteínas ayudan a la formación y reforma de una membrana de superficie.

La principal apoproteína es el surfactante A (SP-A), que es una glicoproteína con un peso molecular de 28 000 a 35 000 Da (Whitsett, 1992). Se sintetiza en las células tipo II, y su contenido en el fluido amniótico aumenta con la edad gestacional y la madurez

pulmonar fetal. La expresión del gen *SP-A* es demostrable a las 29 semanas (Mendelson, 2005). En particular, *SP-A1* y *SP-A2* son dos genes separados en el cromosoma 10, pero su regulación es distinta y diferente (McCormick, 1994).

Varias apoproteínas más pequeñas como SP-B y SP-C son probablemente importantes en la optimización de la acción del surfactante. Por ejemplo, supresiones en el gen *SP-B* son incompatibles con la supervivencia a pesar de la producción de grandes cantidades de surfactante (Hallman, 2013).

Los corticosteroides y la maduración pulmonar fetal. Desde que Liggins (1969) observó la maduración pulmonar acelerada en fetos de corderos que se les dio glucocorticosteroides previo al parto prematuro, muchos sugirieron que el cortisol fetal estimula la maduración del pulmón y la síntesis del surfactante. No es probable que los corticosteroides sean los únicos estímulos para el aumento en la síntesis del surfactante. Sin embargo, cuando estos son administrados en ciertos momentos críticos, logran mejorar de forma prematura la maduración pulmonar fetal. Como terapia fetal pulmonar, la betametasona y la dexametasona antenatal se discuten en el capítulo 34 (p. 637).

Respiración

Los músculos respiratorios fetales se desarrollan temprano, y los movimientos de la pared del pecho se detectan por ultrasonido tan temprano como a las 11 semanas (Koos, 2014). Desde el comienzo del cuarto mes, el feto activa los movimientos respiratorios suficientemente intensos para mover el fluido amniótico hacia dentro y hacia afuera del tracto respiratorio. Algunos eventos extrauterinos tienen efectos sobre la respiración fetal, por ejemplo, los ejercicios maternos la estimulan (Sussman, 2016).

Sistema digestivo

Después de su formación embrionaria del saco vitelino como el intestino primario, el sistema digestivo forma los intestinos y varios apéndices. El intestino anterior da lugar a la faringe, el sistema respiratorio más bajo, el esófago, el estómago, el duodeno proximal, el hígado, el páncreas y el árbol biliar. El intestino medio da lugar al duodeno distal, yeyuno, íleon, ciego, apéndice y colon derecho. El intestino posterior da lugar al colon izquierdo, el recto y la porción superior del conducto anal. Numerosas malformaciones se desarrollan en estas estructuras por rotación, fijación y partición indebidas.

La deglución comienza a las 10 a 12 semanas, coincidente con la habilidad del intestino delgado para someterse a peristalsis y transportar de manera activa la glucosa (Koldovsky, 1965). Como correlato, los neonatos nacidos prematuros pueden tener dificultades para tragar por la motilidad inmadura del intestino (Singendonk, 2014). La mayor parte del agua en el fluido que se traga es absorbida, y la materia no absorbida se expulsa hacia el colon bajo. Gitlin (1974) demostró que, en el embarazo avanzado, alrededor de 800 mg de proteína soluble son ingeridos diariamente por el feto. El estímulo para la deglución no está claro, pero el análogo neural fetal de la sed, el vaciado gástrico y el cambio en la composición del fluido amniótico son factores potenciales (Boyle, 1992). Las papilas gustativas fetales pueden tener un papel porque la sacarina inyectada en el fluido amniótico incrementa la deglución, mientras que la inyección de un químico nocivo la inhibe (Liley, 1972).

La deglución fetal parece tener poco efecto en el volumen del fluido amniótico temprano en el embarazo, porque el volumen tragado es pequeño comparado con el total. Sin embargo, los fetos a término tragan entre 200 y 760 mL por día, una cantidad comparable con la del neonato a término (Pritchard, 1966).

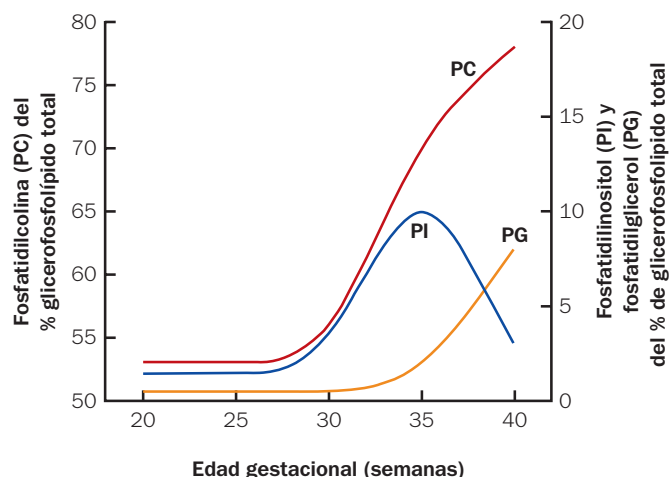


FIGURA 7-12 Relación entre los niveles lecitina: dipalmitoil fosfatidilcolina (PC), el PI (*phosphatidylinositol*): fosfatidilinositol, y fosfatidilglicerol (PG) en el fluido amniótico.

Por tanto, al término, la regulación del volumen de fluido amniótico puede ser sustancialmente alterada por la deglución fetal. Por ejemplo, como se discute en el capítulo 11 (p. 227), si se inhibe la deglución, es común el exceso de fluido amniótico (hidramnios).

El ácido clorhídrico y algunas enzimas digestivas están presentes en el estómago y el intestino delgado en cantidades mínimas en el feto pretérmino. El factor intrínseco es detectable a las 11 semanas, y el pepsinógeno a las 16 semanas. El neonato prematuro, dependiendo de su edad gestacional, llega a tener deficiencias pasajeras de estas enzimas (Lebenthal, 1983).

La evacuación del estómago parece ser estimulada primariamente por volumen. El movimiento del fluido amniótico a través del sistema gastrointestinal puede ampliar el crecimiento y desarrollo del canal alimentario. Dicho esto, otros factores regulatorios probablemente están involucrados. Por ejemplo, fetos anencefálicos, en los cuales la deglución es limitada, a menudo tienen un volumen amniótico normal y un tracto gastrointestinal de apariencia normal.

Meconio

El contenido intestinal fetal consta de varios productos de la secreción, como los fosfolípidos del pulmón, descamación de las células fetales, pelo del cuero cabelludo, y vérmix caseosa; también contiene detritos no digeridos del líquido amniótico deglutido. El color verde negruzco se forma de pigmentos de la bilis, en especial la biliverdina. La expulsión del meconio puede provenir de la peristalsis normal del intestino en el feto maduro por estimulación vagal. También puede ocurrir cuando la hipoxia estimula la liberación de la vasopresina arginina (AVP, *arginine vasopressin*) de la glándula hipofisiaria fetal. La AVP estimula que se contraiga el músculo liso del colon, que resulta en la defecación intraamniótica (deVane, 1982; Rosenfeld, 1985). El meconio es tóxico para el sistema respiratorio, y su inhalación puede tener como resultado el *síndrome de aspiración de meconio* (capítulo 33, p. 620).

El hígado

El divertículo hepático es un crecimiento del recubrimiento endodérmico del intestino anterior. Los cordones epiteliales del hígado y las células primordiales se diferencian en el parénquima hepático. Los niveles en suero de las enzimas hepáticas aumentan con la edad gestacional. De todos modos, el hígado fetal tiene una capacidad disminuida relacionada con la edad gestacional para convertir la bilirrubina no conjugada libre en bilirrubina conjugada (Morioka, 2015). Debido a inmadurez hepática, el recién nacido prematuro tiene un particular riesgo de tener hiperbilirrubinemia (capítulo 33, p. 626); y debido a que el tiempo de vida de los eritrocitos macrocíticos fetales es más corto que el del adulto, se produce relativamente más bilirrubina no conjugada. Como se acaba de notar, el hígado fetal conjuga sólo pequeñas fracciones y éstas son secretadas al intestino o en última instancia oxidada a biliverdina. La mayor parte de la bilirrubina no conjugada se excreta en el fluido amniótico después de las 12 semanas y transferida a través de la placenta (Bashore, 1969).

Muy importante, la transferencia de bilirrubina de la placenta es bidireccional. Es decir, una mujer con hemólisis grave de cualquier causa tiene exceso de bilirrubina conjugada que de manera rápida pasa al feto y después al fluido amniótico. A la inversa, la bilirrubina conjugada no es intercambiada en ningún grado significativo entre la madre y el feto.

La mayoría del colesterol fetal se deriva de la síntesis hepática, que satisface la gran demanda de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*) por las glándulas adre-

nales fetales. El glucógeno hepático está presente en baja concentración durante el segundo trimestre, pero cerca del término, los niveles aumentan rápido y marcadamente, hasta alcanzar concentraciones que son de dos a tres veces más altas que las del hígado adulto. Después del nacimiento, los contenidos de glucógeno caen precipitadamente.

Páncreas

Este órgano surge de las papilas pancreáticas ventrales y dorsales del endodermo del intestino anterior. La regulación genética de su desarrollo fue revisada recientemente (Jennings, 2015). Los gránulos contentivos de insulina pueden ser identificados a las 9 a 10 semanas, y la insulina es detectable en el plasma fetal a las 12 semanas (Adam, 1969). El páncreas responde a la hiperglucemia secretando insulina (Obenshain, 1970). El glucagón ha sido identificado en el páncreas fetal a las 8 semanas. Aunque la hipoglucemia no causa un aumento en los niveles de glucagón fetal, estímulos similares sí lo hacen a las 12 horas después del nacimiento (Chez, 1975). A su vez, sin embargo, las células α pancreáticas del feto sí responden a infusiones de L-dopa (Epstein, 1977). Por tanto, la insensibilidad a la hipoglucemia es probablemente la consecuencia de una falla en la liberación del glucagón en vez de una producción inadecuada. Esto es consistente con la expresión del desarrollo de los genes pancreáticos en el feto (Mally, 1994).

La mayoría de las enzimas pancreáticas están presentes ya a las 16 semanas. La tripsina, la quimotripsina, la fosfolipasa A, y la lipasa que se encuentran en un feto de 14 semanas, y sus concentraciones se incrementan con la edad gestacional (Werlin, 1992). La amilasa ha sido identificada en el fluido amniótico a las 14 semanas (Davis, 1986). La función exocrina del páncreas fetal es limitada. Una secreción fisiológica importante ocurre sólo después de la estimulación por un secretagogo como la acetilcolina, que es liberada localmente después de la estimulación vagal (Werlin, 1992). La colecistoquinina se libera por lo regular sólo después de la ingestión de proteína y de esta forma habitual no sería encontrada en el feto.

Sistema urinario

El desarrollo renal involucra la interacción entre células madre pluripotenciales, células del mesénquima no diferenciadas, y componentes epiteliales (Fanos, 2015). Dos sistemas urinarios primitivos —el pronefros y el mesonefros— preceden el desarrollo del metanefros, que forma el riñón final (capítulo 3, p. 33). El pronefros desaparece a las 2 semanas, y el mesonefros produce orina a las 5 semanas y degenera a las 11 a 12 semanas. Una falla de estas dos estructuras de formarse o de retrotraerse puede resultar en el desarrollo anómalo del sistema urinario. Entre las 9 y 12 semanas, la yema ureteral y el blastema nefrogénico interactúan para producir el metanefros. El riñón y el uréter se desarrollan de un mesodermo intermedio. La vejiga y la uretra se desarrollan del seno urogenital. La vejiga también se desarrolla en parte del alantois.

Ya en la semana 14, el asa de Henle funciona y ocurre la reabsorción (Smith, 1992). Las nuevas nefronas continúan formándose hasta la semana 36. En neonatos prematuros, su formación continúa después del nacimiento. Aunque los riñones fetales producen orina, su habilidad para concentrar y modificar el pH es limitada aun en un feto maduro. La orina fetal es hipotónica con respecto al plasma fetal y tiene bajas concentraciones de electrólitos.

La resistencia renal vascular es alta, y la fracción de filtración es baja comparada con los valores de los adultos (Smith, 1992). El flujo de sangre renal del feto y la producción de orina están con-

trolados o influidos por el sistema renina-angiotensina, el sistema nervioso simpático, las prostaglandinas, la calcitriol, y el péptido natriurético auricular. El ritmo de filtración glomerular aumenta con la edad gestacional de menos de 0.1 mL/min a las 12 semanas hasta 0.3 mL/min a las 20 semanas. Más adelante en la gestación, el ritmo permanece constante cuando se corrige por el peso fetal (Smith, 1992). La hemorragia o hipoxia generalmente resulta en una disminución en el flujo de sangre renal, el ritmo glomerular de filtración y la producción de orina.

La orina usualmente se encuentra en la uretra aun en pequeños fetos. Los riñones del feto comienzan a producir orina a las 12 semanas. Ya a las 18 semanas, están produciendo de 7 a 14 mL/día, y al término, esto aumenta a 650 mL/día (Wladimiroff, 1974). La furosemida administrada maternamente aumenta la formación de orina fetal, mientras que la insuficiencia uteroplacentaria, la restricción del crecimiento fetal, y otros trastornos fetales la pueden bajar. La obstrucción de la uretra, de la vejiga, de los uréteres, o de la pelvis renal pueden dañar el parénquima renal y distorsionar la anatomía fetal (Müller Brochut, 2014). Los riñones no son esenciales para la supervivencia en el útero, pero influyen en el control de la composición y volumen del líquido amniótico. Por esto, las anomalías que causa la anuria crónica del feto están usualmente acompañadas por oligohidramnios e hipoplasia pulmonar. Aspectos patológicos correlacionados y la terapia prenatal de la obstrucción del tracto urinario se discuten en el Capítulo 16 (p. 325).

■ Desarrollo de las glándulas endocrinas

La glándula hipofisiaria

El sistema endocrino del feto funciona por algún tiempo antes que el sistema nervioso central alcance la madurez (Mulchahey, 1987). La glándula hipofisiaria anterior se desarrolla del exodermo oral, la *bolsa de Rathke*, mientras que la glándula posterior hipofisiaria deriva del neuroectodermo. Como con otros sistemas de órganos, el desarrollo embrionario comprende una red compleja y altamente regulada spatiotemporalmente de moléculas señalizadoras y factores de transcripción (Bancalari, 2012; de Moraes, 2012).

Lóbulos anterior e intermedio. La adenohipófisis, o hipofisiaria anterior, se diferencia en cinco tipos de células las cuales secretan seis hormonas de proteínas. De estos tipos, los lactotrofos producen prolactina (PRL, *lactotropes prolactin*), los somatotrofos producen hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*), los corticotrofos producen hormona adrenocorticotropa (ACTH, *corticotropes adrenocorticotropic hormone*), los tirotrofos producen hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), y los gonadotrofos producen hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) y hormona estimulante del folículo (FSH, *follicle stimulating hormone*).

La ACTH se detecta primero en la glándula hipofisiaria a las 7 semanas, y la GH y la LH han sido identificadas a las 13 semanas. Para el final de la semana 17ma., la glándula hipofisiaria del feto sintetiza y guarda todas las hormonas hipofisiarias. Además, la hipofisiaria fetal es responsable de las hormonas trópicas, y capaz de secretar éstas temprano en la gestación (Grumbach, 1974). La hipofisiaria fetal secreta endorfina- β , y los niveles de la endorfina- β de la sangre del cordón y la lipotrofina- β se elevan con el Pco₂ (Browning, 1983).

El lóbulo intermedio en la glándula hipofisiaria del feto está bien desarrollado. Las células de esta estructura comienzan a desaparecer antes del término y están ausentes de la hipofisiaria del adulto. Los principales productos secretados de las células del ló-

bulo intermedio son la hormona estimulante del melanocito- α (α -MSH, *a-melanocyte stimulating hormone*) y endorfina- β .

Neurohipófisis. La glándula hipofisiaria posterior o neurohipófisis está bien desarrollada a las 10 a 12 semanas, y la oxitocina y la vasopresina arginina son detectables. Ambas hormonas probablemente funcionan en el feto para conservar agua por acciones dirigidas ampliamente al pulmón y la placenta en vez del riñón. Los niveles de vasopresina en el plasma del cordón umbilical se incrementan sorprendentemente comparados con los niveles maternos (Chard, 1971).

La glándula tiroidea

Esta glándula surge del endodermo de la segunda bolsa faríngea. La tiroides emigra a su posición final y el conducto tirogloso obliterado conecta al foramen ciego de la lengua. El sistema hipofisiario-tiroideo está funcionando al final del primer trimestre. La glándula tiroidea es capaz de sintetizar hormonas ya a las 10 a 12 semanas, y la tirotropina, la tiroxina y la globulina vinculante de la tiroidea (TBG) han sido detectadas en el suero fetal tan temprano como a las 11 semanas (Bernal, 2007). La placenta concentra activamente yoduro en el lado fetal, y a las 12 semanas y durante el embarazo, la tiroidea fetal concentra yoduro más ávidamente que la tiroidea materna. De esta manera, la administración materna de yoduro ordinario es peligrosa después de este momento (capítulo 58, p. 1121). Los niveles normales fetales de la tiroxina libre (T₄), la triyodotironina (T₃), y la globulina vinculante de la tiroxina aumentan a ritmo constante durante toda la gestación (Ballabio, 1989). Comparado con los niveles del adulto, a las 36 semanas la concentración del suero del feto de TSH son más altas, las concentraciones de T₃ total y libres son más bajas, y la T₄ es similar. Esto sugiere que la hipofisiaria del feto puede no hacerse sensible a la retroalimentación hasta el final del embarazo (Thorpe-Beeston, 1991).

La hormona fetal tiroidea tiene un papel en el desarrollo normal virtual de todos los tejidos fetales, en especial el cerebro (Forhead, 2014; Rover, 2014). Su influencia es ilustrada por el hipertiroidismo congénito, que se desarrolla cuando los anticuerpos estimulantes de la tiroidea materna cruzan la placenta para estimular la glándula fetal para que secrete tiroxina (Donnelley, 2015). Estos fetos desarrollan grandes bocios como se muestra en la figura 58-3 (p. 1121). Ellos también despliegan taquicardia, hepatoesplenomegalia, anomalías hematológicas, craneosinostosis, y restricción del crecimiento (Wenstrom, 1990). La enfermedad tiroidea fetal y su tratamiento se discuten en el capítulo 16 (p. 318). Los efectos neonatales de la deficiencia de la tiroidea fetal se discuten en el capítulo 58 (p. 1126).

La placenta evita el pasaje sustancial de las hormonas tiroideas maternas al feto al desionizar la T₄ y T₃ maternas para formar T₃ revertida, una hormona tiroidea relativamente inactiva (Vulsma, 1989). Varios anticuerpos antitiroideos cruzan la placenta cuando se presentan en grandes concentraciones (Pelag, 2002). Estos incluyen los estimulantes tiroideos de larga actuación (LATS), los protectores de LATS (LATS-P) y la inmunoglobulina estimulante de la tiroidea (TSI). Se creía anteriormente que el crecimiento normal del feto y su desarrollo, que ocurría a pesar del hipotiroidismo fetal, suministraban evidencia de que T₄ no era esencial para el crecimiento fetal. Ahora se sabe, sin embargo, que el crecimiento continúa normal porque pequeñas cantidades de T₄ materno evitan el cretinismo antenatal en fetos con agénesis tiroidea (Forhead, 2014; Vulsma, 1989). El feto con hipotiroidismo congénito típico no desarrolla estigmas de cretinismo hasta después del nacimiento (Abduljabbar, 2012). Dado que la administración de la hormona tiroidea evitará esto, por ley estatal, a todos los recién

nacidos se les hacen exámenes buscando altos niveles de suero de TSH (capítulo 32, p. 614).

Inmediatamente después del nacimiento, el funcionamiento y el metabolismo de la tiroides sufren grandes cambios. El enfriamiento de la temperatura ambiental provoca repentinos y marcados aumentos en la secreción de TSH. Esto a su vez causa un progresivo incremento en los niveles séricos de T_4 que son máximos entre las 24 a 36 horas después del nacimiento. Ocurren elevaciones casi simultáneas de los niveles séricos de T_3 .

Glándulas suprarrenales

Estas glándulas se desarrollan de dos tejidos separados. La médula se deriva del exodermo de la cresta neural, mientras que la corteza adulta y fetal surge del mesodermo intermedio. La glándula crece rápidamente por la proliferación y angiogénesis de las células, la migración celular, por hipertrofia y apoptosis (Ishimoto, 2011). Las glándulas fetales son más grandes en relación con el tamaño total del cuerpo que en los adultos. La masa está compuesta por la zona interna o fetal de la corteza suprarrenal y desaparece rápido después del nacimiento. Esta zona es escasa o está ausente en casos raros en que la glándula hipofisiaria fetal presenta ausencia congénita. La función de las glándulas suprarrenales fetales se discute en detalle en el capítulo 5 (p. 104).

■ Sistema inmunológico

Las infecciones en el útero han dado una oportunidad para examinar los mecanismos de la respuesta inmune fetal. Las evidencias de la competencia inmunológica han sido reportadas tan temprano como a las 13 semanas (Kohler, 1973; Stabile, 1988). En la sangre del cordón a término o cerca, el nivel promedio para la mayoría de los componentes es aproximadamente la mitad de la de los valores de los adultos (Adinolfi, 1977).

Las células B se diferencian de las células madre hemopoéticas pluripotenciales que emigran hacia el hígado (Melchers, 2015; Muzzio, 2013). A pesar de esto, en la ausencia de un estímulo antigénico directo como la infección, las inmunoglobulinas del plasma fetal consisten casi totalmente de inmunoglobulinas G (IgG, *immunoglobulin G*) maternas transferidas. Por tanto, los anticuerpos en el recién nacido son en la mayoría de las veces reflejo de las experiencias inmunológicas maternas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017). La interacción entre las células T maternas y fetales se describe en detalle en el capítulo 5 (p. 95).

La inmunoglobulina G

El transporte de IgG materno al feto comienza alrededor de las 16 semanas y se incrementa desde ese momento en adelante. El volumen de IgG se adquiere durante las últimas 4 semanas de embarazo (Gitlin, 1971). Por consiguiente, los recién nacidos pretérmino están muy mal dotados de anticuerpos protectores de origen materno. Los recién nacidos comienzan a producir IgG lentamente y los valores adultos no se obtienen hasta la edad de 3 años. En ciertas situaciones, la transferencia de anticuerpos de IgG de la madre al feto puede ser dañina en vez de protectora para el feto. El ejemplo clásico es la enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido, que resulta de la isoinmunización del antígeno-Rh (capítulo 15, p. 301).

Inmunoglobulinas M y A

En el adulto, la producción de inmunoglobulina M (IgM, *immunoglobulin M*) en respuesta a un estímulo antigénico es sustituida

en 1 semana más o menos predominantemente por la producción de IgG. Por el contrario, muy poca IgM es producida por los fetos normales. Con una infección, la respuesta de IgM es dominante en el feto y permanece así por semanas y hasta meses en el recién nacido. Puesto que la IgM no se transporta de la madre, cualquier IgM en el feto o el recién nacido es la que él produjo. Por tanto, niveles específicos de IgM en la sangre del cordón umbilical pueden ser útiles en el diagnóstico de infección fetal. Según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017), los niveles elevados de IgM usualmente se encuentran en recién nacidos con infección congénita como la rubeola, la infección por citomegalovirus, o la toxoplasmosis. En los infantes, los niveles adultos de IgM son normalmente alcanzados a la edad de 9 meses.

La inmunoglobulina A ingerida en el calostro suministra la protección contra infecciones entéricas. Esto puede explicar la pequeña cantidad de IgA secretora fetal que se encuentra en el líquido amniótico (Quan, 1999).

Linfocitos y monocitos

El sistema inmune se desarrolla temprano, y los linfocitos B aparecen en el hígado fetal a las 9 semanas y en la sangre y el bazo a las 12 semanas. Los linfocitos T comienzan a dejar el timo cerca de las 14 semanas. A pesar de esto, el recién nacido responde mal a la inmunización, y especialmente mal a los polisacáridos capsulares bacterianos. Esta respuesta inmadura puede surgir de una respuesta deficiente de las células B del recién nacido a los activadores policlonales o por falta de células T que proliferan en respuesta a estímulos específicos (Hayward, 1983). En el recién nacido, los monocitos son capaces de procesar y presentar antígenos cuando se examinan con células T antígeno-específicas maternas. Los patrones de metilación del DNA son regulados en el desarrollo durante la diferenciación monocito-macrófago y contribuyen al fenotipo antiinflamatorio en los macrófagos (Kim, 2012).

■ Sistema músculo-óseo

El origen de la mayoría de los músculos y huesos es el mesodermo. El esqueleto surge del mesénquima condensado —tejido conjuntivo embrionario— que con el tiempo forma los modelos de cartílago hialino de los huesos. Al final del periodo embrionario, los centros de osificación se han desarrollado, y los huesos se endurecen por osificación endocondral. Los brotes de las extremidades aparecen en la cuarta semana. La mayor parte de los músculos esqueléticos se deriva de células precursoras miogénicas en los segmentos.

ENERGÍA Y NUTRICIÓN

Debido a la pequeña cantidad de vitelo en el ovocito humano, el crecimiento del embrión o feto es dependiente de los nutrientes maternos durante los primeros 2 meses. Durante los primeros pocos días después de la implantación, la nutrición del blastocisto proviene del fluido intersticial del endometrio y el tejido materno circundante.

Las adaptaciones maternas para almacenar y transferir nutrientes al feto se discuten en el capítulo 4 y se resumen aquí. Tres depósitos principales de almacenamiento materno son el hígado, el músculo y el tejido adiposo. Estos depósitos maternos y las reservas de la hormona insulina están íntimamente involucrados en el metabolismo de los nutrientes absorbido desde el intestino. La secreción materna de insulina se mantiene por el aumento de los niveles séricos de glucosa y aminoácidos. El efecto neto es el alma-

cenamiento materno de glucosa como glucógeno principalmente en hígado y músculo, la retención de algunos aminoácidos como proteína, y el almacenamiento del exceso como grasa. El almacenamiento materno de grasa se eleva en el segundo trimestre y luego disminuye a medida que aumentan las demandas de energía fetal en el tercer trimestre (Pipe, 1979). Curiosamente, la placenta parece actuar como un sensor de nutrientes, alterando el transporte en función del aporte materno y los estímulos ambientales (Fowden, 2006; Jansson, 2006b).

Durante los tiempos de ayuno, la glucosa es liberada del glucógeno, pero las reservas maternas de glucógeno no pueden proporcionar una cantidad de glucosa adecuada para cumplir con los requisitos energéticos maternos y el crecimiento fetal. El aumento es proporcionado por la fragmentación de triacilglicérols, almacenados en el tejido adiposo, que dan lugar a ácidos grasos libres y activación de la lipólisis.

■ La glucosa y el crecimiento fetal

Aunque depende de la madre para la nutrición, el feto también participa de manera activa en el aporte a su propia nutrición. A mitad del embarazo, la concentración de glucosa fetal es independiente de los niveles maternos y puede excederlos (Bozzetti, 1988). La glucosa es el nutriente más importante para el crecimiento y la energía fetales. Lógicamente, hay mecanismos durante el embarazo para disminuir al mínimo el uso de glucosa materna, de tal modo que la reserva limitada esté disponible para el feto. El lactógeno placentario humano (hPL, *human placental lactogen*), una hormona normalmente abundante en la madre, pero no en el feto, tiene un efecto antagonista de la insulina. Bloquea los receptores periféricos y el uso de la glucosa, mientras que promueve la movilización y el uso de ácidos grasos libres por los tejidos maternos (capítulo 5, p. 100). Esta hormona también es diabética como se discute en el capítulo 57 (p. 1107).

El transporte de glucosa

La transferencia de D-glucosa a través de las membranas celulares se logra por un proceso enteroespecífico mediado por transportadores, no concentrantes de difusión facilitada. Hay 14 proteínas de transporte de glucosa (GLUT, *glucose transport proteins*) codificado por la familia de genes *SLC2A* y caracterizado por la distribución específica en los tejidos (Leonce, 2006). GLUT-1 y GLUT-3 principalmente facilitan la captación de glucosa por la placenta y se encuentran en la membrana plasmática de las microvellosidades del sincitiotrofoblasto (Acosta, 2015). La metilación del DNA regula la expresión de genes *GLUT* placentarios, con modificación epigenética a través de la gestación (Novakovic, 2013). Esto aumenta a medida que el embarazo avanza y es inducido por casi todos los factores de crecimiento (Frolova, 2011). La expresión de GLUT-3 está regulada positivamente con restricción del crecimiento fetal (Janzen, 2013).

El lactato es un producto del metabolismo de la glucosa y se transporta a través de la placenta también por difusión facilitada. Por medio de cotransporte con iones de hidrógeno, el lactato es probablemente transportado como ácido láctico.

Macrosomía fetal

Los eventos biomoleculares precisos en la fisiopatología de la macrosomía fetal no están definidos. No obstante, la hiperinsulinemia fetal es de manera clara una fuerza impulsora (Luo, 2012). Como se discute en el capítulo 44 (p. 845), el factor de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento de fibroblastos y la hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing*

hormone) son reguladores importantes del desarrollo y función de la placenta (Gao, 2012; Giudice, 1995). La obesidad materna engendra macrosomía fetal (capítulo 44, p. 857). Además, se supone que la obesidad materna afecta el crecimiento de cardiomiocitos fetales, lo que resulta en cardiomiopatía fetal o incluso enfermedad cardíaca congénita (Roberts, 2015).

■ Leptina

Esta hormona polipeptídica fue originalmente identificada como un producto de los adipocitos y un regulador de la homeostasis de la energía al frenar el apetito. También contribuye a la angiogénesis, la hemopoyesis, la osteogénesis, la maduración pulmonar y las funciones neuroendocrina, inmune y reproductiva (Briffa, 2015; Maymó 2009). La leptina es producida por la madre, el feto y la placenta. Se expresa en el sincitiotrofoblasto y las células del endotelio vascular fetal. De la producción placentaria, el 5% ingresa a la circulación del feto, mientras que 95% se transfiere a la madre (Hauguel-de Mouzon, 2006). Las concentraciones de la leptina alcanzan su punto máximo en el líquido amniótico a mitad del embarazo (Scott-Finley, 2015).

Los niveles de leptina fetal comienzan a aumentar aproximadamente a las 34 semanas y están correlacionados con el peso fetal. Esta hormona está involucrada en el desarrollo y maduración del corazón, el cerebro, los riñones y el páncreas, y sus niveles disminuyen con la restricción de crecimiento fetal (Briffa, 2015). Se han asociado niveles anormales con trastornos del crecimiento fetal, diabetes gestacional y preeclampsia (Fasshauer, 2014). Los niveles de leptina en el posparto disminuyen en el recién nacido y en la madre. Los niveles de leptina perinatal están asociados con el desarrollo de síndromes metabólicos más adelante durante la vida extrauterina. (Briffa, 2015; Grando, 2012).

■ Los ácidos grasos libres y los triglicéridos

El recién nacido tiene una gran proporción de grasa, que promedia 15% de peso corporal (Kimura, 1991). Por tanto, al final del embarazo, una parte sustancial del sustrato transferido al feto humano se almacena como grasa. Aunque la obesidad materna aumenta la toma de ácido graso de la placenta y deposición de grasa fetal, no parece afectar el crecimiento de los órganos fetales (Dubé, 2012). La grasa neutra en forma de triglicéridos no cruza la placenta, pero el glicerol sí. A pesar de esto, la evidencia apoya que las concentraciones maternas anormales de triglicéridos, de niveles tanto bajos como altos, están asociadas con anomalías congénitas mayores (Nederlof, 2015).

Hay transferencia placentaria-fetal preferencial de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (Gil-Sánchez, 2012). La lipoproteína lipasa está presente en la madre, pero no en el lado fetal de la placenta. Este arreglo favorece la hidrólisis de triacilglicéridos en el espacio interior materno pero preserva estos lípidos neutros en sangre fetal. Los ácidos grasos transferidos al feto pueden ser convertidos a los triglicéridos en el hígado fetal.

La toma placentaria y el uso de LDL es un mecanismo alternativo para la asimilación fetal de ácidos grasos esenciales y aminoácidos (capítulo 5, p. 103). La LDL se une a los receptores específicos en las regiones cubiertas de microvellosidades en la cara materna del sincitiotrofoblasto. La partícula grande de LDL, que mide cerca de 250 000 Da, es captada por un proceso de endocitosis mediada por receptores. La apoproteína y los ésteres de colesterol de LDL son hidrolizados por enzimas lisosomales en el sincitio para producir: 1) colesterol para la síntesis de progesterona; 2) aminoácidos libres, incluidos los aminoácidos esenciales, y 3) ácidos grasos esenciales, principalmente ácido linoleico.

■ Aminoácidos

La placenta concentra muchos aminoácidos en el sincitiotrofoblasto, que luego se transfieren al lado fetal por difusión. Basado en datos de muestras de sangre de la cordocentesis, la concentración de aminoácido en el plasma del cordón umbilical es mayor que en el plasma venoso o arterial (Morris, 1994). La actividad del sistema de transporte está influenciada por la edad gestacional y los factores ambientales. Estos incluyen estrés por calor, hipoxia, sub- y supernutrición, y hormonas como los glucocorticoides, la hormona del crecimiento, y la leptina (Briffa, 2015; Fowden, 2006). El objetivo del complejo de la rapamicina 1 del trofoblasto humano (mTORC1) es regular los transportadores de aminoácidos placentarios y también el de modular la transferencia a través de la placenta (Jansson, 2012). Los estudios *in vivo* sugieren una regulación positiva de transporte para ciertos aminoácidos y una mayor tasa de entrega de estos a los fetos de mujeres con diabetes gestacional asociado con sobrecrecimiento fetal (Jansson, 2006a).

■ Las proteínas

La transferencia placentaria de proteínas más grandes es limitada, pero hay excepciones. La IgG atraviesa la placenta en grandes cantidades a través de endocitosis y receptores Fc de trofoblasto. La transferencia de IgG depende de niveles maternos de IgG total, la edad gestacional, la integridad placentaria, la subclase IgG y el potencial antigénico (Palmeira, 2012). A la inversa, las inmunoglobulinas más grandes—IgA e IgM— de origen materno están efectivamente excluidas del feto.

■ Iones y trazas de metales

El calcio y el fósforo se transportan de manera activa desde la madre al feto. El calcio se transfiere para mineralización esquelética fetal (Olausson, 2012). Una proteína vinculante del calcio se produce en la placenta. La proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTH-rP, *parathyroid hormone-related protein*), como el nombre lo indica, actúa como PTH sustituta en muchos sistemas (capítulo 5, p. 102). La PTH no se encuentra en el plasma fetal, pero PTHrP está presente, sugiriendo que la PTH-rP es la parahormona fetal. La expresión de PTH-rP en citotrofoblastos se modula por la concentración extracelular de Ca^{2+} (Hellman, 1992). Parece posible, por tanto, que la PTH-rP sintetizada en decidua, la placenta y otros tejidos fetales es importante en la transferencia fetal de Ca^{2+} y homeostasis.

El transporte de yoduro es claramente atribuible a un proceso activo que requiere energía y mediado por un transporte. En efecto, la placenta concentra yoduro. Las concentraciones de zinc en el plasma fetal también son mayores que las del plasma materno. Por el contrario, los niveles de cobre en el plasma fetal son menores que en el plasma materno. Este hecho es de particular interés debido a que las enzimas importantes que requieren cobre son necesarias para el desarrollo fetal.

Aislamiento placentario de metales pesados

La proteína vinculante de metal pesado, la metalotioneína-1 se expresa en el sincitiotrofoblasto humano. Esta proteína se une y aísla una gran cantidad de metales pesados, incluyendo zinc, cobre, plomo y cadmio. A pesar de esto, la exposición fetal es variable (Caserta, 2013). Por ejemplo, el plomo entra en el ambiente fetal a un nivel de 90% en las concentraciones maternas. Por el contrario, la transferencia de la placenta del cadmio es limitada (Kopp, 2012). La fuente más común de cadmio ambiental es el humo del cigarrillo.

La metalotioneína también une y aísla el cobre (Cu^{2+}) en tejido placentario. Esto explica los bajos niveles de Cu^{2+} en la sangre del cordón (Iyengar, 2001). Es posible que el cadmio provoque la síntesis de metalotioneína en el amnios. Esto puede causar aislamiento de Cu^{2+} , una falsa-deficiencia de cobre, y, a su vez, resistencia de tensión disminuida del amnios.

■ Vitaminas

La concentración de vitamina A (retinol) es mayor en el plasma del feto que en el plasma materno y se une a la proteína vinculante de retinol y a la prealbúmina. La proteína vinculante de retinol se transfiere del compartimiento materno a través del sincitiotrofoblasto. Los transportes de vitamina C —ácido ascórbico— de la madre al feto se logran mediante un proceso de energía dependiente, mediada por transporte. Los niveles de los principales metabolitos de vitamina D, incluido 1,25-dihidroxicolecalciferol, son mayores en el plasma materno que en el plasma fetal. Se sabe que la 1 β -hidroxilación de 25-hidroxivitamina D₃ tiene lugar en placenta y en la decidua.

PAPEL DE LA PLACENTA EN EL DESARROLLO EMBRIONARIO Y FETAL

La placenta es el órgano de transferencia entre la madre y el feto. Dentro de esta interfaz materno-fetal, el oxígeno y los nutrientes se transfieren de la madre al feto, mientras que el CO_2 y los desechos del metabolismo se dirigen de feto a madre. La sangre fetal, que está contenida en los capilares fetales de las vellosidades coriónicas, no tiene contacto directo con la sangre materna, que permanece en el espacio intervillario. En cambio, la transferencia bidireccional depende de procesos que permitan o ayuden al transporte a través del sincitiotrofoblasto que cubre las vellosidades coriónicas.

En los últimos años, se ha vuelto evidente que rupturas en las vellosidades coriónicas permiten el escape de las células fetales y otros materiales transmitidos por la sangre hacia la circulación materna. Esta fuga es el mecanismo por el cual algunas mujeres D-negativas se sensibilizan por los eritrocitos de su feto D-positivo (capítulo 15, p. 301). De hecho, después de 10 semanas, del 10 al 15% de las células libres de DNA (cfDNA, *cell free DNA*) en el plasma materno es de origen placentario, es decir, DNA trofoblástico (Norton, 2012). El escape de las células fetales también puede conducir a quimerismo fetal por la entrada de células fetales alogénicas, incluido el trofoblasto, en la sangre materna y otros órganos (Rijnik, 2015). Los volúmenes se estiman en rango de 1 a 6 células/mL a mitad del embarazo. Algunas células fetales se vuelven “inmortales” porque persisten en la circulación materna y en órganos después del embarazo. Como se discutió en el capítulo 59 (p. 1139), el corolario clínico es que algunas enfermedades autoinmunes maternas logran ser provocadas por dicho microquimerismo.

■ El espacio intervillario

La sangre materna dentro del espacio intervillario es la principal fuente de transferencia materno-fetal. La sangre de las arterias espirales maternas bañan directamente la capa de trofoblasto que rodea las vellosidades. Las sustancias transferidas de la madre al feto ingresan primero al espacio intervillario y luego son transportadas al sincitiotrofoblasto. Como tal, las vellosidades coriónicas y el espacio intervillario funcionan juntos como el pulmón fetal, el tracto gastrointestinal y el riñón.

La circulación dentro del espacio intervillario se describe en el capítulo 5 (p. 94). El flujo sanguíneo intervillario y uteroplacenta-

rio aumenta a lo largo del primer trimestre de embarazos normales (Mercé, 2009). A término, el volumen residual del espacio intervelloso se aproxima a 140 mL. Por otra parte, el flujo de sangre uteroplacentaria cerca del término se estima en 700 a 900 mL/min, y la mayoría de esta sangre aparentemente va al espacio intervelloso (Pates, 2010).

Las contracciones activas del parto reducen el flujo sanguíneo hacia el espacio intervelloso en un grado que depende de la intensidad de la contracción. La presión sanguínea en el espacio intervelloso es significativamente menor que la presión arterial uterina, pero algo mayor que la presión venosa. Esta última, a su vez, varía según diferentes factores, incluida la posición materna (Nelson, 2015). Cuando está en decúbito supino, por ejemplo, la presión en la parte inferior de la vena cava inferior es elevada y, en consecuencia, la presión en las venas del útero y el ovario, y a su vez en el espacio intervelloso, se incrementa.

■ Transferencia placentaria

Las sustancias que pasan de la sangre materna a la fetal deben primero atravesar el sincitiotrofoblasto, la capa atenuada del citotrofoblasto, el estroma vellosa, y al final, la pared capilar fetal. Aunque esta barrera histológica separa las circulaciones materna y fetal, no es una barrera física simple. Primero, durante todo el embarazo, el sincitiotrofoblasto permite, enérgica o pasivamente, facilitar y ajustar la cantidad y la tasa de transferencia de sustancia al feto. La superficie del sincitiotrofoblasto orientado a la madre se caracteriza por una compleja estructura microvellosa. La membrana celular basal orientada al feto es el sitio de transferencia al espacio intravelloso. Finalmente, los capilares vellosos son un sitio adicional para el transporte desde el espacio intervelloso a la sangre fetal o viceversa. En la determinación de la efectividad de la placenta humana como un órgano de transferencia, diferentes variables son importantes y se muestran en el cuadro 7-1. Zhao y colegas (2014) han proporcionado una revisión de la farmacología de estas interacciones.

Mecanismos de transferencia

La mayoría de las sustancias con una masa molecular <500 Da pasan con facilidad a través del tejido placentario por difusión simple. Estos incluyen oxígeno, CO₂, agua, la mayoría de los elec-

CUADRO 7-1 Variables de la transferencia de sustancia materno-fetal
Concentración de plasma materno y proteína transportadora vinculante de la sustancia
El flujo sanguíneo materno a través del espacio intervelloso
Tamaño del área de la superficie del trofoblasto disponible para intercambio
Propiedades físicas del trofoblasto para permitir la difusión simple
Maquinaria bioquímica de trofoblasto para el transporte activo
Metabolismo de la sustancia por la placenta durante la transferencia
Tamaño del área superficial capilar intervellosa fetal para el intercambio
Concentración de sangre fetal de la sustancia
Proteínas vinculantes o portadoras específicas en el feto o circulación materna
Caudal de sangre capilar vellosa

trólitos y gases anestésicos (Carter, 2009). Algunos compuestos de bajo peso molecular sufren la transferencia facilitada por el sincitiotrofoblasto. Estos son generalmente aquellos que tienen bajas concentraciones en el plasma materno, pero son esenciales para el desarrollo fetal normal.

La insulina, las hormonas esteroideas y hormonas tiroideas cruzan la placenta, pero de manera lenta. Las hormonas sintetizadas *in situ* en el sincitiotrofoblasto entran en las circulaciones materna y fetal, pero no por igual (capítulo 5, p. 98). Ejemplos son las concentraciones de hCG y hPL, que son mucho más bajas en plasma fetal que en plasma materno. Las sustancias de alto peso molecular generalmente no atraviesan la placenta, pero hay excepciones importantes. Uno es inmunoglobulina G — con peso molecular de 160 000 Da— que es transferido por vía de un mecanismo específico mediado por receptores del trofoblasto (Stach, 2014).

Transferencia de oxígeno y dióxido de carbono

La transferencia placentaria de oxígeno está limitada por el flujo sanguíneo. Mediante cálculos de la perfusión sanguínea uteroplacentaria, Longo (1991) calculó que el suministro de oxígeno es de alrededor de 8 mL/min/kg de peso fetal. Los valores normales para oxígeno y CO₂ se presentan en la figura 7-13. Debido al paso continuo de oxígeno de sangre materna en el espacio intervelloso para el feto, su saturación de oxígeno se parece a la de los capilares maternos. La saturación media de oxígeno de la sangre intervellosa se estima en 65 a 75%, con una presión parcial (Po₂) de 30 a 35 mm Hg. La saturación de oxígeno de la sangre de la vena umbilical

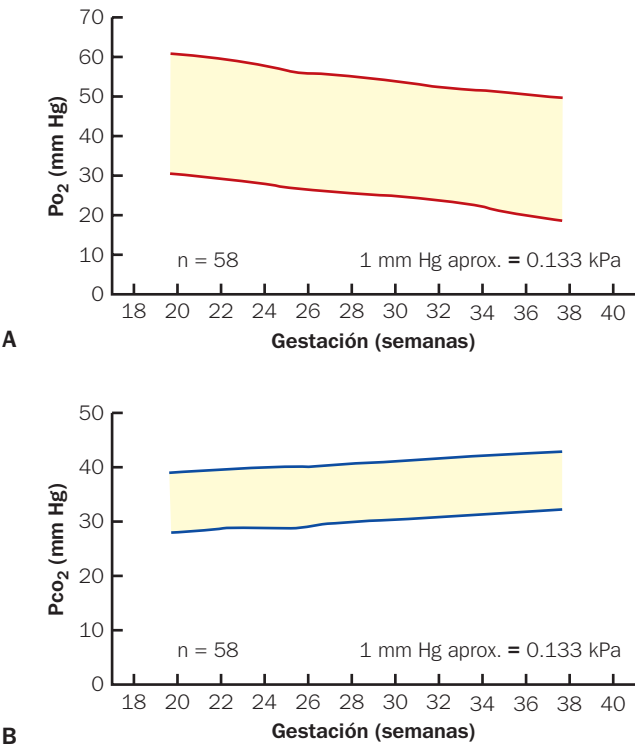


FIGURA 7-13 Muestras de cordocentesis venosa umbilical obtenidas en fetos evaluados por posibles infecciones intrauterinas o hemólisis, pero que se encontró que eran saludables. **A.** Presión de oxígeno (Po₂) **B.** Presión de dióxido de carbono (Pco₂). Las áreas sombreadas representan percentiles del 5 al 95. (Modificado de Ramsey MM. Normal Values in Pregnancy. Ramsay MM, James DK, Steer PJ, et al (eds.). London: Elsevier; 1996. p. 106).

es similar, pero tiene una presión parcial de oxígeno algo menor. La hemoglobina fetal tiene una afinidad de oxígeno más alta que la hemoglobina adulta. Esto es ilustrado por la curva de disociación de oxihemoglobina, que es descrita en el capítulo 47 (p. 920).

La placenta es altamente permeable al CO_2 , que atraviesa las vellosidades coriónicas por difusión más rápidamente que el oxígeno. Cerca del término, la presión parcial de dióxido de carbono (Pco_2) en las arterias umbilicales tiene un promedio de 50 mm Hg, que es cerca de 5 mm Hg más alto que en la sangre intervellosa materna. La sangre fetal tiene menos afinidad por el CO_2 que la sangre materna, lo que favorece la transferencia del CO_2 del feto a la madre. Además, la hiperventilación materna leve da como resultado una caída en los niveles de Pco_2 , favoreciendo una transferencia de CO_2 del compartimiento fetal a la sangre materna.

Transferencia selectiva y difusión facilitada

Aunque la difusión simple es un método importante de transferencia placentaria, el trofoblasto y la unidad de vellosidades coriónicas demuestran enorme selectividad en la transferencia. Esto da como resultado diferentes concentraciones de metabolitos en los dos lados de las vellosidades. Muy importante es que los niveles de muchas sustancias que no son sintetizadas por el feto son varias veces más altos en la sangre fetal que en la materna. El ácido ascórbico es un ejemplo. Esta sustancia de relativamente bajo peso molecular se esperaría que atravesara la placenta por difusión simple. La concentración de ácido ascórbico, sin embargo, es dos a cuatro veces mayor en el plasma fetal que en el plasma materno (Morriss, 1994). Otro ejemplo es la transferencia unidireccional de hierro. Por lo general, la concentración de hierro en el plasma materno es mucho más baja que en su feto. Incluso con anemia materna extensa por déficit de hierro, la masa de hemoglobina fetal es normal.

REFERENCIAS

- Abduljabbar MS, Afifi AM. Congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(102):13.
- Acosta O, Ramirez VI, Lager S, et al. Increased glucose and placental GLUT-1 in large infants of obese nondiabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(2):227.e1.
- Adam PA, Teramo K, Raiha N, et al. Human fetal insulin metabolism early in gestation: response to acute elevation of the fetal glucose concentration and placental transfer of human insulin-I-131. *Diabetes* 1969;18:409.
- Adinolfi M. Human complement: onset and site of synthesis during fetal life. *Am J Dis Child* 1977;131:1015.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Practice Bulletin* 2017;151, June 2015, Reaffirmed.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG reinvents the pregnancy wheel. 2016. Disponible en: <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/News-Releases/2016/ACOG-Reinvents-the-Pregnancy-Wheel>. Consultado en abril 8, 2016.
- Anderson RH, Brown NA, Mohun TJ, et al. Insights regarding the normal and abnormal formation of the atrial and ventricular septal structures. *Clin Anat* 2016;29(3):290.
- Ballabio M, Nicolini U, Jowett T, et al. Maturation of thyroid function in normal human foetuses. *Clin Endocrinol* 1989;31:565.
- Bancalari RE, Gregory LC, McCabe MJ, et al. Pituitary gland development: an update. *Endocr Dev* 2012 23:1.
- Baron MH, Isern J, Fraser ST, et al. The embryonic origins of erythropoiesis in mammals. *Blood* 2012;119(21):4828.
- Bashore RA, Smith F, Schenker S, et al. Placental transfer and disposition of bilirubin in the pregnant monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1969;103:950.
- Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:249.
- Boyle JT. Motility of the upper gastrointestinal tract in the fetus and neonate. In Polin RA, Fox WW (eds.). *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: Saunders; 1992. p. 1028.
- Bozzetti P, Ferrari MM, Marconi AM, et al. The relationship of maternal and fetal glucose concentrations in the human from midgestation until term. *Metabolism* 1988;37:358.
- Briffa JF, McAinch AG, Romano T, et al. Leptin in pregnancy and development: a contributor to adulthood disease? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015;308:E335.
- Browning AJF, Butt WR, Lynch SS, et al. Maternal plasma concentrations of β -lipotropin, β -endorphin and α -lipotropin throughout pregnancy. *BJOG* 1983;90:1147.
- Candilira V, Bouchè C, Schlee K, et al. Lung growth factors in the amniotic fluid of normal pregnancies and with congenital diaphragmatic hernia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;3:1, 2015.
- Carter AM. Evolution of factors affecting placental oxygen transfer. *Placenta* 2009;30(Suppl A):19.
- Caserta D, Graziano A, Lo Monte G, et al. Heavy metals and placental fetal-maternal barrier: a mini-review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(16):198.
- Chard T, Hudson CN, Edwards CR, et al. Release of oxytocin and vasopressin by the human foetus during labour. *Nature* 1971;234:352.
- Chez RA, Mintz DH, Reynolds WA, et al. Maternal-fetal plasma glucose relationships in late monkey pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:938.
- Christensen RD, Henry E, Antonio DV. Thrombocytosis and thrombocytopenia in the NICU: incidence, mechanisms and treatments. *J Matern Fetal Neonat Med* 2012;25(54):15.
- Corrigan JJ Jr. Normal hemostasis in the fetus and newborn: Coagulation. In Polin RA, Fox WW (eds.). *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: Saunders; 1992. p. 1368.
- Davis MM, Hodes ME, Munsick RA, et al. Pancreatic amylase expression in human pancreatic development. *Hybridoma* 1986;5:137.
- Dawes GS. The umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1962;84:1634.
- de Moraes DC, Vaisman M, Conceição FL, et al. Pituitary development: a complex, temporal regulated process dependent on specific transcriptional factors. *J Endocrinol* 2012;215(2):239.
- deVane GW, Naden RP, Porter JC, et al. Mechanism of arginine vasopressin release in the sheep fetus. *Pediatr Res* 1982;16:504.
- DiPietro JA. Neurobehavioral assessment before birth. *MRDD Res Rev* 2005;11:4.
- Donnelley MA, Wood C, Casey B, et al. Early severe fetal Graves disease in a mother after thyroid ablation and thyroidectomy. *Obstet Gynecol* 2015;125(5):1059.
- Dubé E, Gravel A, Martin C, et al. Modulation of fatty acid transport and metabolism by maternal obesity in the human full-term placenta. *Biol Reprod* 2012;87(1):14.
- Dubois J, Dehaene-Lambertz G, Kulilova S, et al. The early development of brain white matter: a review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neuroscience* 2014;12:276.
- Duryea EL, Hawkins JS, McIntire DD, et al. A revised birth weight reference for the United States. *Obstet Gynecol* 2014;124(1):16.
- Duryea EL, McIntire DD, Leveno KJ, et al. The rate of preterm birth in the United States is affected by the method of gestational age assignment. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:331.e1.
- Epstein M, Chez RA, Oakes GK, et al. Fetal pancreatic glucagon responses in glucose-intolerant nonhuman primate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:268.
- Fanos V, Loddo C, Puddu M, et al. From ureteric bud to the first glomeruli: genes, mediators, kidney alterations. *Int Urol Nephrol* 2015;47(1):109.
- Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M, et al. Adipolines in gestational diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(6):488.
- Fineman JR, Clyman R. Fetal cardiovascular physiology. In Resnik R, Creasy RK, Iams JD, et al (eds.). *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 7a. ed. Philadelphia: Saunders; 2014. p. 147.
- Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and parturition maturation. *J Endocrinol* 2014;221(3):R87.
- Fowden AL, Ward JW, Wooding FP, et al. Programming placental nutrient transport capacity. *J Physiol* 2006;572(1):5.
- Frolova AI, Moley KH. Quantitative analysis of glucose transporter mRNAs in endometrial stromal cells reveals critical role of GLUT1 in uterine receptivity. *Endocrinology* 2011;152(5):2123.
- Fryer AA, Jones P, Strange R, et al. Plasma protein levels in normal human fetuses: 13–41 weeks' gestation. *BJOG* 1993;100:850.
- Gao L, Lv C, Xu C, et al. Differential regulation of glucose transporters mediated by CRH receptor type 1 and type 2 in human placental trophoblasts. *Endocrinology* 2012;153:1464.

- Gil-Sanchez A, Koletzko B, Larque E, *et al.* Current understanding of placental fatty acid transport. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15(3):265.
- Gitlin D. Development and metabolism of the immune globulins. In Kaga BM, Stiehm ER (eds.). *Immunologic Incompetence*. Chicago: Year Book; 1971.
- Gitlin D. Protein transport across the placenta and protein turnover between amniotic fluid, maternal and fetal circulation. In Moghissi KS, Hafez ESE (eds.). *The Placenta*. Springfield: Thomas; 1974.
- Giudice LC, de-Zegher F, Gargosky SE, *et al.* Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1548.
- Gluck L, Kulovich MV, Eidelman AI, *et al.* Biochemical development of surface activity in mammalian lung. 4. Pulmonary lecithin synthesis in the human fetus and newborn and etiology of the respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1972;6:81.
- Goetzl L, Darbinian N, Goetzl EJ, *et al.* Probing early human neural development through fetal exosomes in maternal blood. Abstract No. 111. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:S77.
- Golub R, Cumano A. Embryonic hematopoiesis. *Blood Cells Mol Dis* 2013;51(4):226.
- Granado M, Fuente-Martín E, García-Cáceres C, *et al.* Leptin in early life: a key factor for the development of the adult metabolic profile. *Obes Facts* 2012;5(1):138.
- Gruenewald P. Growth of the human foetus. In McLaren A (ed.). *Advances in Reproductive Physiology*. New York: Academic Press; 1967.
- Grumbach MM, Kaplan SL. Fetal pituitary hormones and the maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function. In Gluck L (ed.). *Modern Perinatal Medicine*. Chicago: Year Book; 1974.
- Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J, *et al.* In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology* 1991;181(1):129.
- Hallman M. The surfactant system protects both fetus and newborn. *Neonatology* 2013;103(4):320.
- Hallman M, Kulovich MV, Kirkpatrick E, *et al.* Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: indices of lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:613.
- Hart PH, Lucas RM, Walsh JP, *et al.* Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study. *Pediatrics* 2015;135(1):e167.
- Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P, *et al.* The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;193(6):1537.
- Hayward AR. The human fetus and newborn: development of the immune response. *Birth Defects* 1983;19:289.
- Heimark R, Schwartz S. Cellular organization of blood vessels in development and disease. In Ryan U (ed.). *Endothelial Cells*, Vol II. Boca Raton, CRC Press; 1988. p. 103.
- Heinig K, Sage F, Robin C, *et al.* Development and trafficking function of haematopoietic stem cells and myeloid cells during fetal ontogeny. *Cardiovasc Res* 2015;107(3):352.
- Hellman P, Ridfelt P, Juhlin C, *et al.* Parathyroid-like regulation of parathyroid hormone related protein release and cytoplasmic calcium in cytotrophoblast cells of human placenta. *Arch Biochem Biophys* 1992;293:174.
- Henriksson P, Hedner V, Nilsson IM, *et al.* Fibrin-stabilization factor XIII in the fetus and the newborn infant. *Pediatr Res* 1974;8:789.
- Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH, *et al.* Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol* 2012;39(4):769.
- Ignjatovic V, Ilhan A, Monagle P, *et al.* Evidence for age-related differences in human fibrinogen. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22(2):110.
- Iruretagoyena JL, Davis W, Bird C, *et al.* Differential changes in gene expression in human brain during late first trimester and early second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2014;34(5):431.
- Ishimoto H, Jaffe RB. Development and function of the human fetal adrenal cortex: a key component in the feto-placental unit. *Endocr Rev* 2011;32(3):317.
- Iyengar GV, Rapp A. Human placenta as a "dual" biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 3: Toxic trace elements in placenta and placenta as a biomarker for these elements. *Sci Total Environ* 2001;280:221.
- Jansson T, Aye IL, Guberhan DC, *et al.* The emerging role of mTORC1 signaling in placental nutrient-sensing. *Placenta* 2012;33(Suppl 2):e23.
- Jansson T, Cetin I, Powell TL, *et al.* Placental transport and metabolism in fetal overgrowth—a workshop report. *Placenta* 2006a;27:109.
- Jansson T, Powell TL. Human placental transport in altered fetal growth: does the placenta function as a nutrient sensor? A review. *Placenta* 2006b;27:S91.
- Janzen C, Lei MY, Cho J, *et al.* Placental glucose transporter 3(GLUT3) is up-regulated in human pregnancies complicated by late-onset intrauterine growth restriction. *Placenta* 2013;34(11):1072.
- Jennings RE, Berry AA, Strutt JP, *et al.* Human pancreas development 2015;142(18):3126.
- Kadic AS, Predojevic M. Fetal neurophysiology according to gestational age. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17(5):256.
- Keller BB, Hoying JB, Markwald RR, *et al.* Molecular development of the heart. In Fuster V, Walsh RA, Harrington RA, *et al.* (eds.). *Hurst's The Heart*. 13a. ed. New York: McGraw-Hill; 2013. p. 172.
- Kim ST, Romero R, Tarca AL, *et al.* Methylome of fetal and maternal monocytes and macrophages at the feto-maternal interface. *Am J Reprod Immunol* 2012;68(1):8.
- Kimura RE. Lipid metabolism in the fetal-placental unit. In Cowett RM (ed.). *Principles of Perinatal-Neonatal Metabolism*. New York: Springer; 1991. p. 291.
- Klagsbrun M. Angiogenesis factors. In Ryan U (ed.). *Endothelial Cells*. Vol II. Boca Raton: CRC Press; 1988. p. 37.
- Kohler PF. Maturation of the human complement system. *J Clin Invest* 1973;52:671.
- Koldovsky O, Heringova A, Jirsova U, *et al.* Transport of glucose against a concentration gradient in everted sacs of jejunum and ileum of human fetuses. *Gastroenterology* 1965;48:185.
- Koos BJ, Rajae A. Fetal breathing movements and changes at birth. *Adv Exp Med Biol* 2014;814:89.
- Kopp RS, Kumbartski M, Harth V, *et al.* Partition of metals in the maternal/fetal unit and lead-associated decreases of fetal iron and manganese: an observational biomonitoring approach. *Arch Toxicol* 2012;86(10):1571.
- Lebenthal E, Lee PC. Interactions of determinants of the ontogeny of the gastrointestinal tract: a unified concept. *Pediatr Res* 1983;1:19.
- Leonce J, Brockton N, Robinson S, *et al.* Glucose production in the human placenta. *Placenta* 2006;27:S103.
- Liggins GC. Fetal lung maturation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994;34:247.
- Liggins GC. Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969;45:515.
- Liley AW. Disorders of amniotic fluid. In Assali NS (ed.). *Pathophysiology of Gestation*. New York: Academic Press; 1972.
- Longo LD. Respiration in the fetal-placental unit. In Cowett RM (ed.). *Principles of Perinatal-Neonatal Metabolism*. New York: Springer; 1991. p. 304.
- Luo Z, Nuyt AM, Delvin E, *et al.* Maternal and fetal IGF-I and IGF-II levels, fetal growth, and gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):1720.
- Lykkedegn S, Sorensen GL, Beck-Nielsen SS, *et al.* The impact of vitamin D on fetal and neonatal lung maturation. A systematic review. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;308(7):L587.
- Mally MI, Otonkoski T, Lopez AD, *et al.* Developmental gene expression in the human fetal pancreas. *Pediatr Res* 1994;36:537.
- Manganaro L, Perrone A, Savelli S, *et al.* Evaluation of normal brain development by prenatal MR imaging. *Radiol Med* 2007;112:444.
- Manner J. The anatomy of cardiac looping: a step towards the understanding of the morphogenesis of several forms of congenital cardiac malformations. *Clin Anat* 2009;22(1):21.
- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, *et al.* Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses (Level II-I). *N Engl J Med* 2000;342:9.
- Maymó JL, Pérez Pérez A, Sánchez-Margalet V, *et al.* Up-regulation of placental leptin by human chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 2009;150(1):304.
- McCormick SM, Mendelson CR. Human SP-A1 and SP-A2 genes are differentially regulated during development and by cAMP and glucocorticoids. *Am J Physiol* 1994;266:367.
- Melchers F. Checkpoints that control B cell development. *J Clin Invest* 2015;125(6):2203.
- Mendelson CR, Condon JC. New insights into the molecular endocrinology of parturition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;93:113.
- Meng H, Zhang Z, Geng H, *et al.* Development of the subcortical brain structures in the second trimester: assessment with 7.0-T MRI. *Neuroradiology* 2012;54(10):1153.
- Mercé LT, Barco MJ, Alcázar JL, *et al.* Intervillous and uteroplacental circulation in normal early pregnancy and early pregnancy loss assessed by 3-dimensional power Doppler angiography. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(3):315.e1.

- Mohun TJ, Weninger WJ. Imaging heart development using high resolution episcopic microscopy. *Curr Opin Genet Dev* 2011;21(5):573.
- Moore KL. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. 4ª ed. Philadelphia: Saunders; 1988.
- Moore KL, Persaud TVN, Shiota K, et al. *Color Atlas of Clinical Embryology*. 2a. ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 150.
- Morioka I, Iwatani S, Koda T, et al. Disorders of bilirubin binding to albumin and bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20(1):31.
- Morriss FH Jr, Boyd RD, Manhendren D, et al. Placental transport. In Knobil E, Neill J (eds.). *The Physiology of Reproduction*. Vol II. New York: Raven; 1994. p. 813.
- Mulchahey JJ, DiBlasio AM, Martin MC, et al. Hormone production and peptide regulation of the human fetal pituitary gland. *Endocr Rev* 1987; 8:406.
- Müller Brochut AC, Thomann D, Kluwe W, et al. Fetal megacystis: experience of a single tertiary center in Switzerland over 20 years. *Fetal Diagn Ther* 2014;36(3):215.
- Muzzio D, Zenclussen AC, Jensen F, et al. The role of B cells in pregnancy: the good and the bad. *Am J Reprod Immunol* 2013;69(4):408.
- Nederlof M, de Walle HE, van Poppel MN, et al. Deviant early pregnancy maternal triglyceride levels and increased risk of congenital anomalies: a prospective community-based cohort study. *BJOG* 2015;122: 1176.
- Nelson DB, Stewart RD, Matulevicius SA, et al. The effects of maternal position and habitus on maternal cardiovascular parameters as measured by cardiac magnetic resonance. *Am J Perinatol* 2015;32(14):1318.
- Ney JA, Fee SC, Dooley SL, et al. Factors influencing hemostasis after umbilical vein puncture in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:424.
- Nielsen NC. Coagulation and fibrinolysis in normal women immediately postpartum and in newborn infants. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1969; 48: 371.
- Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372(17):1589.
- Novakovic B, Gordon L, Robinson WP, et al. Glucose as a fetal nutrient: dynamic regulation of several glucose transporter genes by DNA methylation in the human placenta across gestation. *J Nutr Biochem* 2013; 24(1):282.
- Obenshain SS, Adam PAJ, King KC, et al. Human fetal insulin response to sustained maternal hyperglycemia. *N Engl J Med* 1970;283:566.
- Olausson H, Goldberg GR, Laskey A, et al. Calcium economy in human pregnancy and lactation. *Nutr Res Rev* 2012;25(1):40.
- Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, et al. IgG placental transfer in health and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol* 2012;985646.
- Pataryas HA, Stamatoyannopoulos G. Hemoglobins in human fetuses: evidence for adult hemoglobin production after the 11th gestational week. *Blood* 1972;39:688.
- Pates JA, Hatab MR, McIntire DD, et al. Determining uterine blood flow in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2010; 28(4):507.
- Pearson HA. Recent advances in hematology. *J Pediatr* 1966;69:466.
- Pelag D, Cada S, Peleg A, et al. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 2002;1040.
- Perrine SP, Greene MF, Cohen RA, et al. A physiological delay in human fetal hemoglobin switching is associated with specific globin DNA hypomethylation. *FEBS Lett* 1988;228:139.
- Pipe NGJ, Smith T, Halliday D, et al. Changes in fat, fat-free mass and body water in human normal pregnancy. *BJOG* 1979;86:929.
- Pritchard JA. Fetal swallowing and amniotic fluid volume. *Obstet Gynecol* 1966;28:606.
- Quan CP, Forestier F, Bouvet JP. Immunoglobulins of the human amniotic fluid. *Am J Reprod Immunol* 1999;42:219.
- Ramsay MM, James DK, Steer PJ, et al (eds.). *Normal Values in Pregnancy*. London: Elsevier; 1996. P. 106.
- Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, et al. Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging workshop. *Obstet Gynecol* 2014;123(5):1070.
- Rijnink EC, Penning ME, Wolterbeek R, et al. Tissue microchimerism is increased during pregnancy: a human autopsy study. *Mol Hum Reprod Aug* 2015;24.
- Roberts VHJ, Frias AE, Grove KL. Impact of maternal obesity on fetal programming of cardiovascular disease. *Physiology* 2015;30:224.
- Rosenfeld CR, Porter JC. Arginine vasopressin in the developing fetus. In Albrecht ED, Pepe GJ (eds.). *Research in Perinatal Medicine*. Vol 4. Perinatal Endocrinology. Ithaca, Perinatology Press, 1985; p 91.
- Rovet JF. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. *Endocr Dev* 2014;26:26.
- Rysavy MA, Li L, Bell EF, et al. Between-hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2015;372(19): 1801.
- Saracco P, Parodi E, Fabris C, et al. Management and investigation of neonatal thromboembolic events: genetic and acquired risk factors. *Thromb Res* 2009;123(6):805.
- Scott-Finley M, Woo JG, Habli M, et al. Standardization of amniotic fluid leptin levels and utility in maternal overweight and fetal undergrowth. *J Perinatol* 2015;35(8):547.
- Singendonk MM, Rommel N, Omari TI, et al. Upper gastrointestinal motility: prenatal development and problems in infancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(9):545.
- Sipes SL, Weiner CP, Wenstrom KD, et al. The association between fetal karyotype and mean corpuscular volume. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1371.
- Smith FG, Nakamura KT, Segar JL, et al. In Polin RA, Fox WW (eds.). *Fetal and Neonatal Physiology*. Vol 2, Chap 114. Philadelphia: Saunders; 1992. p. 1187.
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Mari G, Norton ME, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guidelines #8: the fetus at risk for anemia—diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(6):697.
- Stabile I, Nicolaides KH, Bach A, et al. Complement factors in fetal and maternal blood and amniotic fluid during the second trimester of normal pregnancy. *BJOG* 1988;95:281.
- Stach SC, Brizot Mde L, Liao AW, et al. Transplacental total IgG transfer in twin pregnancies. *Am J Reprod Immunol* 2014;72(6):555.
- Stockman JA III, deAlarcon PA. Hematopoiesis and granulopoiesis. In Polin RA, Fox WW (eds.). *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: Saunders; 1992. p. 1327.
- Sussman D, Lye SJ, Wells GD. Impact of maternal physical activity on fetal breathing and body movement—a review. *Early Hum Dev* 2016;94:53.
- Temiras PS, Vernadakis A, Sherwood NM, et al. Development and plasticity of the nervous system. In Assali NS (ed.). *Biology of Gestation*. Vol VII. The Fetus and Neonate. New York: Academic Press; 1968.
- Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV, et al. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med* 1991;324:532.
- Usher R, Shephard M, Lind J, et al. The blood volume of the newborn infant and placental transfusion. *Acta Paediatr* 1963;52:497.
- Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*, 5a. ed. Saunders: Philadelphia; 2008. p. 85.
- Vulsma T, Gons MH, De Vijlder JJ, et al. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989;321:13.
- Weiner CP, Sipes SL, Wenstrom K, et al. The effect of fetal age upon normal fetal laboratory values and venous pressure. *Obstet Gynecol* 1992;79:713.
- Wenstrom KD, Weiner CP, Williamson RA, et al. Prenatal diagnosis of fetal hyperthyroidism using funipuncture. *Obstet Gynecol* 1990;76: 513.
- Werlin SL. Exocrine pancreas. In Polin RA, Fox WW (eds.). *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: Saunders; 1992. p. 1047.
- Werth B, Tsiaras A. *From Conception to Birth: A Life Unfolds*. New York: Doubleday; 2002.
- Whitsett JA. Composition of pulmonary surfactant lipids and proteins. In Polin RA, Fox WW (eds.). *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: Saunders; 1992. p. 941.
- Wladimiroff JW, Campbell S. Fetal urine-production rates in normal and complicated pregnancy. *Lancet* 1974;1:151.
- Zhao Y, Hebert MF, Venkataraman R, et al. Basic obstetric pharmacology. *Semin Perinatol* 2014;38(8):475.

SECCIÓN 4

ATENCIÓN PRECONCEPCIONAL Y PRENATAL



CAPÍTULO 8

Cuidado preconcepcional

SESIÓN DE CONSEJERÍA 147

HISTORIAL MÉDICO 147

ENFERMEDADES GENÉTICAS 149

HISTORIA REPRODUCTIVA 151

EDAD PARENTERAL 151

HISTORIA SOCIAL 152

PRUEBAS DE DETECCIÓN 153

El embarazo puede estar asociado con ciertas enfermedades que existían antes del inicio del embarazo. Como regla general, todas las enfermedades que someten al organismo a una tensión considerable son mucho más graves cuando se producen en una mujer embarazada.

—J. Whitridge Williams (1903)

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, Centers for Disease Control and Prevention) (2015) definen la atención preconcepcional como “un conjunto de intervenciones que apuntan a identificar y modificar riesgos biomédicos, conductuales y sociales para la salud de una mujer o el resultado del embarazo mediante la prevención y el tratamiento”. Para alcanzar este objetivo, el CDC ha desarrollado un plan de acción para la atención médica preconcepcional en Estados Unidos (Johnson, 2006). El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2017e) y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal (2014) también reafirman la importancia de la atención preconcepcional, y se han establecido los siguientes objetivos para su avance:

- 1. Mejorar el conocimiento, las actitudes y los comportamientos de hombres y mujeres relacionados con la salud preconcepcional.

- 2. Asegurar que todas las mujeres en edad fértil reciban servicios de atención preconcepcional, que incluyen pruebas de detección de riesgos basadas en la evidencia, promoción de la salud e intervenciones, que les permitirán ingresar al embarazo con una salud óptima.
- 3. Reducir los riesgos indicados por un resultado de embarazo adverso previo a través de intervenciones interconcepcionales para prevenir o minimizar los resultados adversos recurrentes.
- 4. Reducir las disparidades en los resultados adversos del embarazo.

Para ilustrar las condiciones potencialmente modificables, se revisan los datos que describen el estado de salud de las mujeres que dieron a luz a neonatos nacidos vivos en Estados Unidos en el 2004. El **cuadro 8-1** demuestra la alta prevalencia de muchas afecciones que pueden ser susceptibles de intervención durante los periodos preconcepcional e interpretativo. Sin embargo, para tener éxito, se deben proporcionar estrategias que mitiguen estos posibles riesgos durante el embarazo antes de la concepción. Para cuando la mayoría de las mujeres se da cuenta de que están embarazadas, generalmente de 1 a 2 semanas después del primer periodo omitido, el embrión ya comenzó a formarse. Por tanto, muchos pasos preventivos, por ejemplo, el ácido fólico para evitar defectos del tubo neural, sería ineficaz si se inicia en este momento. Es importante destacar que hasta la mitad de todos los embarazos en Estados Unidos en el 2008 no se planificaron de acuerdo con el Instituto Guttmacher (2015), y con frecuencia estos son los que corren el mayor riesgo.

Escasos estudios de diseño aleatorio evalúan la eficacia del asesoramiento preconcepcional, en parte porque la suspensión de dichas sugerencias sería poco ética. Además, los resultados del embarazo dependen de la interacción de diversos factores maternos, fetales y ambientales. Por tanto, atribuir un resultado saludable a una intervención específica es difícil (Moos, 2004; Temel, 2014). Sin embargo, los estudios observacionales y de casos y controles prospectivos han demostrado los éxitos del asesoramiento preconcepcional (Colegio Estadounidense de Obstetricia y Ginecología, 2016b). Moos y colaboradores (1996) evaluaron la efectividad de un programa de asesoramiento preconcepcional administrado durante la provisión rutinaria de atención médica para reducir los embarazos no deseados. Las 456 mujeres asesoradas tenían una probabilidad del 50% mayor de embarazos posteriores que con-

CUADRO 8-1 Prevalencia de comportamientos maternos, experiencias, trastornos de salud previos al embarazo y resultados adversos de embarazos anteriores^a

Factor	Prevalencia (%)
Consumo de tabaco	23
Consumo de alcohol	50
Uso de multivitamínicos	35
No uso de anticonceptivos ^b	53
Visita al dentista	78
Asesoramiento de salud	30
Abuso físico	4
Estrés	19
Bajo peso	13
Exceso de peso	13
Obesidad	22
Diabetes	2
Asma	7
Hipertensión	2
Problemas cardíacos	1
Anemia	10
Neonato anterior de bajo peso al nacer	12
Neonato anterior pretérmino	12

^a En Estados Unidos en 2004.^b Entre mujeres que no intentaban quedar embarazadas.

Datos de D'Angelo D, Williams L, Morrow B, *et al.* Preconception and interconception health status of women who recently gave birth to a live-born infant—Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), United States, 26 reporting areas, 2004. *MMWR* 2007;56(10):1.

sideraban “intencionales” en comparación con 309 mujeres no controladas. Además, en comparación con otro grupo de mujeres que no tenían atención médica antes del embarazo, el grupo aconsejado tenía una tasa del 65% mayor de intención de embarazo. Aspectos éticos interesantes de la modificación del estilo de vida paternal fueron revisados por Van der Zee y asociados (2013).

SESIÓN DE CONSEJERÍA

Los ginecólogos, internistas, médicos de familia y pediatras tienen la mejor oportunidad de brindar asesoramiento preventivo durante los exámenes periódicos de mantenimiento de la salud. La ocasión de una prueba de embarazo negativa también es un excelente momento para la educación. Jack y colegas (1995) administraron una encuesta exhaustiva de riesgo preconcepcional a 136 de esas mujeres, y casi 95% informó al menos un problema que podría afectar un futuro embarazo. Estos incluyen problemas médicos o reproductivos, 52%; antecedentes familiares de enfermedad genética, 50%; aumento del riesgo de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, 30%; mayor riesgo de hepatitis B y abuso de sustancias ilegales, 25%; consumo de alcohol, 17%; y riesgos nutricionales, 54%. Los consejeros deben estar bien informados sobre las enfermedades médicas relevantes, la cirugía previa, los trastornos reproductivos o las afecciones genéticas y deben poder interpretar los datos y las recomendaciones proporcionadas por otros especialistas (Simpson, 2014). Si el practicante no se siente cómodo brindando orientación, la mujer o la pareja deben ser referidos a un consejero apropiado.

Las mujeres que se presentan específicamente para una evaluación preconcepcional deben ser advertidas de que la recopilación de información puede consumir mucho tiempo, dependiendo del número y la complejidad de los factores que requieren evaluación. La evaluación de admisión incluye una revisión exhaustiva de las historias médicas, obstétricas, sociales y familiares. Es más probable que se obtenga información útil haciendo preguntas específicas sobre cada uno de estos historiales y cada miembro de la familia que haciendo preguntas abiertas generales. Se puede obtener información importante mediante cuestionarios que abordan estos temas. Las respuestas se revisan con la pareja para garantizar un seguimiento adecuado, incluida la obtención de registros médicos relevantes.

HISTORIAL MÉDICO

Con condiciones médicas específicas, los puntos generales incluyen cómo el embarazo afectará la salud materna y cómo una afección de alto riesgo podría afectar al feto. Luego, se brindan consejos para mejorar los resultados. Algunas afecciones crónicas que pueden afectar los resultados del embarazo incluyen el cáncer tratado o activo, la cardiomiopatía en el puerperio y el lupus eritematoso sistémico (Amant, 2015; Buyon, 2015; McNamara, 2015). Es importante destacar que se debe considerar la salud psicológica (Lassi, 2014). La información preconcepcional detallada con respecto a unas pocas condiciones ejemplares se encuentra en las siguientes secciones y en los otros capítulos específicos de este texto.

■ Diabetes mellitus

Debido a que la patología materna y fetal asociada con la hiperglucemia es bien conocida, la diabetes es el prototipo de una enfermedad para la cual el asesoramiento preconcepcional es beneficioso. Los riesgos asociados con la diabetes tanto para la madre como para el feto se discuten en detalle en el capítulo 57 (p. 1099). Muchas de estas complicaciones se pueden evitar si se optimiza el control de la glucosa antes de la concepción. Otro aspecto importante del asesoramiento se refiere al uso frecuente de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina teratogénica en esta población (Podymow, 2015).

El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2016a) ha llegado a la conclusión de que el asesoramiento preconcepcional para las mujeres con diabetes pregestacional es beneficioso y rentable y debe alentarse. La Asociación Estadounidense de Diabetes ha promulgado recomendaciones consensuadas para la atención preconcepcional para mujeres diabéticas (Kitzmilller, 2008). Estas pautas aconsejan obtener un inventario completo de la duración de la enfermedad y las complicaciones relacionadas y completar un examen clínico y de laboratorio para detectar daños en órganos terminales. Quizás lo más esencial es que fomentan la idea preconcepcional de bajar al menor nivel posible la hemoglobina A_{1c} sin llevar a la madre a un riesgo excesivo de hipoglucemia. Además de evaluar el control diabético durante las 6 semanas anteriores, la medición de la hemoglobina A_{1c} también se puede utilizar para estimar los riesgos de anomalías mayores, como se muestra en la **figura 8-1**. Aunque estos datos provienen de mujeres con diabetes manifiesta intensa, la incidencia de anomalías fetales en mujeres que tienen diabetes gestacional con hiperglucemia en ayunas se cuadruplicó en comparación con la de mujeres normales (Sheffield, 2002).

Tal asesoramiento en mujeres diabéticas ha demostrado ser eficaz. Leguizamón y asociados (2007) identificaron 12 estudios que incluyeron más de 3 200 embarazos en mujeres con diabetes insu-

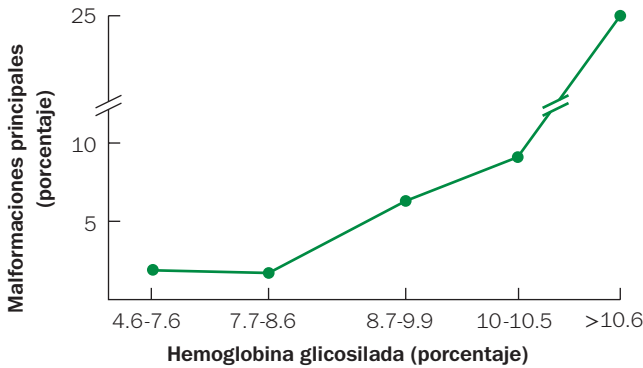


FIGURA 8-1 Relación entre los valores de hemoglobina glicosilada en el primer trimestre y el riesgo de malformaciones congénitas mayores en 320 mujeres con diabetes insulinodependiente. (Datos de Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, *et al.* Preconception care of diabetics *JAMA* 1991;265: 731.)

linodependiente. De las 1 618 mujeres sin asesoramiento preconcepcional, 8.3% tenía un feto con una anomalía congénita importante, y esto se comparó con una tasa del 2.7% en las 1 599 mujeres que sí recibieron asesoramiento. Tripathi y colaboradores (2010) compararon los resultados en 588 mujeres con diabetes pregestacional en quienes aproximadamente la mitad tenía asesoramiento preconcepcional. Las mujeres que recibieron asesoramiento mejoraron el control glucémico antes del embarazo y en el primer trimestre. Este grupo también tuvo tasas de ingesta de folato más altas preconcepcionalmente, y experimentaron tasas más bajas de resultados adversos, definidos como muerte perinatal o anomalía congénita mayor. Estos beneficios citados están acompañados por costos reducidos de atención médica en mujeres diabéticas. De su revisión, Reece y Homko (2007) encontraron que cada \$1.00 gastado en un programa de atención preconcepcional ahorró entre \$1.86 y \$5.19 en costos médicos evitados. A pesar de tales beneficios, la proporción de mujeres diabéticas que reciben atención preconcepcional es subóptima. En su estudio cerca de 300 mujeres diabéticas en un plan de atención administrada, Kim y sus colegas (2005) encontraron que sólo cerca de la mitad tenía asesoramiento preconcepcional. Las tasas de consejería son, sin duda, mucho más bajas entre las mujeres indigentes y no aseguradas.

■ **Epilepsia**

En comparación con las mujeres no afectadas, las personas con un trastorno convulsivo tienen un riesgo aumentado indiscutido de tener neonatos con anomalías estructurales (capítulo 12, p. 240). Algunos de los primeros informes indicaron que la epilepsia confería un riesgo elevado *a priori* de malformaciones congénitas que era independiente de los efectos del tratamiento anticonvulsivo. Aunque publicaciones más recientes no han podido confirmar este aumento del riesgo en mujeres no tratadas, es difícil refutarlo por completo porque las mujeres que se controlan sin medicación por lo general tienen una enfermedad menos grave (Cassina, 2013; Vajda, 2015). Fried y colaboradores (2004) llevaron a cabo un metaanálisis de estudios que comparaban mujeres epilépticas, tanto tratadas como no tratadas, con controles. En este estudio, las mayores tasas de malformación sólo pudieron demostrarse en las crías de mujeres que habían estado expuestas a la terapia anticonvulsiva. Veiby y colaboradores (2009) utilizaron el Registro médico de nacimientos de Noruega e identificaron un mayor riesgo de malformación sólo en mujeres que estuvieron expuestas al ácido valproico (5.6%) o politerapia (6.1%). Las mujeres que no recibieron tratamiento presentaron tasas de anomalías similares a las de los

controles no epilépticos. Los riesgos de aborto espontáneo y muerte fetal en mujeres epilépticas expuestas no parecen elevados (Aghajanian, 2015; Bech, 2014).

Idealmente, el control de las convulsiones se optimiza preconcepcionalmente. Por ejemplo, Vajda y colegas (2008) analizaron datos del Registro Australiano de Medicamentos Antiepilepticos en el Embarazo. Descubrieron que el riesgo de convulsiones durante el embarazo era 50 a 70% menor en mujeres sin convulsiones en el año anterior al embarazo en comparación con un grupo que experimentó convulsiones en el año anterior. No se acumularon más ventajas si el periodo sin convulsiones excedió un año.

Los objetivos del tratamiento intentan lograr el control de las crisis con monoterapia y con medicamentos considerados menos teratogénicos (Aguglia, 2009; Tomson, 2009). Como se discute en detalle en el capítulo 60 (p. 1159) y se muestra en el **cuadro 8-2**, los regímenes con medicamentos para personas son más teratogénicos que otros. El ácido valproico, en particular, se evita si esto es posible, ya que este medicamento se ha asociado constantemente con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que otros medicamentos antiepilepticos (Jentink, 2010; Vajda, 2015). La trimetadiona está contraindicada (Aghajanian, 2015). La Academia Estadounidense de Neurología recomienda considerar la posibilidad de suspender la medicación anticonvulsiva antes del embarazo en candidatas adecuadas (Jeha, 2005). Estas incluyen mujeres que satisfacen los siguientes criterios: 1) han estado libres de crisis de 2 a 5 años, 2) muestran un único tipo de ataque, 3) tienen un examen neurológico normal y una inteligencia normal y 4) muestran resultados de electroencefalograma que se han normalizado con el tratamiento.

Se les advierte a las mujeres epilépticas que tomen diariamente un suplemento de ácido fólico de 4 mg. Aun así, no está del todo claro que la administración de suplementos de folato reduzca el riesgo de malformación fetal en mujeres embarazadas que toman terapia anticonvulsiva. En un estudio de casos y controles, Kjær y asociados (2008) informaron que el riesgo de anomalía congénita se redujo con la administración de suplementos de folato materno en fetos expuestos a la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína y la primidona. Por el contrario, del Registro de Epi-

CUADRO 8-2 Monoterapia antiepileptica del primer trimestre y el principal riesgo asociado a malformaciones

Antiepileptico (n)	Malformaciones (%)	Riesgo asociado (95% CI) ^a
Controles no expuestos (442)	1.1	Referencia
Lamotrigina (1 562)	2.0	1.8 (0.7-4.6)
Carbamazepina (1 033)	3.0	2.7 (1.0-7.0)
Fenitoína (416)	2.9	2.6 (0.9-7.4)
Levetiracetam (450)	2.4	2.2 (0.8-6.4)
Topiramato (359)	4.2	3.8 (1.4-10.6)
Valproato (323)	9.3	9.0 (3.4-23.3)
Fenobarbital (199)	5.5	5.1 (1.8-14.9)
Oxcarbazepina (182)	2.2	2.0 (0.5-7.4)
Gabapentina (145)	0.7	0.6 (0.07-5.2)
Clonazepam (64)	3.1	2.8 (0.5-14.8)

^a Riesgo comparado con el de la población de referencia no expuesta de mujeres no epilépticas.
n = número de bebés expuestos.
Datos de Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, *et al.* Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78:1692.

lepsia y Embarazo del Reino Unido, Morrow y otros (2009) compararon los resultados fetales de las mujeres que recibieron ácido fólico preconcepcional con las que no lo recibieron hasta el final del embarazo o no lo hicieron en absoluto. En este estudio, se observó un *aumento* paradójico en el número de malformaciones congénitas mayores en el grupo que recibió folato preconcepcional. Estos investigadores concluyeron que el folato metabólico puede ser sólo una parte del mecanismo por el cual se inducen malformaciones en mujeres que toman estos medicamentos.

■ Inmunizaciones

El asesoramiento preconcepcional incluye la evaluación de la inmunidad contra patógenos comunes. Además, según el estado de salud, los planes de viaje y la época del año, se pueden indicar otras vacunas según se describe en el capítulo 9 (cuadro 9-7, p. 172). Las vacunas que contienen toxoides como el tétanos resultan adecuadas antes o durante la gestación. Además, aquellas que contienen bacterias o virus muertos —como la gripe, el neumococo, la hepatitis B, el meningococo y las vacunas contra la rabia— no están asociadas con resultados fetales adversos y no están contraindicadas preconcepcionalmente o durante el embarazo. Por el contrario, las vacunas de virus vivos no se recomiendan durante el embarazo. Algunos ejemplos son las vacunas contra la varicela-zóster, el sarampión, las paperas, la rubeola, la poliomielitis, la varicela y la fiebre amarilla. Además, 1 mes o más debería pasar, idealmente, entre la vacunación y los intentos de concepción. Dicho esto, la administración inadvertida de vacunas contra el sarampión, las paperas, la rubeola (MMR, *measles, mumps, rubella*) o la vacuna contra la varicela durante el embarazo no debe considerarse en general como una indicación para la interrupción del embarazo. La mayoría de los informes indica que el riesgo fetal es sólo teórico. La inmunización contra la viruela, el ántrax y otras enfermedades relacionadas con el bioterrorismo debe discutirse si es clínicamente apropiado (capítulo 64, p. 1228).

Con algunas infecciones, las vacunas no están disponibles. Un ejemplo reciente es el virus Zika (Brasil, 2016). Para este virus, los CDC han emitido avisos de viaje para mujeres embarazadas (Petersen, 2016; Schuler-Faccini, 2016).

ENFERMEDADES GENÉTICAS

Los CDC (2016) estiman que 3% de los recién nacidos que nacen cada año en Estados Unidos tendrá al menos un defecto de nacimiento. Es importante destacar que tales defectos son la principal causa de mortalidad infantil y representan 20% de las muertes. Los beneficios del asesoramiento preconcepcional generalmente se miden comparando la incidencia de nuevos casos antes y después del inicio de un programa de asesoramiento. Las afecciones congénitas que claramente se benefician de la educación del paciente incluyen defectos del tubo neural, fenilcetonuria, talasemias y otras enfermedades genéticas más comunes en individuos de origen judío de Europa del este.

■ Historial familiar

La construcción del árbol genealógico usando los símbolos que se muestran en la **figura 8-2** es el método más completo para obtener un historial familiar como parte de un examen genético. La salud y el estado reproductivo de cada “familiar de sangre” deben revisarse individualmente para detectar enfermedades médicas, retraso mental, defectos de nacimiento, infertilidad y pérdida de embarazo. Ciertos antecedentes raciales, étnicos o religiosos pueden indicar un riesgo elevado de trastornos recesivos específicos.

Aunque la mayoría de las mujeres puede proporcionar cierta información sobre su historia, su comprensión puede ser limitada.

Por ejemplo, varios estudios han demostrado que las mujeres embarazadas a menudo no informan un defecto de nacimiento en la familia o lo informan incorrectamente. Por tanto, cualquier defecto o enfermedad genética divulgada debe confirmarse mediante la revisión de los registros médicos pertinentes o contactando a los familiares afectados para obtener información adicional.

■ Defectos del tubo neural

La incidencia de defectos del tubo neural (NTDs, *neural-tube defects*) es de 0.9 por 1 000 nacidos vivos, y sólo supera a las anomalías cardíacas como la malformación fetal estructural más frecuente (capítulo 13, p. 270). Algunos defectos del tubo neural, así como los defectos cardíacos congénitos, se encuentran asociados a mutaciones específicas. Un ejemplo es la sustitución 677C → T en el gen que codifica la reductasa de tetrahidrofolato de metileno. Para éste y otros defectos genéticos similares, el ensayo realizado por el Grupo de Investigación del Estudio de Vitaminas del Consejo de Investigación Médica (1991) mostró que el tratamiento con ácido fólico preconcepcional redujo significativamente el riesgo de los defectos del tubo neural recurrente en un 72%. Más importante aún, debido a que más del 90% de los neonatos con NTD nacen de mujeres con bajo riesgo, Czeizel y Dudas (1992) demostraron que la administración de suplementos redujo el riesgo *a priori* de una primera aparición de defectos del tubo neural. Actualmente se recomienda, por tanto, que todas las mujeres que pueden quedar embarazadas tomen diariamente de 400 a 800 µg de ácido fólico por vía oral antes de la concepción y durante el primer trimestre (Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos, 2009). La fortificación con folato de los granos de cereales ha sido obligatoria en Estados Unidos desde 1998, y esta práctica también ha resultado en una disminución de las tasas de defectos del tubo neural (Williams, 2015). A pesar de los beneficios demostrados con la administración de suplementos de folato, sólo la mitad de las mujeres ha tomado suplementos de ácido fólico preconcepcionalmente (de Jong-van den Berg, 2005; Goldberg, 2006). El predictor más fuerte de uso parece ser la consulta con un proveedor de atención médica antes de la concepción.

■ Fenilcetonuria

Se han identificado más de 600 mutaciones en el gen de la fenilalanina hidroxilasa. El defecto hereditario en el metabolismo de la fenilalanina ejemplifica enfermedades en las que el feto puede no estar en riesgo de heredar el trastorno, pero puede ser dañado por la enfermedad materna. Específicamente, las madres con fenilcetonuria (PKU, *phenylketonuria*) que comen una dieta sin restricciones tienen niveles anormalmente altos de fenilalanina en la sangre. Este aminoácido atraviesa fácilmente la placenta y puede dañar los órganos en desarrollo del feto, especialmente los tejidos neurales y cardíacos (**cuadro 8-3**).

CUADRO 8-3 Frecuencia de complicaciones en los hijos de mujeres con fenilcetonuria no tratada

Complicación	Frecuencia (%)
Aborto espontáneo	24
Retrasos del desarrollo	92
Microcefalia	73
Cardiopatía congénita	12
Restricción de crecimiento fetal	40

Datos de American Academy of Pediatrics. Maternal phenylketonuria, Pediatrics 2008 Agosto;122(2):445-449.

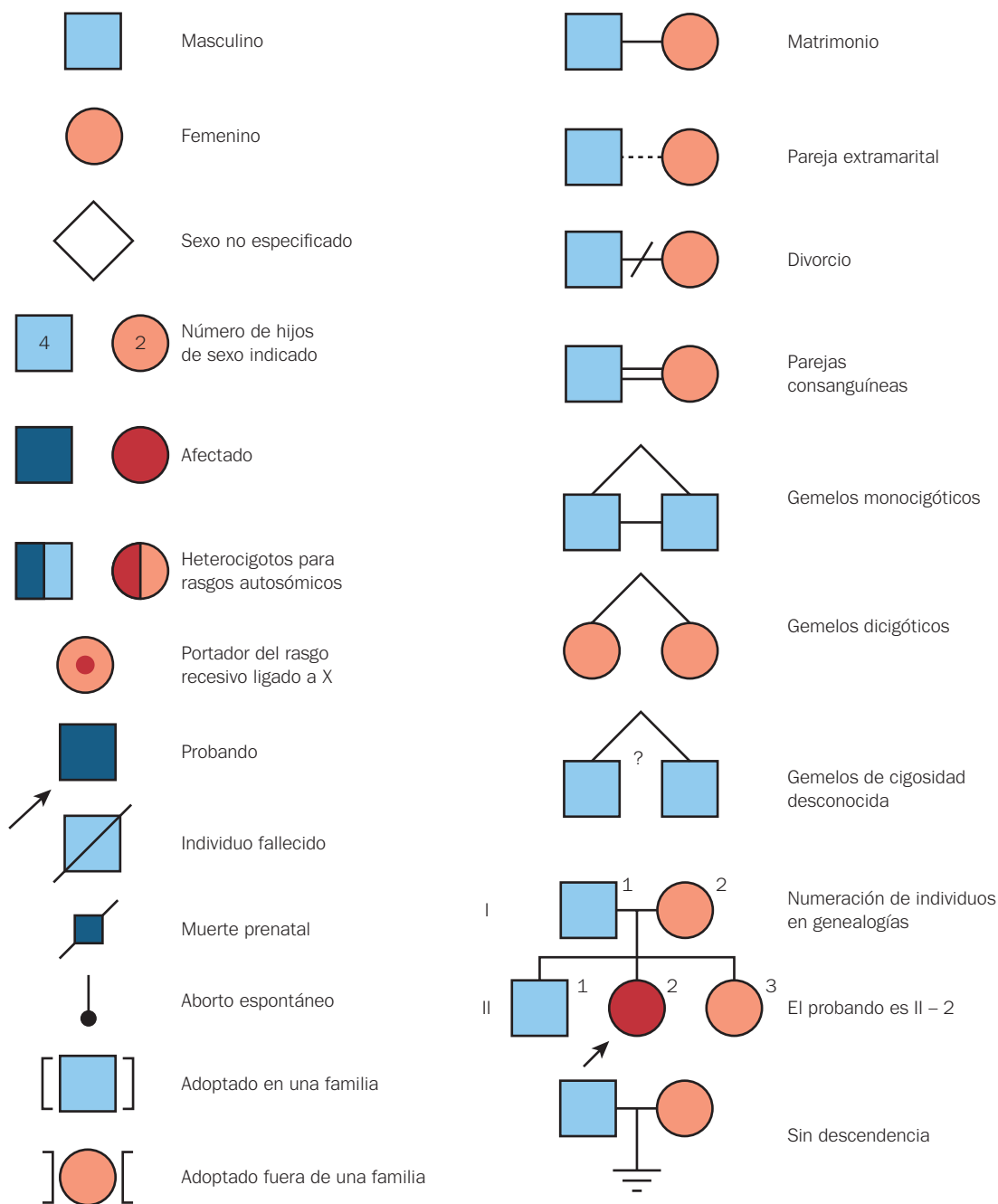


FIGURA 8-2 Símbolos utilizados para la construcción de un árbol genealógico. (Modificado con permiso de Thompson MW, McInnes RR, Huntington FW (eds.). *Genetics in Medicine*. 5a. ed. Filadelfia: Saunders; 1991.)

Con la consejería preconcepcional adecuada y el cumplimiento de una dieta restringida en fenilalanina antes del embarazo, la incidencia de malformaciones fetales se reduce drásticamente (Camp, 2014; Vockley, 2014). Por tanto, la concentración de fenilalanina está idealmente normalizada 3 meses antes de la concepción y luego se mantiene durante todo el embarazo (Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, 2017b). La concentración ideal de fenilalanina en sangre es de 120 a 360 $\mu\text{mol/L}$ (Camp, 2014).

■ Talasemias

Estos trastornos de la síntesis de cadenas de globina son los trastornos monogénicos más comunes en todo el mundo (Forget, 2013;

Vichinsky, 2013). Hasta 200 millones de personas portan un gen para una de estas hemoglobinopatías, y se sabe que cientos de mutaciones causan síndromes de talasemia (capítulo 56, p. 1084). En áreas endémicas como los países mediterráneos y del sudeste asiático, el asesoramiento y otras estrategias de prevención han reducido la incidencia de casos nuevos hasta en un 80% (Cao, 2013).

El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2015a) recomienda que a las personas de ascendencia de alto riesgo se les ofrezca un examen de proveedor para que puedan tomar decisiones informadas con respecto a la reproducción y el diagnóstico prenatal. Un método de diagnóstico prenatal temprano es el diagnóstico genético preimplantacional (DGD, *preimplantation genetic diagnosis*), que se combina con las tecnologías de reproducción

asistida. Descrito en el capítulo 14 (p. 295), el DGD está disponible para pacientes en riesgo de ciertos síndromes de talasemia (Kuliev, 2011).

■ Individuos del este europeo de ascendencia judía

La mayoría de los individuos de ascendencia judía en América del Norte desciende de las comunidades judías asquenazíes y corren un mayor riesgo de tener descendencia con uno de varios trastornos autosómicos recesivos. Estos incluyen enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Gaucher, fibrosis quística, enfermedad de Canavan, disautonomía familiar, mucopolisidosis IV, enfermedad de Niemann-Pick tipo A, anemia de Fanconi grupo C y el síndrome de Bloom. El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2016c, 2017a) recomienda asesoría y detección preconcepcional para estos en dicha población. La frecuencia del operador y las características de estas condiciones se analizan en el capítulo 14 (p. 290).

HISTORIA REPRODUCTIVA

Durante el cribado preconcepcional, se busca información respecto a la infertilidad; resultados anormales del embarazo que pueden incluir aborto espontáneo, embarazo ectópico y pérdida recurrente del embarazo; y complicaciones obstétricas como parto por cesárea, preeclampsia, desprendimiento de la placenta y parto prematuro (Stubblefield, 2008). Como se discute en el capítulo 35 (p. 646), los detalles que involucran una muerte fetal previa son especialmente importantes. Por ejemplo, Korteweg y asociados (2008) identificaron anomalías cromosómicas en el 13% de los nacidos muertos que se sometieron a cariotipo. Reddy y colegas (2012) confirmaron que el análisis de micromatrices cromosómicas (CMA, *chromosomal microarray analysis*) arrojó una mejor detección de anomalías genéticas que el cariotipo estándar, principalmente porque se puede usar tejido no viable para el análisis. El CMA se describe e ilustra en el capítulo 13 (p. 271). La identificación de una anomalía genética en una muerte fetal puede ayudar a determinar el riesgo de recurrencia y ayuda en el manejo preconcepcional o prenatal en embarazos posteriores.

EDAD PARENTAL

■ Edad materna

Las mujeres en ambos extremos del espectro de edad reproductiva tienen resultados únicos a considerar. En primer lugar, según los CDC, en el 2010, el 3.4% de los nacimientos en Estados Unidos correspondió a mujeres de entre 15 y 19 años (Martin, 2012). Estas adolescentes tienen un mayor riesgo de anemia, parto prematuro y preeclampsia en comparación con las mujeres de 20 a 35 años (Usta, 2008). La incidencia de enfermedades de transmisión sexual, común en adolescentes, es incluso mayor durante el embarazo (Niccolai, 2003). Desafortunadamente, debido a que la mayoría de sus embarazos no son planeados, los adolescentes raramente buscan asesoramiento preconcepcional.

Las concepciones después de los 35 años en la actualidad comprenden aproximadamente el 15% de los embarazos en Estados Unidos (Martin, 2012). Por el contrario, estas mujeres mayores son más propensas a solicitar asesoramiento preconcepcional, ya sea debido al embarazo pospuesto con un deseo de optimizar los resultados o debido a planes para someterse a un tratamiento de infertilidad. Algunos estudios incluidos datos del Parkland Hospital presentados en la [figura 8-3](#) indican que después de los 35 años aumentan los riesgos de complicaciones obstétricas y de morbi-

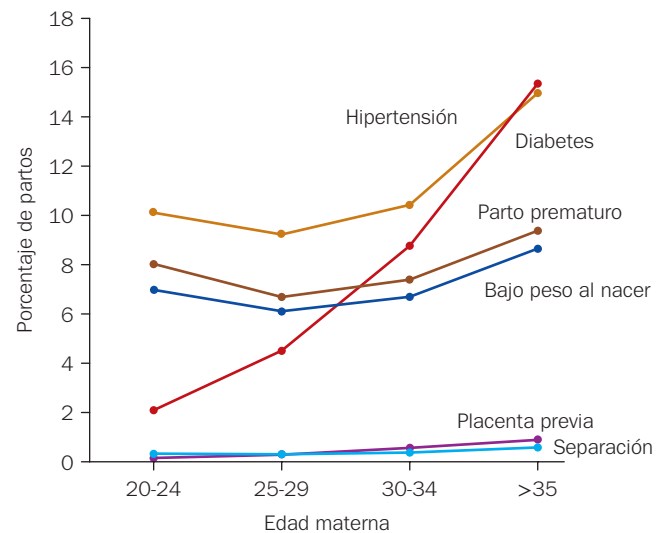


FIGURA 8-3 Incidencia de complicaciones del embarazo seleccionadas en relación con la edad materna entre 295 667 mujeres atendidas en el Parkland Hospital.

dad y mortalidad perinatales (Cunningham, 1995; Waldenström, 2015). La mujer mayor que tiene una enfermedad crónica o que se encuentra en una condición física deficiente por lo regular tiene riesgos evidentes. Sin embargo, para las mujeres físicamente aptas sin problemas médicos, los riesgos son mucho más bajos de lo que se informó antes.

En general, la tasa de mortalidad materna es más alta en mujeres de 35 años o más. En comparación con las mujeres en sus 20 años, las mujeres de entre 35 y 39 años son 2.5 veces más propensas y las mujeres de 40 años o más tienen 5.3 veces más probabilidades de sufrir mortalidad relacionada con el embarazo (Geller, 2006). Creanga y colaboradores (2015) analizaron las muertes relacionadas con el embarazo en Estados Unidos desde el 2006 hasta el 2010. Aunque las mujeres mayores de 35 años contribuyeron con menos del 15% de todos los nacidos vivos, constituyeron el 27% de las muertes maternas. Para el feto, los riesgos relacionados con la edad materna provienen principalmente de: 1) parto prematuro indicado por complicaciones maternas como hipertensión y diabetes, 2) nacimiento prematuro espontáneo, 3) trastornos del crecimiento fetal relacionados con enfermedad materna crónica o embarazo múltiple, 4) aneuploidía fetal y 5) embarazos resultantes de la tecnología de reproducción asistida.

Tecnologías de reproducción asistida

Recuerde que las mujeres mayores tienen problemas de subfertilidad. Y aunque la incidencia del hermanamiento dicigótico aumenta con la edad materna, la causa más importante del embarazo múltiple en mujeres mayores sigue al uso de la tecnología de reproducción asistida (ART, *assisted reproductive technology*) y la inducción de la ovulación. De hecho, de acuerdo con los CDC, de 30 a 40% de todos los embarazos múltiples en Estados Unidos en el 2012 fueron concebidos con el uso de la terapia antirretroviral (Sunderan, 2015). La morbilidad y la mortalidad de embarazos multifetales se derivan del parto prematuro. Otras morbilidades obstétricas, como placenta previa, desprendimiento de la placenta y preeclampsia, también son riesgos asociados con estas concepciones (Lukes, 2017; Qin, 2016).

Finalmente, se ha acumulado experiencia que vincula a la ART con las tasas mayores de malformación congénita. Davies y colegas (2012) informaron que de los 308 974 nacimientos en Australia del Sur, 8.3% de los neonatos concebidos por ART tenía defectos con-

génitos importantes. En este análisis, después del ajuste de la edad materna y otros factores de riesgo, la inyección intracitoplásmica continuó asociada con un riesgo significativamente elevado de malformaciones, pero la fertilización *in vitro* no lo hizo.

■ Edad paterna

la historia y las experiencias de los padres —paterna y materna— pueden ejercer efectos a través de la información epigenómica no contenida en la secuencia de DNA. Los ejemplos incluyen variaciones en la metilación de espermatozoides y citosina de ovocitos y otros mecanismos (Cedars, 2015; Lane, 2014). Quizás un ejemplo sea el posible vínculo entre el aumento de la edad paterna y las afecciones neuropsiquiátricas complejas (Malaspina, 2015). Finalmente, se incrementa la incidencia de enfermedades genéticas en la descendencia causada por nuevas mutaciones autosómicas dominantes en hombres mayores. Aun así, la incidencia es baja (capítulo 13, p. 265). En consecuencia, el examen ecográfico dirigido realizado sólo para la edad materna o paterna avanzada es controvertido.

HISTORIA SOCIAL

■ Drogas recreativas y fumar

Los riesgos fetales asociados con el alcohol, la marihuana, la cocaína, las anfetaminas y la heroína se analizan en el capítulo 12 (p. 239). El primer paso para prevenir el riesgo fetal relacionado con las drogas es una evaluación honesta del uso por parte del paciente (Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, 2017c). Con este fin, el interrogatorio no debe ser crítico. La detección del consumo de alcohol se puede lograr utilizando varias herramientas validadas. Una es las preguntas TACE bien estudiadas (Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, 2013). Ésta es una serie de cuatro preguntas relacionadas con la *tolerancia* al alcohol, *molestia* por los comentarios sobre su consumo de alcohol, los intentos de *cortar el consumo* y un historial de consumo temprano en la mañana, como estímulo matutino.

En un estudio canadiense de más de 1 000 pacientes posparto, Tough y colaboradores (2006) encontraron que un alto porcentaje de mujeres informó el uso de alcohol concurrente con los intentos de concepción. Específicamente, casi la mitad de los que planean el embarazo informó una media de 2.2 bebidas al día durante la gestación temprana y antes de que reconocieran su embarazo. De paso, Bailey y asociados (2008) encontraron que las tasas de consumo excesivo de alcohol y marihuana por parte de los hombres no se vieron afectadas por el embarazo de su pareja. La frecuencia y el patrón de tales conductas claramente subrayan la oportunidad de consejería preconcepcional.

Actualmente, 20 millones de mujeres en Estados Unidos fuman cigarrillos (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2014). Fumar durante el embarazo se ha asociado sistemáticamente con numerosos resultados perinatales adversos, enumerados en el capítulo 12 (p. 249). Estos riesgos se mitigan en gran medida con el cese antes del embarazo, lo que destaca la importancia de la detección del consumo de tabaco en el periodo preconcepcional y durante la atención prenatal, tal como se describe en el capítulo 9 (p. 161).

■ Exposiciones ambientales

El contacto con sustancias ambientales es ineludible. Por tanto, es una suerte que sólo unos pocos agentes hayan demostrado causar resultados adversos en el embarazo (Windham, 2008). Las exposiciones a enfermedades infecciosas tienen innumerables efectos

nocivos, que se detallan en los capítulos 64 y 65. Asimismo, el contacto con algunos productos químicos puede conllevar importantes riesgos maternos y fetales. Como se discutió en los capítulos 9 y 12 (pp. 170 y 244), el exceso de exposición al metilmercurio o al plomo se asocia con trastornos del neurodesarrollo.

En el pasado, surgieron algunas preocupaciones sobre la exposición diaria común a los *campos electromagnéticos*, como los que emanan los cables de alta tensión, las mantas eléctricas, los hornos de microondas y los teléfonos celulares. Afortunadamente, ninguna evidencia humana o animal relaciona estos y los resultados fetales adversos (Robert, 1999). Los efectos del *choque eléctrico* se discuten en el capítulo 47 (p. 930).

■ Dieta

La *pica* es el ansia y el consumo de hielo, almidón de lavandería, arcilla, tierra u otros artículos no alimenticios. Se debe desalentar debido a su reemplazo inherente de alimentos saludables con productos nutricionalmente vacíos (capítulo 9, p. 174). En algunos casos, puede representar una respuesta fisiológica inusual a la deficiencia de hierro. Muchas *dietas vegetarianas* son deficientes en proteínas, pero se pueden corregir aumentando el consumo de huevo y queso. La *anorexia* y la *bulimia* aumentan los riesgos maternos de deficiencias nutricionales, alteraciones electrolíticas, arritmias cardíacas y patología gastrointestinal (Becker, 1999). Como se discute en el capítulo 61 (p. 1180), las complicaciones relacionadas con el embarazo con estos trastornos incluyen mayores riesgos de bajo peso al nacer, menor circunferencia de la cabeza, microcefalia y recién nacidos pequeños para la edad gestacional (Kouba, 2005).

En contraste con estas morbilidades perinatales, la *obesidad* está relacionada con varias complicaciones maternas. Como se discutió en el capítulo 48 (p. 939), estos incluyen preeclampsia, diabetes gestacional, anomalías laborales, parto por cesárea y complicaciones operatorias (Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, 2015b). La obesidad al parecer también se encuentra asociada con un rango de anomalías fetales estructurales (Stothard, 2009).

■ Ejercicio

Las mujeres embarazadas generalmente pueden continuar ejercitándose durante la gestación (Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, 2017d). Como se discute en el capítulo 9 (p. 170), no hay datos que sugieran que el ejercicio sea dañino durante el embarazo. Una advertencia es que a medida que progresa el embarazo, los problemas de equilibrio y la relajación articular pueden predisponer a la lesión ortopédica. Se aconseja a una mujer que no haga ejercicio hasta el cansancio y debería aumentar la disipación de calor y la reposición de líquidos. Otras medidas incluyen posición supina prolongada, actividades que requieren un buen equilibrio y condiciones climáticas extremas.

■ Violencia de pareja en la intimidad

El embarazo puede agravar los problemas interpersonales y es un momento de alto riesgo para una pareja abusiva. Según el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2012), aproximadamente 324 000 mujeres embarazadas son abusadas cada año. Como se discutirá en el capítulo 47 (p. 925), la violencia en la pareja se ha asociado con un mayor riesgo de varias complicaciones relacionadas con el embarazo, como hipertensión, hemorragia vaginal, hiperémesis, partos prematuros y neonatos con bajo peso al nacer (Silverman, 2006). Debido a que la violencia doméstica puede aumentar durante el embarazo, incluso hasta el punto de un homicidio, el periodo preconcepcional proporciona un momento ideal para el cribado y, si está indicado, la intervención (Cheng,

2010). Como se detalla en el capítulo 9 (p. 162), el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2012) ofrece recomendaciones y recursos para detectar mujeres embarazadas y no embarazadas afectadas por violencia doméstica.

PRUEBAS DE DETECCIÓN

Ciertas pruebas de laboratorio pueden ayudar a evaluar el riesgo y prevenir algunas complicaciones del embarazo. Éstas incluyen exámenes básicos que generalmente se realizan durante la atención

prenatal y se enumeran en el capítulo 9. Pruebas más específicas pueden ayudar a evaluar mujeres con ciertas enfermedades médicas crónicas. Los ejemplos de algunas enfermedades crónicas que idealmente se evaluarían antes de la concepción se destacan en el **cuadro 8-4**. Con varias de éstas, la optimización de la condición materna antes de la concepción mejorará los resultados del embarazo. Cox y colaboradores (1992) revisaron los resultados del embarazo en 1 075 mujeres de alto riesgo que recibieron dicha evaluación e informaron que 240 mujeres con hipertensión, asma o enfermedad renal, tiroidea o cardíaca tuvieron mejores resultados en comparación con los resultados de embarazos previos.

CUADRO 8-4 Temas de consejería preconcepcional seleccionados

Condición	Capítulo de referencia	Recomendaciones para asesoramiento preconcepcional
Exposición ambiental	Cap. 9, p. 170 Cap. 12, p. 244	<i>Metilmercurio</i> : evitar el consumo de tiburón, pez espada, caballa gigante y pez azulejo. No ingerir más de 12 onzas o 2 porciones de atún enlatado y no más de 6 onzas de atún blanco por semana. <i>Plomo</i> : prueba de plomo en sangre si se identifica un factor de riesgo; tratar si está indicado según las recomendaciones
Peso anormal	Cap. 48, p. 936 Cap. 61, p. 1180	Calcular el BMI anual de la figura 48-1, p. 937. $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$: asesor sobre dieta. Prueba de diabetes y síndrome metabólico si está indicado. Considere la pérdida de peso antes de la concepción. $BMI \leq 18.5 \text{ kg/m}^2$: evaluar el trastorno de la alimentación.
Enfermedad cardiovascular	Cap. 49, p. 951 Cap. 12, pp. 241, 247	Asesorar con relación a riesgos cardíacos durante el embarazo; discutir situaciones en las que el embarazo está contraindicado. Optimizar la función cardíaca. Debatar sobre la teratogenicidad del medicamento (warfarina, inhibidor de la ACE, BRA) y, si es posible, cambiar a un agente menos peligroso cuando se planea la concepción. Ofrezca asesoramiento genético a las personas con anomalías cardíacas congénitas (cuadro 49-4, p. 953).
Hipertensión crónica	Cap. 50, p. 976	Asesorar con relación a riesgos específicos durante el embarazo. Evaluar a aquellos con HTN de larga data para hipertrofia ventricular, retinopatía y enfermedad renal. Optimizar el control de la presión arterial. Si los medicamentos son indicados, seleccionar o cambiar a un agente apropiado para el embarazo.
Asma	Cap. 51, p. 988	Asesorar con relación a riesgos de asma durante el embarazo. Optimizar la función pulmonar preconcepcionalmente. Tratar a las mujeres con terapia escalonada farmacológica para el asma crónica.
Trombofilia	Cap. 52, p. 1006	Preguntar por antecedentes personales o familiares de eventos trombóticos o resultados recurrentes de embarazos precarios. Si se encuentra o se sabe de una trombofilia, asesorar y ofrecer un régimen de anticoagulación adecuado.
Enfermedad renal	Cap. 53, p. 1025 Cap. 12, p. 241	Asesorar con relación a riesgos específicos durante el embarazo. Optimizar el control de la presión arterial antes de la concepción. Aconsejar a las mujeres que toman inhibidores de la ACE y ARB sobre la teratogenicidad y la necesidad de cambiar de agente antes del embarazo.
Enfermedad gastrointestinal	Cap. 54, p. 1050 Cap. 12, pp. 242, 244	<i>Enfermedad inflamatoria intestinal</i> : asesorar a las mujeres con relación a los riesgos de subfertilidad y los riesgos de los resultados adversos del embarazo. Discutir la teratogenicidad del metotrexato y los otros inmunomoduladores. Ofrecer anticonceptivos efectivos durante su uso y cambiar de agente, si es posible, antes de la concepción.
Enfermedad hepatobiliar	Cap. 55, p. 1064	<i>Hepatitis B</i> : vacunar a todas las mujeres de alto riesgo antes de la concepción (cuadro 9-7, p. 172). Aconsejar a los portadores crónicos sobre la prevención de la transmisión a los cónyuges y al feto. Tratar si está indicado. <i>Hepatitis C</i> : examinar a las mujeres de alto riesgo. Asesorar a las mujeres con relación a los riesgos de enfermedades y transmisión. Si el tratamiento está indicado, analizar las ramificaciones y la idoneidad del embarazo
Enfermedad hematológica	Cap. 56, p. 1075	<i>Anemia por deficiencia de hierro</i> : suplementos de hierro. <i>Enfermedad de células falciformes</i> : examinar a todas las mujeres negras. Aconsejar a aquellas con rasgos o enfermedades. Examinar al cónyuge si lo desea. <i>Talasemias</i> : mujeres de ascendencia del sudeste asiático o del Mediterráneo.

(continúa)

CUADRO 8-4 Continuación

Condición	Capítulo de referencia	Recomendaciones para asesoramiento preconcepcional
Diabetes	Cap. 57, p. 1104	Optimizar el control glucémico para minimizar la teratogenicidad de la hiperglucemia. Evaluar el daño de los órganos terminales, como la retinopatía, la nefropatía, la hipertensión y otros. Descontinuar los inhibidores de la ACE.
Enfermedad de la tiroides	Cap. 58, p. 1118	Examinar a aquellas con síntomas de enfermedad tiroidea. Asegurar una dieta con suficiente yodo. Tratar el hiper o hipotiroidismo abierto. Asesorar con relación a los riesgos del embarazo.
Enfermedad del tejido conjuntivo	Cap. 59, p. 1120 Cap. 12, p. 241	RA: asesorar con relación al riesgo de quemaduras después del embarazo. Discutir teratogenicidad con metotrexato y leflunomida, así como los posibles efectos de otros inmunomoduladores. Cambiar estos agentes antes de la concepción. Detener los NSAID a las 27 semanas de gestación. SLE: asesorar sobre los riesgos durante el embarazo. Optimizar la enfermedad antes de la concepción. Conversar sobre el micofenolato mofetilo, la ciclofosfamida y su teratogenicidad, así como los posibles efectos de los nuevos inmunomoduladores. Cambiar estos agentes antes de la concepción.
Desórdenes psiquiátricos	Cap. 61, p. 1175	<i>Depresión</i> : detección de síntomas de depresión. Asesorar sobre los riesgos del tratamiento y de las enfermedades no tratadas y el alto riesgo de exacerbación durante el embarazo y el puerperio.
Desorden neurológico	Cap. 60, p. 1159	<i>Trastorno convulsivo</i> : optimizar el control de las convulsiones con la monoterapia si es posible.
Enfermedad dermatológica	Cap. 12, p. 245	Conversar sobre la isotretinoína y el etretinato, su teratogenicidad y anticoncepción eficaz durante su uso; cambiar agentes antes de la concepción.
Cáncer	Cap. 63, p. 1192	Asesorar sobre las opciones de preservación de la fertilidad antes de la terapia del cáncer y sobre la disminución de la fertilidad después de ciertos agentes. Discuta la adecuación del embarazo equilibrada con la necesidad de una terapia contra el cáncer en curso y el pronóstico del estado de la enfermedad.
Enfermedades infecciosas	Cap. 64, p. 1209	<i>Influenza</i> : vacunar a todas las mujeres que estarán embarazadas durante la temporada de gripe. Vacunar a las mujeres de alto riesgo antes de la temporada de gripe. <i>Malaria</i> : aconsejar evitar viajes a áreas endémicas durante la concepción. Si no puede, ofrezca métodos anticonceptivos efectivos durante el viaje o proporcione quimioprofilaxis para quienes planean un embarazo. <i>Virus Zika</i> : ver las restricciones de viaje de los CDC. <i>Rubeola</i> : Detectar la inmunidad a la rubeola. Si no es inmune, vacunar y aconsejar sobre la necesidad de anticoncepción eficaz durante el mes siguiente. <i>Tdap: tétanos, difteria, tos ferina</i> : actualización de la vacunación en todas las mujeres en edad reproductiva. <i>Varicela</i> : preguntar sobre la inmunidad. Si no es inmune, vacunar.
STD	Cap. 65, p. 1235	<i>Gonorrrea, sífilis, infección por clamidia</i> : examinar a las mujeres de alto riesgo y trate según lo indicado. <i>VIH</i> : examinar a las mujeres en situación de riesgo. Asesorar a las mujeres sobre los riesgos durante el embarazo y sobre la transmisión perinatal. Conversar al inicio del tratamiento antes del embarazo para disminuir el riesgo de transmisión. Ofrezca anticonceptivos efectivos a aquellos que no desean la concepción. <i>HPV</i> : proporcionar una prueba de Papanicolaou según las pautas (Cap. 63, p. 1193). Vacunar pacientes candidatas <i>HSV</i> : Proporcionar exámenes serológicos a mujeres asintomáticas con parejas afectadas. Asesorar a las mujeres afectadas sobre los riesgos de transmisión perinatal y sobre las medidas preventivas durante el tercer trimestre y el parto.

ACE (*angiotensin-converting enzyme*): enzima convertidora de angiotensina; ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists): Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos; ARB (*angiotensin receptor blocker*): bloqueador del receptor de angiotensina; BMI (*body mass index*): índice de masa corporal; CDC (Centers for Disease Control and Prevention): Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; VIH (*human immuno deficiency virus*): virus de la inmunodeficiencia humana; HPV (*human papillomavirus*): virus del papiloma humano; HSV (*herpes simplex virus*): virus del herpes simple; HTN (*hypertension*): hipertensión; NSAID (*nonsteroidal antiinflammatory drug*): fármaco antiinflamatorio no esteroideo; AR (*rheumatoid arthritis*): artritis reumatoide; SLE (*systemic lupus erythematosus*): lupus eritematoso sistémico; STD (*sexually transmitted disease*): enfermedad de transmisión sexual. Adaptado con permiso de Jack BW, Atrash H, Coonrod DV, et al. The clinical content of preconception care: an overview and preparation of this supplement, *Am J Obstet Gynecol*. Dic 2008; 199 (6 Supl. 2): S266-S279.

Tomado de Jack BW, Atrash H, Coonrod DV, et al.: The clinical content of preconception care: an overview and preparation of this supplement, *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Dec;199(6 Supl 2):S266-S279.

REFERENCIAS

- Aghajanian P, Gupta M. Helping your epileptic patient. *Contemp OB/GYN* 2015;60:10.
- Aguglia U, Barboni G, Battino D, et al. Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, labor and puerperium. *Epilepsia* 2009; 50:7.
- Amant F, Vandenbroucke T, Verheeecke M, et al. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med* 2015;373(19): 1824.
- American Academy of Pediatrics. Maternal phenylketonuria. *Pediatrics* 2008;122:445.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Intimate partner violence. *Committee Opinion* Nro. 518, 2012.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. At-risk drinking and alcohol dependence: obstetric and gynecologic implications. *Committee Opinion* No. 496, August 2011, Reaffirmed 2013.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Hemoglobinopathies in pregnancy. *Practice Bulletin* Nro. 78, January 2007, Reaffirmed 2015a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Obesity in pregnancy. *Committee Opinion* Nro. 549, January 2013, Reaffirmed 2015b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Pregestational diabetes mellitus. *Practice Bulletin* Nro. 60, March 2005, Reaffirmed 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Reproductive life planning to reduce unintended pregnancy. *Committee Opinion* Nro. 654, February 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for fetal aneuploidy. *Practice Bulletin* Nro. 163, March 2016c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Carrier screening for genetic conditions. *Committee Opinion* Nro. 691, March 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of women with phenylketonuria. *Committee Opinion* Nro. 636, June 2015, Reaffirmed 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Marijuana use during pregnancy and lactation. *Committee Opinion* Nro. 722, July 2015, Reaffirmed 2017c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Physical activity and exercise during pregnancy and postpartum period. *Committee Opinion* Nro. 650, December 2015, Reaffirmed 2017d.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. The importance of preconception care in the continuum of women's health care. *Committee Opinion* Nro. 313, September 2005, Reaffirmed 2017e.
- Bailey JA, Hill KG, Hawkins JD, et al. Men's and women's patterns of substance use around pregnancy. *Birth* 2008;35:1.
- Bech BH, Kjaersgaard MI, Pedersen HS, et al. Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. *BMJ* 2014;349:g5159.
- Becker AE, Grinspoon SK, Klibanski A, et al. Eating disorders. *N Engl J Med* 1999;340:14.
- Brasil P, Pereira JP, Gabaglia CR, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro—preliminary report. *N Engl J Med* 2016; 375(24): 2321.
- Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;163(3):153.
- Camp KM, Paris MA, Acosta PB, et al. Phenylketonuria scientific review conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab* 2014;112(2):87.
- Cao A, Kan YW. The prevention of thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3(2):a011775.
- Cassina M, Dilaghi A, Di Gianantonio E, et al. Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reprod Toxicol* 2013;39:50.
- Cedars MI. Introduction: childhood implications of parental aging. *Fertil Steril* 2015;103(6):1379.
- Centers for Disease Control and Prevention. Women and smoking. 2014. Disponible en: http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/50th-anniversary/pdfs/fs_women_smoking_508.pdf. Consultado en abril 5, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Preconception health and health care. 2015. Disponible en: <http://www.cdc.gov/preconception/index.html>. Consultado en abril 5, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Birth defects. 2016. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/data.html>. Consultado en abril 5, 2016.
- Cheng D, Horon IL. Intimate-partner homicide among pregnant and postpartum women. *Obstet Gynecol* 2010;115(6):1181.
- Cox M, Whittle MJ, Byrne A, et al. Prepregnancy counseling: experience from 1075 cases. *BJOG* 1992;99:873.
- Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 2006–2010. *Obstet Gynecol* 2015;125:5.
- Cunningham FG, Leveno KJ. Childbearing among older women—the message is cautiously optimistic. *N Engl J Med* 1995;333:953.
- Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327:1832.
- D'Angelo D, Williams L, Morrow B, et al. Preconception and interconception health status of women who recently gave birth to a live-born infant—Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), United States, 26 reporting areas, 2004. *MMWR* 2007;56(10):1.
- Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012;366(19):1803.
- de Jong-van den Berg LT, Hernandez-Diaz S, Werler MM, et al. Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:121.
- Forget BG, Bunn HF. Classification of the disorders of hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med* 20133(2):a011684.
- Fried S, Kozar E, Nulman I, et al. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004;27(3):197.
- Geller SE, Cox SM, Callaghan WM, et al. Morbidity and mortality in pregnancy: laying the groundwork for safe motherhood. *Womens Health Issues* 2006;16:176.
- Goldberg BB, Alvarado S, Chavez C, et al. Prevalence of periconceptional folic acid use and perceived barriers to the postgestation continuance of supplemental folic acid: survey results from a Teratogen Information Service. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2006;76:193.
- Guttmacher Institute. State facts about unintended pregnancies. 2015. Disponible en: <https://www.guttmacher.org/fact-sheet/state-facts-about-unintended-pregnancy>. Consultado en abril 5, 2016.
- Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78:1692.
- Jack BW, Atrash H, Coonrod DV, et al. The clinical content of preconception care: an overview and preparation of this supplement. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(6 Suppl 2):S266.
- Jack BW, Campanile C, McQuade W, et al. The negative pregnancy test. An opportunity for preconception care. *Arch Fam Med* 1995;4:340.
- Jeha LE, Morris HH. Optimizing outcomes in pregnant women with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2005;72:928.
- Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010;362(23): 2185.
- Johnson K, Posner SF, Biermann J, et al. Recommendations to improve preconception health and health care—United States. A report of the CDC/ATSDR Preconception Care Work Group and the Select Panel on Preconception Care. *MMWR* 2006;55(6):1.
- Kim C, Ferrara A, McEwen LN, et al. Preconception care in managed care: the translating research into action for diabetes study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:227.
- Kitzmiller JL, Block JM, Brown FH, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31(5):1060.
- Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al. Preconception care of diabetics. *JAMA* 1991;265:731.
- Kjær D, Horvath-Puhó E, Christensen J, et al. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities. A population-based case-control study 2008;115(1):98.
- Korteweg FJ, Bouman K, Erwich JJ, et al. Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths: proposal for diagnostic workup. *Obstet Gynecol* 2008;111(4):865.
- Kouba S, Hällström T, Lindholm C, et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women with eating disorders. *Obstet Gynecol* 2005;105:255.
- Kuliev A, Pakhalchuk T, Verlinsky O, et al. Preimplantation genetic diagnosis for hemoglobinopathies. *Hemoglobin* 2011;35(5–6):547.
- Lane M, Robker RL, Robertson SA, et al. Parenting from before conception. *Science* 2014;345(6198):756.
- Lassi ZS, Imam AM, Dean SV, et al. Preconception care: screening and management of chronic disease and promoting psychological health. *Reprod Health* 2014;26:11.
- Leguizamón G, Igarzabal ML, Reece EA, et al. Periconceptional care of women with diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34:225.

- Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility and with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:270.
- Mailliot F, Cook P, Lilburn M, et al. A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inher Metab Dis* 2007;30:198.
- Malaspina D, Gilman C, Kranz TM: Paternal age and mental health of offspring. *Fertil Steril* 2015;103(6):1392.
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al. Births: final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep* 2012;61(1):1.
- McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, et al. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC study (investigations of pregnancy-associated cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol* 2015;66(8):905.
- Medical Research Council Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet* 1991;338:131.
- Moos MK. Preconceptional health promotion: progress in changing a prevention paradigm. *J Perinat Neonatal Nurs* 2004;18:2.
- Moos MK, Bangdiwala SI, Meibohm AR, et al. The impact of a preconceptional health promotion program on intendedness of pregnancy. *Am J Perinatol* 1996;13:103.
- Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(5):506.
- Niccolai LM, Ethier KA, Kershaw TS, et al. Pregnant adolescents at risk: sexual behaviors and sexually transmitted disease prevalence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:63.
- Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, et al. Interim guidelines for pregnant women during a Zika virus outbreak—United States, 2016. *MMWR* 2016;65(2):30.
- Podymow T, Joseph G. Preconception and pregnancy management of women with diabetic nephropathy on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Clin Nephrol* 2015;83(2):73.
- Qin J, Liu X, Sheng X, et al. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril* 2016;105(1):73.
- Reddy UM, Page GP, Saade GR, et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med* 2012;367(23):2185.
- Reece EA, Homko CJ: Prepregnancy care and the prevention of fetal malformations in the pregnancy complicated by diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:990.
- Robert E. Intrauterine effects of electromagnetic fields (low frequency, mid-frequency RF, and microwave): review of epidemiologic studies. *Teratology* 1999;59:292.
- Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly—Brazil, 2015. *MMWR* 2016;65(3):59.
- Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, et al. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol* 2002;100:925.
- Silverman JG, Decker MR, Reed E, et al. Intimate partner violence victimization prior to and during pregnancy among women residing in 26 U.S. States: associations with maternal and neonatal health. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:140.
- Simpson LL. Preconception considerations. *Semin Perinatol* 2014;38(5):236.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Sciscione A, Berghella V, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) special report: the maternal fetal medicine subspecialists' role within a health care system. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(6):607.
- Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:636.
- Stubblefield PG, Coonrod DV, Reddy UM, et al. The clinical content of preconception care: reproductive history. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(6 Suppl 2):S373.
- Sunderan S, Kissin DM, Crawford SB, et al. Assisted reproduction technology surveillance—United States, 2012. *MMWR* 2015;64:1.
- Temel S, Van Voorst SF, Jack BW, et al. Evidence-based preconceptional lifestyle interventions. *Epidemiol Rev* 2014;36:19.
- Thompson MW, McInnes RR, Huntington FW (eds.). *Genetics in Medicine*, 5a. ed. Philadelphia, Saunders, 1991.
- Tomson J, Battino D. Pregnancy and epilepsy: what should we tell our patients? *J Neurol* 2009;256(6):856.
- Tough S, Tofflemire K, Clarke M, et al. Do women change their drinking behaviors while trying to conceive? An opportunity for preconception counseling. *Clin Med Res* 2006;4:97.
- Tripathi A, Rankin J, Aarvold J, et al. Preconception counseling in women with diabetes: a population-based study in the North of England. *Diabetes Care* 2010;33(3):586.
- U.S. Preventive Services Task Force. Final update summary: folic acid to prevent neural tube defects. 2009. Disponible en: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/folic-acid-to-prevent-neural-tube-defects-preventive-medication>. Consultado en abril 5, 2016.
- Usta IM, Zoorob D, Abu-Musa A, et al. Obstetric outcome of teenage pregnancies compared with adult pregnancies. *Acta Obstet Gynecol* 2008;87:178.
- Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, et al. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia* 2008;49:172.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham J, et al. The outcomes of pregnancy in women with untreated epilepsy. *Seizure* 2015;24:77.
- Van der Zee B, de Wert G, Steegers EA, et al. Ethical aspects of paternal preconception lifestyle modification. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(1):11.
- Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, et al. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(9):2130.
- Vichinsky EP. Clinical manifestations of α -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3(5):a011742.
- Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutics Committee* 2014;16:356.
- Waldenström U, Cnattingius S, Norman M, et al. Advanced maternal age and stillbirth risk in nulliparous and parous women. *Obstet Gynecol* 2015;126(2):355.
- Williams J, Mai CT, Mulinare J, et al. Updated estimates of neural tube defects prevention by mandatory folic acid fortification—United States, 1995-2011. *MMWR* 2015;64(1):1.
- Windham G, Fenster L. Environmental contaminants and pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2008;89:e111.

CAPÍTULO 9

Atención prenatal

EL CUIDADO PRENATAL EN ESTADOS UNIDOS. . . . 157

DIAGNÓSTICO DEL EMBARAZO. 158

EVALUACIÓN PRENATAL INICIAL. 159

VISITAS PRENATALES SUBSIGUIENTES 164

CONSEJERÍA NUTRICIONAL 165

PREOCUPACIONES COMUNES 169

La frontera entre la salud y la enfermedad se marca con menor claridad durante la gestación y, por tanto, se hace necesario mantener a las pacientes embarazadas bajo estricta supervisión, y estar constantemente en alerta por la aparición de síntomas inadecuados.

—J. Whitridge Williams (1903)

Como se enfatiza más arriba por Williams, la atención prenatal es importante. Según la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) un programa integral de parto se define como: “un enfoque coordinado de atención médica, evaluación continua de riesgos y apoyo psicológico que comienza de manera óptima antes de la concepción y se extiende a lo largo del periodo posparto e interconcepcional”.

EL CUIDADO PRENATAL EN ESTADOS UNIDOS

Casi un siglo después de su introducción, la atención prenatal se ha convertido en uno de los servicios de salud más utilizados en Estados Unidos. En el 2001, hubo aproximadamente 50 millones de visitas prenatales. La media fue de 12.3 visitas por embarazo, y muchas mujeres tuvieron 17 o más visitas. Aun así, como se observa en la [figura 9-1](#), del 6 al 7% de las mujeres en este país tienen

cuidado prenatal tardío o no lo tienen. En el 2014, los porcentajes de mujeres blancas, hispanas y afroamericanas no hispanas que recibieron atención prenatal inadecuada o ninguna fueron del 4.3, 7.5 y 9.7, respectivamente (Child Trends, 2015).

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) (2000) analizaron los datos del certificado de nacimiento y descubrieron que la mitad de las mujeres con cuidado prenatal retrasado o que no lo deseaban querían comenzar a recibir atención antes. Las barreras para la atención varían según el grupo social y étnico, la edad y el método de pago. La razón más comúnmente citada fue el reconocimiento tardío del embarazo por parte de la paciente. El segundo obstáculo referido con mayor frecuencia fue la falta de dinero o seguro. El tercero fue la imposibilidad de obtener una cita.

Efectividad del cuidado prenatal

La atención prenatal a principios del 1900 se centró en reducir la tasa extremadamente alta de mortalidad materna. La atención prenatal, sin duda, contribuyó a la disminución dramática en esta tasa de mortalidad de 690 muertes por cada 100 000 nacimientos en 1920 a 50 por cada 100 000 en 1955 (Loudon, 1992). Y, la baja tasa

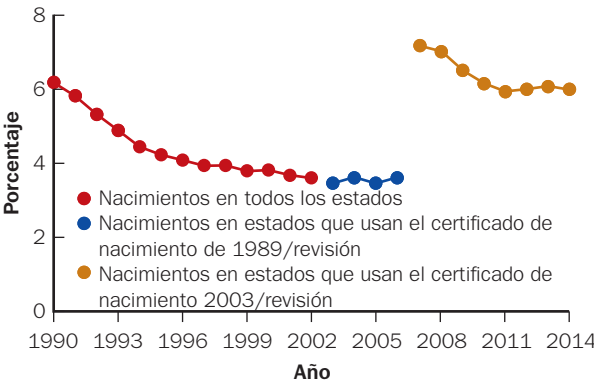


FIGURA 9-1 Porcentaje de nacimientos de madres que recibieron cuidados prenatales tardíos o no —Estados Unidos, 1990—2014. (Datos de Child Trends, 2015.)

de mortalidad materna actual de 10 a 15 por cada 100 000 probablemente esté asociada con la implementación de estos cuidados (Xu, 2010). De hecho, los datos de 1998 a 2005 del Sistema de Vigilancia de Mortalidad en el Embarazo identificaron un riesgo cinco veces mayor de muerte materna en las mujeres que no recibieron atención prenatal (Berg, 2010).

Otros informes también certifican la eficacia del cuidado prenatal. En un estudio de casi 29 millones de nacimientos, el riesgo de parto prematuro, muerte fetal intrauterina, neonatal temprana y tardía e infantil aumentó linealmente con relación a la disminución de la atención prenatal (Partridge, 2012). Del mismo modo, Leveno y asociados (2009) encontraron que una disminución significativa en los partos prematuros en el hospital Parkland se correlacionaba de manera estrecha con un mayor uso de la atención prenatal por parte de mujeres médicamente indigentes. Además, los datos del Centro Nacional de Estadísticas de Salud mostraron que las mujeres con atención prenatal tenían una tasa general de muerte fetal del 2.7 por cada 1 000 comparado con el 14.1 por cada 1 000 mujeres sin esta atención (Vintzileos, 2002).

Al evaluar el formato de la atención, Ickovics y compañeros de trabajo (2016) compararon la atención prenatal individual y la atención prenatal grupal. Esta última proporcionó el seguimiento tradicional del embarazo en un entorno grupal, con especial énfasis en el apoyo, la educación y la participación activa en la atención de la salud. Las mujeres inscritas en la atención prenatal grupal tuvieron resultados de embarazo significativamente mejores. Carter y colegas (2016) citaron resultados similares. También se informa que las clases de educación sobre el parto trajeron mejores resultados en el embarazo (Afshar, 2017). Éstos, en adolescentes, conllevan a riesgos especiales, y se han desarrollado pautas que se enfocan en ese subgrupo (Fleming, 2015). Pocos datos están disponibles para recomendar la práctica de ofrecer incentivos tangibles para mejorar la asistencia de atención prenatal (Till, 2015).

DIAGNÓSTICO DE EMBARAZO

El embarazo por lo general se identifica cuando una mujer presenta síntomas y posiblemente un resultado positivo de la prueba de embarazo en la orina en el hogar. Frecuentemente, estas mujeres reciben pruebas confirmatorias de gonadotropina coriónica humana en la orina o en sangre (hCG, *human chorionic gonadotropin*). Además, se pueden encontrar signos de presunción o hallazgos diagnósticos de embarazo durante el examen. La ecografía se utili-

za a menudo, en especial si el aborto espontáneo o el embarazo ectópico es una preocupación.

Síntomas y signos

La amenorrea en una mujer sana en edad reproductiva, que previamente ha experimentado menstruaciones espontáneas, cíclicas y predecibles es altamente sugestiva de embarazo. Los ciclos menstruales varían apreciablemente en longitud entre las mujeres e incluso en la misma mujer (capítulo 5, p. 81). Por tanto, la amenorrea no es un indicador de embarazo confiable hasta 10 días o más después de que hayan pasado las menstruaciones esperadas. En ocasiones se observa sangrado uterino que imita la menstruación después de la concepción. Durante el primer mes de embarazo, estos episodios son quizás la consecuencia de la implantación del blastocisto. Aun así, el sangrado en el primer trimestre, conlleva a una evaluación rápida por posibles anomalías del embarazo.

De otros síntomas, la percepción materna del movimiento fetal depende de factores como la paridad y el estado nutricional. En general, después de un primer embarazo exitoso, una mujer puede percibir los primeros movimientos fetales entre las 16 y 18 semanas de gestación. Una primigrávida puede no apreciar los movimientos fetales hasta alrededor de 2 semanas después. Aproximadamente a las 20 semanas, dependiendo de la valoración nutricional materna, un examinador puede comenzar a detectar movimientos fetales.

Los cambios en el sistema reproductivo interno, el útero y las mamas se aprecian con más rapidez como primeros signos de embarazo. Éstos se describen en detalle en el capítulo 4 (p. 49).

Pruebas de embarazo

La detección de la hCG en la sangre y la orina materna es la base de los análisis endocrinos del embarazo. El sincitiotrofoblasto produce hCG en cantidades que aumentan exponencialmente durante el primer trimestre posterior a la implantación. La función principal de la hCG es prevenir la involución del cuerpo lúteo, que es el sitio principal de formación de progesterona durante las primeras 6 semanas de embarazo.

Con una prueba precisa, la hormona puede detectarse en la sangre o la orina de la madre entre 8 y 9 días después de la ovulación. El tiempo de duplicación de la concentración de hCG en el suero es de 1.4 a 2 días. Como se muestra en la **figura 9-2**, los niveles de suero varían ampliamente y aumentan desde el día de la implantación. Éstos logran los niveles máximos a los 60 a 70 días.

A partir de entonces, la concentración disminuye lentamente hasta que se alcanza una meseta cerca de las 16 semanas de gestación.

Medición de hCG

Esta hormona es una glicoproteína con alto contenido de carbohidratos. La estructura general de la hCG es un heterodímero compuesto por dos subunidades diferentes, denominadas α y β , que no están unidas covalentemente. La subunidad α es idéntica a las de la hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*), la hormona folículo estimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) y la hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), pero la subunidad β es estructuralmente

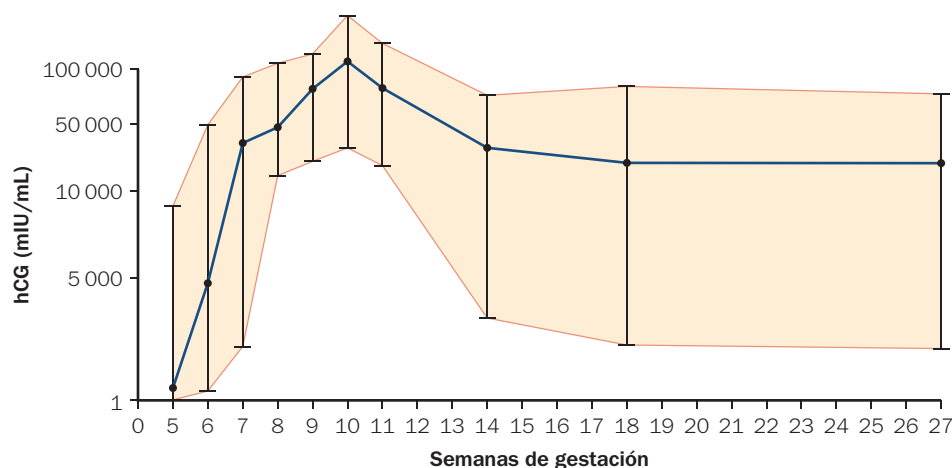


FIGURA 9-2 Concentración media (CI del 95%) de gonadotropina coriónica humana (hCG) en el suero de mujeres durante el embarazo normal.

distinta entre estas. Por tanto, los anticuerpos se desarrollaron con alta especificidad para la subunidad β de hCG. Esta especificidad permite su detección, y numerosos inmunoensayos comerciales están disponibles para medir los niveles de hCG en sangre y en la orina. Aunque cada inmunoensayo detecta una mezcla ligeramente diferente de variantes de hCG, sus subunidades libres o sus metabolitos, todos son apropiados para las pruebas de embarazo (Braunstein, 2014). Dependiendo del ensayo utilizado en el laboratorio, la precisión con la que se determina el límite de detección de hCG en plasma es de 1.0 mIU/mL o incluso menor (Wilcox, 2001).

Los resultados falsos positivos de hCG son raros (Braunstein, 2002). Algunas mujeres tienen factores séricos circulantes que pueden unirse erróneamente con el anticuerpo de prueba dirigido a la hCG en un ensayo dado. Los factores más comunes son los anticuerpos heterófilos. Éstos son producidos por un individuo y se unen a los anticuerpos de prueba derivados del animal utilizado en un inmunoensayo determinado. Por tanto, las mujeres que han trabajado estrechamente con animales tienen más probabilidades de desarrollar estos anticuerpos, y hay técnicas alternativas de laboratorio disponibles (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017a). Los niveles elevados de hCG también pueden reflejar el embarazo molar y sus cánceres asociados (capítulo 20, p. 391). Otras causas raras de ensayos positivos sin embarazo son: 1) inyección de hCG exógena utilizada para perder peso, 2) insuficiencia renal con problemas de eliminación de hCG, 3) hipófisis fisiológica de hCG y 4) tumores productores de hCG que con mayor frecuencia se originan en sitios gastrointestinales como el ovario, la vejiga o el pulmón (Montagnana, 2011).

Pruebas de embarazo en el hogar

Las pruebas de embarazo de venta libre han estado disponibles desde principios de la década de 1970, y se venden millones anualmente en Estados Unidos. Más de 60 de estas pruebas están disponibles en este país (Garnacha, 2015). Desafortunadamente, muchas de ellas no son tan precisas como se anuncia (Johnson, 2015). Por ejemplo, Cole y asociados (2011) encontraron que se requeriría un límite de detección de 12.5 mIU/mL para diagnosticar el 95% de los embarazos en el momento de ausencia de menstruación, pero informaron que sólo una marca tenía este grado de precisión. Otras dos marcas dieron resultados falsos positivos o no válidos. De hecho, con una concentración de hCG de 100 mIU/mL, únicamente el 44% de las marcas mostraron resultados claramente positivos. En consecuencia, sólo alrededor del 15% de los embarazos podrían diagnosticarse en el momento de la falta de menstruación. Algunos fabricantes, incluso con los más nuevos análisis de orina en el hogar, afirman tener una precisión de >99% de las pruebas realizadas el día de la menstruación —y hasta 4 días antes—. Aun así, un análisis cuidadoso sugiere que estos ensayos a menudo no son tan precisos como se publicita (Johnson, 2015).

Reconocimiento ecográfico del embarazo

La ecografía transvaginal ha revolucionado las imágenes del embarazo temprano y se usa comúnmente para establecer con precisión la edad gestacional y confirmar la ubicación del embarazo. Un *saco gestacional* —una pequeña colección de líquido anecoico dentro de la cavidad endometrial— es la primera evidencia ecográfica del embarazo. Se puede ver con ecografía transvaginal a las 4 o 5 semanas de gestación. Sin embargo, también se puede observar una acumulación de líquido dentro de la cavidad endometrial con un embarazo ectópico y se denomina *saco pseudogestacional* o *pseudosaco* (figura 19-4, p. 375). Por tanto, se puede justificar una mayor evaluación si éste es el único hallazgo ecográfico, particularmente en una mujer con dolor o sangrado. Un saco gestacional



FIGURA 9-3 Ecografía transvaginal de un embarazo intrauterino en el primer trimestre. El signo decidual doble se observa alrededor del saco gestacional y está definido por la decidua parietal (asterisco blanco) y la decidua capsular (asterisco amarillo). La flecha señala el saco vitelino, y la longitud de la corona y la grupa del embrión están marcadas con calibradores de medición. (Utilizada con permiso de la Dra. Elysia Moschos.)

normal se implanta excéntricamente en el endometrio, mientras que se observa un pseudosaco en la línea media de la cavidad endometrial. Otros posibles indicadores del embarazo intrauterino temprano son un centro anecoico rodeado por un solo borde ecogénico —el *signo intradecidual*— o dos anillos ecogénicos concéntricos que rodean la bolsa gestacional —el *signo doble decidual* se muestra en la figura 9-3. Si la ecografía arroja resultados equívocos, se aplica el término *embarazo de ubicación desconocida* (PUL, *pregnancy of unknown location*). En estos casos, los niveles séricos de hCG en serie y las ecografías transvaginales pueden ayudar a diferenciar un embarazo intrauterino normal de un embarazo extrauterino o un aborto espontáneo precoz (capítulo 19, p. 373).

Si se observa el *saco vitelino* —un anillo de gran resonancia ecogénica con un centro anecoico— dentro del saco gestacional, se confirma una ubicación intrauterina para el embarazo. El saco vitelino normalmente se puede ver hacia la mitad de la quinta semana. Como se muestra en la figura 9-3, después de 6 semanas, se distingue un embrión como una estructura lineal inmediatamente adyacente al saco vitelino. El movimiento cardíaco por lo general se percibe en este punto. Hasta la edad de gestación de 12 semanas, la longitud de la corona es predictiva de la edad gestacional dentro de 4 días (capítulo 10, p. 183).

EVALUACIÓN PRENATAL INICIAL

La atención prenatal se inicia idealmente temprano. Los principales objetivos son: 1) definir el estado de salud de la madre y el feto, 2) estimar la edad gestacional y 3) iniciar un plan para continuar la atención obstétrica. Los componentes típicos de la visita inicial se resumen en el cuadro 9-1. La atención posterior puede abarcar desde visitas de rutina relativamente infrecuentes hasta la hospitalización inmediata debido a una enfermedad materna o fetal grave.

Registro prenatal

El uso de un registro estandarizado dentro de un sistema de atención de salud perinatal ayuda en gran medida al trabajo de preparar y parto. La estandarización de la documentación permite la con-

CUADRO 9-1 Componentes típicos de la atención prenatal de rutina

	Texto de referencia	Primera visita	Semanas		
			15-20	24-28	29-41
Historia					
Completa	Cap. 9, p. 161	•			
Actualización			•	•	•
Examen físico					
Completo	Cap. 9, p. 163	•			
Presión sanguínea	Cap. 40, p. 711	•	•	•	•
Peso materno	Cap. 9, p. 165	•	•	•	•
Examen pélvico/cervical	Cap. 9, p. 163	•			
Altura del fondo uterino	Cap. 9, p. 164	•	•	•	•
Frecuencia cardíaca fetal/posición fetal	Cap. 9, p. 165	•	•	•	•
Pruebas de laboratorio					
Hematócrito o hemoglobina	Cap. 56, p. 1075	•		•	
Tipo de sangre y factor Rh	Cap. 15, p. 301	•			
Pantalla de anticuerpos	Cap. 15, p. 301	•		A	
Examen de Papanicolaou	Cap. 63, p. 1193	•			
Prueba de tolerancia a la glucosa	Cap. 57, p. 1108			•	
Examen de aneuploidía fetal	Cap. 14, p. 278	B ^a y/o	B		
Examen de defectos del tubo neural	Cap. 14, p. 283		B		
Examen de fibrosis quística	Cap. 14, p. 289	B o	B		
Evaluación de proteínas en la orina	Cap. 4, p. 66	•			
Urocultivo	Cap. 53, p. 1026	•			
Serología de la rubeola	Cap. 64, p. 1215	•			
Serología de sífilis	Cap. 65, p. 1237	•			C
Examen gonocócico	Cap. 65, p. 1239	D			D
Examen de clamidia	Cap. 65, p. 1240	•			C
Serología hepatitis B	Cap. 55, p. 1064	•			D
Serología VIH	Cap. 65, p. 1247	B			D
Cultivo del estreptococo grupo B	Cap. 64, p. 1220				E
Examen de tuberculosis	Cap. 51, p. 996				

^a El examen de aneuploidía en el primer trimestre se puede sugerir entre las 11 y 14 semanas.

A Realizar a las 28 semanas, si se indica.

B Prueba debe ser sugerida.

C Las mujeres de alto riesgo deben volver a someterse a prueba al comienzo del tercer trimestre.

D Las mujeres de alto riesgo deben ser evaluadas en la primera visita prenatal y nuevamente en el tercer trimestre.

E El cultivo rectovaginal se debe obtener entre las 35 y 37 semanas.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

tinuidad de la comunicación y la atención entre los proveedores y permite evaluar medidas objetivas sobre la calidad de la atención a lo largo del tiempo y en diferentes entornos clínicos (Gregory, 2006). La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) brindan un prototipo en sus *Pautas para el cuidado prenatal*, 8a. edición.

Definiciones

Varias definiciones son pertinentes para el establecimiento de un registro prenatal.

1. *Nuligrávida*: una mujer que actualmente no está embarazada y nunca ha estado embarazada.
2. *Grávida*: una mujer que en la actualidad está embarazada o que ha estado en el pasado, independientemente del resultado del embarazo. Con el establecimiento del primer embarazo, se convierte en una *primigrávida* y, con sucesivos embarazos, una *multigrávida*.
3. *Nulípara*: una mujer que nunca ha completado un embarazo más allá de las 20 semanas de gestación. Es posible que no haya estado embarazada o que haya tenido un aborto(s) espontáneo o electivo o un embarazo ectópico.

4. **Primípara:** una mujer que ha parido sólo una vez ya sea uno o varios fetos nacidos vivos o muertos con una duración estimada de 20 semanas o más. En el pasado, se usaba un umbral de 500 g de peso al nacer para definir la paridad. Este umbral ahora es controvertido porque muchos estados todavía usan este peso para diferenciar un feto muerto de un aborto (capítulo 1, p. 3). Sin embargo, la supervivencia de recién nacidos con peso al nacer de <500 g ya no es poco frecuente.
5. **Múltipara:** una mujer que ha completado dos o más embarazos hasta las 20 semanas de gestación o más. La paridad está determinada por el número de embarazos que alcanzan las 20 semanas. No lo es aumentado a un número mayor si se da a luz más de un feto en un embarazo determinado. Además, la muerte fetal no disminuye este número. En algunos lugares, la historia obstétrica se resume mediante una serie de dígitos conectados por guiones. Éstos se refieren a la cantidad de recién nacidos a término, bebés prematuros, abortos menores de 20 semanas y niños actualmente vivos. Por ejemplo, una mujer que es para 2-1-0-3 ha tenido dos partos a término, un parto prematuro, no tiene abortos, y tiene tres hijos vivos. Debido a que no son convencionales, es útil especificar el resultado de cualquier embarazo que no termine normalmente.

Duración normal del embarazo

La duración normal del embarazo calculada a partir del primer día del último periodo menstrual corriente es muy cercana a 280 días o 40 semanas. En un estudio de 427 581 embarazos únicos del Registro de Nacimientos Sueco, Bergsjö y colaboradores (1990) encontraron que la duración media del embarazo fue de 281 días con una desviación estándar de 13 días. Sin embargo, la duración del ciclo menstrual varía entre las mujeres y hace que muchos de estos cálculos sean inexactos. Esto, combinado con el uso frecuente de la ecografía del primer trimestre, ha cambiado el método para determinar una edad gestacional precisa (Duryea, 2015).

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017e), el Instituto Americano de Ultrasonido en Medicina y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal han concluido que el ultrasonido del primer trimestre es el método más preciso para establecer o reafirmar la edad gestacional. Para los embarazos concebidos con tecnología de reproducción asistida, la edad del embrión o la fecha de transferencia se utilizan para asignar la edad gestacional. Si está disponible, las edades gestacionales calculadas a partir del último periodo menstrual y desde el primer trimestre se compara la ecografía y se registra esta fecha estimada de parto. Esto se discute con más detalle en el capítulo 7 (p. 124) y en el cuadro 10-1 (p. 183).

Se puede hacer una estimación rápida de la fecha de vencimiento del embarazo basada en los datos menstruales de la siguiente manera: agregue 7 días al primer día del último periodo y reste 3 meses. Por ejemplo, si el primer día de la última menstruación fue el 5 de octubre, la fecha correspondiente es 10-05 menos 3 (meses) más 7 (días) = 7 - 12, o el 12 de julio del año siguiente. Este cálculo es la *regla de Naegele* (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017e).

Trimestres

Se ha vuelto habitual dividir el embarazo en tres épocas o trimestres iguales de alrededor de 3 meses calendario. Históricamente, el primer trimestre se extiende hasta completar 14 semanas, el segundo hasta las 28, y el tercero incluye las semanas 29 a 42 del embarazo. Por tanto, hay tres periodos de 14 semanas cada uno. Ciertos problemas obstétricos importantes tienden a agruparse en cada uno de estos periodos. Por ejemplo, la mayoría de los

abortos espontáneos tienen lugar durante el primer trimestre, mientras que la mayoría de las mujeres con trastornos hipertensivos debido al embarazo se diagnostican durante el tercer trimestre.

En la obstetricia moderna, el uso clínico de los trimestres para describir un embarazo específico es impreciso. Por ejemplo, es inadecuado en casos de hemorragia uterina categorizar el problema temporalmente como "hemorragia en el tercer trimestre". El manejo apropiado para la madre y su feto variará notablemente en dependencia si el sangrado comienza temprano o tarde en el tercer trimestre (capítulo 41, p. 757). Debido a que el conocimiento preciso de la edad fetal es imprescindible para el manejo obstétrico ideal, la unidad clínicamente apropiada es *semanas de gestación completada*. Y más recientemente, los médicos designan la edad gestacional usando semanas y días completos, por ejemplo, 33^{4/7} semanas o 33 + 4, durante 33 semanas completas y 4 días.

Estado de salud anterior y actual

Como en cualquier otro lugar de la medicina, la recolección de datos comienza con consultas sobre trastornos médicos o quirúrgicos. Además, la información detallada sobre embarazos previos es esencial ya que muchas de las complicaciones obstétricas tienden a reaparecer en embarazos posteriores. *Las historias menstruales y anticonceptivas* también son importantes. La edad gestacional o menstrual es el número de semanas desde el inicio del último periodo menstrual en mujeres con trastornos en ciclos menstruales que duran de 28 a 30 días. Para aquellas con menstruación irregular, la ecografía al inicio del embarazo aclarará la edad gestacional. Por último, algunos métodos anticonceptivos favorecen la implantación ectópica después del fracaso del método (capítulo 38, pp. 683 y 689).

Evaluación psicosocial. La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) definen los problemas psicosociales como factores no biomédicos que afectan el bienestar mental y físico. Las mujeres deben ser evaluadas independientemente de su condición social, nivel de educación, raza o etnia. Tal evaluación debe buscar barreras para la atención, obstáculos de comunicación, estado nutricional, vivienda inestable, deseo del embarazo, preocupaciones de seguridad que incluyen violencia íntima de pareja, depresión, estrés y uso de sustancias como el tabaco, alcohol y drogas ilícitas. Este examen se realiza de manera regular, al menos una vez por trimestre, para identificar problemas importantes y reducir los resultados adversos del embarazo. Coker y sus colegas (2012) compararon los resultados del embarazo en mujeres antes y después de la implementación de un programa de exámenes psicosocial universal y descubrió que las mujeres sometidas al mismo tenían menos probabilidades de tener neonatos prematuros o con bajo peso al nacer, así como otros resultados adversos. Los escenarios específicos de la depresión se presentan en el capítulo 61 (p. 1174).

Fumar cigarrillos. Los datos sobre esta práctica se han incluido en el certificado de nacimiento desde 1989. El número de mujeres embarazadas que fuman continúa disminuyendo. Del 2000 al 2010, las prevalencias fueron de 12 a 13% (Tong, 2013). Con base en el Sistema de Monitoreo de la Evaluación del Riesgo de Embarazo, estas mujeres eran más jóvenes, tenían menos educación y eran tanto nativas de Alaska como indias americanas (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2013a).

Numerosos resultados adversos se han relacionado con el tabaquismo durante el embarazo (Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, 2000). Los posibles efectos teratogénicos se revisan en el capítulo 12 (p. 249). Entre éstos se destacan las tasas más altas de abortos espontáneos, muerte fetal,

CUADRO 9-2 Cinco acciones para abandonar el hábito de fumar

Preguntar sobre hábitos de fumar en la primera y subsiguientes visitas prenatales.

Aconsejar con argumentos claros y contundentes sobre los riesgos de continuar fumando para la mujer, el feto y el recién nacido.

Evaluar la disposición del paciente para abandonar el hábito de fumar.

Ayudar con materiales relacionados con el tema de dejar de fumar, del embarazo y de autoayuda. Ofrecer una referencia directa a la línea de ayuda del fumador (1-800-QUIT NOW) para proporcionar asesoramiento y apoyo continuo.

Disponer seguimiento al progreso de la abstinencia de fumar en visitas posteriores.

Adaptado de Fiore, 2008.

bajo peso al nacer y partos prematuros (Man, 2006; Tong, 2013). También existe un doble riesgo de placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera y ruptura prematura de la membrana en comparación con las no fumadoras. Por tanto, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos Americano recomienda que los médicos ofrezcan asesoramiento y opciones de intervención efectiva a las mujeres embarazadas que fuman en la primera visita prenatal y posteriormente (Siu, 2015). A pesar de que los beneficios son mayores si el hábito de fumar cesa al principio del embarazo o, preferiblemente, de forma preconcepcional, dejarlo en cualquier etapa del embarazo puede mejorar los resultados perinatales (Fiore, 2008).

Las intervenciones psicosociales de persona a persona son significativamente más exitosas para lograr la abstinencia del hábito de fumar en el embarazo que lo que simplemente se aconseja a la mujer (Fiore, 2008). Un ejemplo es una breve sesión de asesoramiento que cubre las cinco “acciones” para dejar de fumar (cuadro 9-2). Este enfoque se puede lograr en 15 minutos o menos y es efectivo cuando lo inician los proveedores de atención médica (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017i).

Las intervenciones conductuales y productos de reemplazo de nicotina tienen éxito en la reducción de las tasas de tabaquismo (Patnode, 2015). Dicho esto, el reemplazo de la nicotina no se ha evaluado suficientemente para determinar su efectividad y seguridad en el embarazo. Los ensayos que valoraron dicha terapia arrojaron evidencia contradictoria (Coleman, 2015; Pollak, 2007; Spindel, 2016). Dos ensayos aleatorizados recientes también produjeron resultados no concluyentes. En el ensayo de Fumar y Nicotina en el Embarazo (SNAP, *Smoking and Nicotine in Pregnancy*), Cooper y asociados (2014) informaron un cese temporal del tabaquismo que puede haber estado asociado con un mejor desarrollo infantil. En el estudio del parche de nicotina en el embarazo (SNIPP, *Study of Nicotine Patch in Pregnancy*), Berlin y colegas (2014) no encontraron diferencias en las tasas de abandono del hábito de fumar o el peso al nacer.

Debido a la limitada evidencia disponible para respaldar la farmacoterapia para dejar de fumar en el embarazo, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017i) recomendó que, si se usa la terapia de reemplazo de nicotina, se debe hacer bajo supervisión y después de una cuidadosa consideración de los riesgos de fumar *versus* reemplazo de nicotina.

Alcohol. El alcohol etílico o etanol es un teratógeno potente que causa un síndrome fetal caracterizado por restricción del crecimiento, anomalías faciales y disfunción del sistema nervioso central. Como se discute en el capítulo 12 (p. 239), las mujeres embarazadas o que están considerando quedarse embarazadas deben abstenerse de usar cualquier bebida alcohólica. El CDC analizó los datos del Sistema de Vigilancia del Factor de Riesgo Conductual del 2011 al 2013 y estimó que el 10% de las mujeres embarazadas consumieron

alcohol. Se estima que 3.3 millones de mujeres están en riesgo de dicha exposición (Green, 2016). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b), en colaboración con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, The Centers for Disease Control and Prevention), ha desarrollado el *Programa de Prevención del Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal* (FASD, *Fetal Alcohol Spectrum Disorders*), que proporciona recursos para los proveedores y está disponible en: <http://www.acog.org/alcohol>.

Drogas ilícitas. Se estima que 10% de los fetos están expuestos a una o más drogas ilícitas. Los agentes pueden incluir heroína y otros opiáceos, cocaína, anfetaminas, barbitúricos y marihuana (Academia Americana de Pediatría, 2017, Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2015a, 2017d). Como se discute en el capítulo 12 (p. 247), el uso crónico de la mayoría de estos en grandes cantidades es dañino para el feto (Metz, 2015). Las secuelas, bien documentadas, incluyen restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y suspensión del uso de drogas poco después del nacimiento. Los efectos adversos de la marihuana son menos convincentes. Las mujeres que usan estos medicamentos con frecuencia no buscan atención prenatal, que en sí misma está asociada con riesgos para los recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer (El-Mohandes, 2003; Eriksen, 2016).

Para las mujeres que abusan de la heroína, el mantenimiento con metadona puede iniciarse dentro de un programa de tratamiento con la misma, registrado para reducir las complicaciones del uso ilícito de opiáceos y la abstinencia de narcóticos, alentar la atención prenatal y evitar los riesgos del cultivo de drogas (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017f). Los programas disponibles se pueden encontrar a través del tratamiento localizador de la Administración de Servicios de Abuso de Sustancias y Salud Mental en www.samhsa.gov. Las dosis de metadona por lo regular se inician entre 10 y 30 mg diarios y se valoran según sea necesario. En algunas mujeres, la reducción cuidadosa de la metadona puede ser una opción adecuada (Stewart, 2013). Aunque se usa con menos frecuencia, la buprenorfina sola o en combinación con la naloxona también se sugiere y es administrada por médicos con credenciales específicas.

La violencia de pareja. Este término se refiere a un patrón de asalto y comportamiento coercitivo que puede incluir lesiones físicas, abuso psicológico, agresión sexual, aislamiento progresivo, acoso, privación, intimidación y coacción reproductiva (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2012). Tal violencia ha sido reconocida como un problema importante de la salud pública. Desafortunadamente, la mayoría de las mujeres maltratadas continúa siendo víctima durante el embarazo. Con la posible excepción de la preeclampsia, la violencia doméstica es más frecuente que cualquier trastorno médico importante detectable a

través de un examen prenatal de rutina (Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017). La prevalencia durante el embarazo se estima entre 4 y 8%. La violencia de pareja se asocia con un mayor riesgo de resultados perinatales adversos que incluyen parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino y muerte perinatal (capítulo 47, p. 925).

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2012) ha proporcionado métodos para la detección de la violencia doméstica y recomienda su uso en la primera visita prenatal, luego, otra vez, al menos una vez por trimestre, y nuevamente en la visita posparto. Dicha evaluación debe realizarse en privado y lejos de familiares y amigos. Las evaluaciones autoadministradas o informatizadas por la paciente parecen ser tan efectivas para la divulgación como las entrevistas dirigidas por médicos (Ahmad, 2009; Chen, 2007). Los clínicos deben estar familiarizados con las leyes estatales que pueden requerir la denuncia de violencia íntima de pareja. La coordinación con los servicios sociales puede ser invaluable en estos casos. La Línea Nacional de Violencia Doméstica (1-800-799-SAFE [7233]) es un servicio telefónico de referencia sin fines de lucro que brinda servicios individualizados de información sobre ubicaciones de refugios específicos de la ciudad, recursos de asesoramiento y abogacía legal.

■ Evaluación clínica

Un examen físico general, cuidadoso, se debe completar en el encuentro prenatal inicial. El examen pélvico es realizado como parte de esta evaluación. El cuello uterino se visualiza empleando un espéculo lubricado con agua tibia o gel lubricante a base de agua. La hiperemia pasiva roja-azulada del cuello uterino es característica, pero no por sí misma diagnóstica, del embarazo. Las glándulas cervicales dilatadas y ocluidas que sobresalen debajo de la mucosa ectocervical —*quistes de nabot*— pueden ser prominentes. El cuello uterino normalmente no está dilatado, excepto en el orificio externo. Identificar anomalías citológicas, una prueba de Papanicolaou se realiza de acuerdo con las pautas actuales señaladas en el capítulo 63 (p. 1193). Especímenes para la identificación de *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* se obtienen también cuando están indicados.

El examen bimanual se completa mediante palpación, prestando especial atención a la consistencia, la longitud y la dilatación del cuello uterino; al tamaño uterino y anexial; a la constitución ósea de la pelvis, y a cualquier anomalía vaginal o perineal. Luego en el embarazo, a menudo también se puede determinar la presentación fetal. Las lesiones del cuello uterino, la vagina o la vulva también se evalúan si es necesario por colposcopia, biopsia, cultivo o examen de campo-oscuro. Se visualiza la región perianal y se realiza un examen rectal digital según lo requerido si hay quejas de dolor rectal, sangrado o masa.

Evaluación de edad gestacional

El conocimiento preciso de la edad gestacional es uno de los aspectos más importantes de la atención prenatal debido a que pueden desarrollarse varias complicaciones durante el embarazo de las cuales dependerá el tratamiento óptimo en la edad fetal. Como se discutió con anterioridad y en el capítulo 7 (p. 124), la evaluación ecográfica del primer trimestre se correlaciona mejor con la historia menstrual. Dicho esto, la edad gestacional también se puede estimar con considerable precisión mediante el examen clínico del tamaño uterino, cuidadosamente realizado, que se combina con el conocimiento de la última menstruación. El tamaño uterino, aproximadamente similar a una pequeña naranja, se correlaciona con una gestación de 6 semanas; una naranja grande, con una embara-

zo de 8 semanas y una toronja, con uno de 12 semanas (Margulies, 2001).

■ Pruebas de laboratorio

Pruebas de rutina recomendadas en el primer encuentro prenatal se enumeran en el cuadro 9-1. Los análisis de sangre iniciales incluyen un conteo sanguíneo completo, la determinación del tipo de sangre con estado Rh, y una prueba de anticuerpos. El Instituto de Medicina recomienda pruebas universales del virus de inmunodeficiencia humana (HIV, *human immunodeficiency virus*), con notificación a la paciente y derecho de rechazo, como parte rutinaria de la atención prenatal. El CDC (Branson, 2006) y la Academia de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016f, 2017) continúan apoyando esta práctica. Si una mujer rechaza la prueba, esto se asienta en el registro prenatal. Todas las mujeres embarazadas también son examinadas para detectar la infección por el virus de la hepatitis B, la sífilis y la inmunidad contra la rubeola en la visita inicial. Murray y colaboradores (2002), sobre la base de su investigación prospectiva de 1 000 mujeres, concluyeron que, en ausencia de hipertensión, el análisis de orina de rutina más allá de la primera visita prenatal no fue necesario. Se recomienda un cultivo de orina para la mayoría porque tratar la bacteriuria reduce significativamente la probabilidad de desarrollar infecciones sintomáticas del tracto urinario en el embarazo (capítulo 53, p. 1026).

Infecciones cervicales

La *Chlamydia trachomatis* se aísla del cuello uterino en 2 a 13% de las mujeres embarazadas. La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) recomiendan que todas las mujeres sean evaluadas para clamidia durante la primera visita prenatal, con pruebas adicionales en el tercer trimestre para aquellas en mayor riesgo. Los factores de riesgo incluyen a solteras, los cambios recientes de pareja sexual o concurrencia de parejas múltiples, menores de 25 años, residentes en el centro de la ciudad, aquellas con historial o presencia de otras enfermedades de transmisión sexual, y poco o sin cuidado prenatal. Para aquellas que dieron positivo, el tratamiento descrito en el capítulo 65 (p. 1240) es seguido de una segunda prueba —una *prueba de curación*— de 3 a 4 semanas después de la finalización del tratamiento.

La *Neisseria gonorrhoeae* causa típicamente una infección del sistema genital interno en el embarazo. También puede causar artritis séptica (Bleich, 2012). Los factores de riesgo de la gonorrea son similares a los de la infección por clamidia. La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) recomiendan que las mujeres embarazadas con factores de riesgo o las que viven en un área con alta prevalencia de *N. gonorrhoeae* sean evaluadas en la visita prenatal inicial y nuevamente en el tercer trimestre. El tratamiento se determina por gonorrea y simultáneamente por posible infección por clamidia coexistente (capítulo 65, p. 1240). La prueba de la cura también se recomienda después del tratamiento.

■ Evaluación del riesgo de embarazo

Muchos factores pueden afectar adversamente el bienestar materno y fetal. Algunos son evidentes en la concepción, pero muchos se vuelven aparentes durante el transcurso del embarazo. La designación de “embarazo de alto riesgo” es demasiado inespecífica para una mujer en particular y probablemente es mejor evitarlo si se le puede asignar un diagnóstico más específico. Algunos factores de riesgo comunes para los cuales la consulta es recomendada

CUADRO 9-3 Condiciones para las cuales la consulta de medicina materno-fetal puede ser beneficiosa**Historia y condiciones médicas**

Problemas cardíacos. Trastornos de moderados a graves
 Diabetes mellitus con evidencia de daño en órganos terminales o hiperglucemia no controlada
 Historial familiar o personal de anomalías genéticas
 Hemoglobinopatía
 Hipertensión crónica si no se controla o se asocia con problemas renales o cardíacos
 Insuficiencia renal si se asocia con proteinuria significativa (≥ 500 mg/24 horas), creatinina en suero ≥ 1.5 mg/dL o hipertensión
 Enfermedad pulmonar si es severa restrictiva u obstructiva, incluyendo el asma grave
 Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
 Embolia pulmonar previa o trombosis venosa profunda
 Enfermedad sistémica grave, incluidas las enfermedades autoinmunes
 Cirugía bariátrica
 Epilepsia si está mal controlada o requiere más de un anticonvulsivo
 Cáncer, especialmente si el tratamiento está indicado en el embarazo

Historia y condiciones obstétricas

CDE (Rh) u otra aloimmunización de grupos sanguíneos (excepto ABO, Lewis)
 Anormalidad estructural o cromosómica fetal previa o actual
 Deseo o necesidad de diagnóstico prenatal o terapia fetal
 Exposición periconcepcional a teratógenos conocidos
 Infección o exposición a organismos que causan infección congénita
 Gestación multifetal de orden superior
 Trastornos graves del volumen de líquido amniótico

por la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) se muestran en el **cuadro 9-3**. Algunas condiciones pueden requerir la participación de un especialista en medicina materno-fetal, genetista, pediatra, anestesiólogo u otro especialista médico en la evaluación, asesoramiento y cuidado de la mujer y su feto.

VISITAS PRENATALES SUBSIGUIENTES

Éstas están tradicionalmente programadas en intervalos de 4 hasta las 28 semanas, luego cada 2 semanas hasta las 36, y semanalmente a partir de entonces. Mujeres con embarazos complicados—por ejemplo, con gemelos o diabetes— a menudo requieren visitas repetidas con intervalos de 1 a 2 semanas (Luke, 2003; Power, 2013). En 1986, el Departamento de Salud y Servicios Humanos convocó a un panel de expertos para revisar el contenido de la atención prenatal. Este informe fue subsecuentemente revaluado y modificado en el 2005 (Gregory, 2006). El panel recomendó, entre otras cosas, la evaluación del riesgo, temprano y continuado, específico de la paciente. También respaldó la flexibilidad en el espaciamiento de la visita clínica; la promoción de la salud y la educación, incluida la atención preconcepcional; las intervenciones médicas y psicosociales; la documentación estandarizada, y en los objetivos del cuidado prenatal ampliado, incluir la salud familiar hasta 1 año después del nacimiento.

La Organización Mundial de la Salud realizó un ensayo aleatorizado multicéntrico con casi 25 000 mujeres donde comparó la atención prenatal de rutina con un modelo experimental diseñado para minimizar las visitas (Villar, 2001). En el nuevo modelo, las mujeres eran vistas una vez en el primer trimestre y revisadas para detectar ciertos riesgos. Aquellas sin complicaciones anticipadas—80% de las examinadas— se volvieron a ver a las 26, 32 y 38 sema-

nas. Comparado con el cuidado prenatal de rutina, que requirió una media de ocho visitas, el nuevo modelo requirió una media de sólo cinco. No se atribuyeron desventajas al régimen con menos visitas, y estos hallazgos fueron consistentes con otros ensayos aleatorizados (Clement, 1999; McDuffie, 1996).

Vigilancia prenatal

En cada visita de regreso, se evalúa el bienestar de la madre y el feto (véase cuadro 9-1). La frecuencia cardíaca fetal, el crecimiento y actividad y el volumen de líquido amniótico son valorados. Se examinan la presión arterial y el peso materno y su grado de cambio. Síntomas como dolor de cabeza, visión alterada, dolor abdominal, náuseas y vómitos, sangrado, pérdida de líquido vaginal y disuria son buscados. Después de las 20 semanas de gestación, el examen uterino mide el tamaño desde la sínfisis hasta el fondo. Al final del embarazo, el examen vaginal a menudo proporciona información valiosa que incluye la confirmación de la parte de presentación y su estación, estimación clínica de la capacidad y configuración pélvica, adecuación del volumen del líquido amniótico y consistencia cervical, contracciones y dilatación (capítulo 22, p. 435).

Altura uterina

Entre las 20 y 34 semanas de gestación, la altura uterina medida en centímetros se correlaciona estrechamente con la edad gestacional en semanas (Jimenez, 1983). Esta medida es utilizada para controlar el crecimiento fetal y el volumen de líquido amniótico. Ésta es medida a lo largo de la pared abdominal desde la parte superior de la sínfisis del pubis hasta la superior del fondo. Es importante destacar que la vejiga debe vaciarse antes de la medición del fondo uterino (Worthen, 1980). La obesidad o presencia de masas uterinas como leiomiomas también puede limitar la precisión de la altura del fondo uterino. Por otra parte, utilizando sólo la altura ute-

rina, la restricción del crecimiento fetal puede no ser diagnosticada hasta en un tercio de los casos (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2015b; Haragan, 2015).

Sonidos del corazón fetal

Los instrumentos que incorporan el ultrasonido Doppler a menudo se usan para detectar con facilidad la acción del corazón fetal, y en ausencia de obesidad materna, los sonidos cardíacos son casi siempre detectables en las 10 semanas con tales instrumentos (capítulo 10, p. 213). La frecuencia cardíaca fetal oscila entre 110 y 160 latidos por minuto, y por lo general se escucha como un sonido doble, utilizando un estetoscopio estándar no amplificado; el corazón del feto es audible a las 20 semanas en el 80% de las mujeres, y hacia las 22 semanas se espera que los sonidos del corazón se escuchen totalmente (Herbert, 1987). Debido a que el feto se mueve libremente en el líquido amniótico, el sitio en el que se escuchan mejor los sonidos del corazón del feto en el abdomen materno puede variar.

Además, con la auscultación ultrasónica, uno puede escuchar el *soufflé fúrico*, que es un sonido agudo y silbante que es sincrónico con el pulso fetal. Éste es causado por la avalancha de sangre a través de las arterias umbilicales y puede que no se escuche de manera consistente. Por el contrario, el *soufflé uterino* es un sonido suave que sopla sincrónico con el pulso materno. Se produce por el paso de la sangre a través de los vasos uterinos dilatados y se escucha con mayor claridad cerca de la porción inferior del útero.

Ecografía

La ecografía proporciona información invaluable con respecto a la anatomía fetal, crecimiento y bienestar, y la mayoría de las mujeres en Estados Unidos tiene al menos un examen ecográfico prenatal durante el embarazo (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2016h). Las tendencias continuas sugieren que el número de estos exámenes realizados por embarazo está incrementando. Siddique y asociados (2009) informaron que el número promedio aumentó de un 1.5 en 1995 a un 2.7 en 1997 a casi 10 años después. Esta tendencia se notó tanto en embarazos de alto como de bajo riesgo. La utilidad clínica real de este aumento no ha demostrado el uso durante el embarazo, y no está claro que la relación costo-beneficio esté justificada (Autoridad de Cuidados de Salud del Estado de Washington, 2010). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016h) ha concluido que la ecografía debe realizarse sólo cuando hay una indicación médica válida y en la configuración de exposición al ultrasonido más baja posible. El colegio afirma además que un médico no está obligado a realizar ecografía sin una indicación específica en una paciente de bajo riesgo, pero si solicita un examen ecográfico, es razonable que cumpla con su pedido.

■ Pruebas de laboratorio posteriores

Si los resultados iniciales fueron normales, la mayoría de las pruebas no necesitan repetirse. La determinación del hematócrito o hemoglobina, junto con la serología para la sífilis si es frecuente en la población, se repite de las 28 a las 32 semanas (Hollier, 2003; Kiss, 2004). Para mujeres en alto riesgo de adquirir el VIH durante el embarazo, se recomienda repetir la prueba en el tercer trimestre, preferiblemente antes de las 36 semanas (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2016f). Del mismo modo, las mujeres que participan en comportamientos que las colocan en situaciones de alto riesgo de infección por el virus de la hepatitis B se vuelven a analizar en el momento de la hospitalización para el parto. Las mujeres que son D (Rh) negativas y no son suscepti-

bles deben someterse a un examen de análisis de anticuerpos que se repite entre las 28 y 29 semanas, y se administra la inmunoglobulina anti-D si permanecen sin sensibilizar (capítulo 15, p. 305).

Infección estreptocócica del grupo B

El CDC (2010b) recomienda que los cultivos de estreptococos (GBS) del grupo B se obtienen vaginal y rectalmente en todas las mujeres entre las 35 y 37 semanas de gestación, y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016g) ha respaldado esta recomendación. La profilaxis antimicrobiana intraparto se proporciona a aquellas cuyos resultados de cultivo son positivos. Mujeres con bacteriuria GBS o un bebé anterior con enfermedad invasiva se le da una profilaxis empírica intraparto. Los ensayos de investigación para probar una vacuna están en progreso (Donders, 2016; Schrag, 2016). Estas infecciones se describen con más detalle en el capítulo 64 (p. 1220).

Diabetes gestacional

Todas las mujeres embarazadas son examinadas para detectar diabetes mellitus gestacional, ya sea por antecedentes, factores clínicos o pruebas de laboratorio de rutina. Aunque las pruebas de laboratorio de gestación realizadas entre las 24 y 28 semanas es el estudio más preciso, puede haber mujeres embarazadas con bajo riesgo que tienen menos probabilidades de beneficiarse de las pruebas (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017c). La diabetes gestacional se analiza en el capítulo 57 (p. 1107).

Defecto del tubo neural y pesquiasaje genético

El examen sérico de los defectos del tubo neural se realiza a las 15 o 20 semanas. La detección de aneuploidía fetal se puede realizar entre las 11 y las 14 semanas de gestación y/o entre las 15 o 20 semanas, dependiendo del protocolo seleccionado (Rink, 2016). Además, las detecciones de ciertas anomalías genéticas se encuentran en las mujeres con mayor riesgo basado en antecedentes familiares, étnicos o raciales, o la edad (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017h). Éstos se discuten con mayor detalle en el capítulo 14 (p. 277). Algunos ejemplos incluyen pruebas para la enfermedad de Tay-Sachs para personas de Europa del Este judías o con ascendencia francesa-canadienses; β -talasemia para los del Mediterráneo, con ascendencia del sureste asiático, india, paquistaní o africana; α -talasemia para individuos de ascendencia asiática o africana del sudeste; la anemia falciforme para personas de África, Mediterráneo, Medio Oriente, con ascendencia caribeña, latinoamericana o india, y trisomía 21 para aquellos con edad materna avanzada.

CONSEJERÍA NUTRICIONAL

■ Recomendaciones de ganancia de peso

En el 2009, el Instituto de Medicina y el Consejo Nacional de Investigación revisó las directrices para el aumento de peso en el embarazo y continuó estratificando rangos de ganancia de peso sugeridos basados en el índice de masa corporal pregestacional (BMI, *body mass index*) (cuadro 9-4). Las pautas incluyeron un rango específico, relativamente estrecho de ganancias de peso recomendadas para mujeres obesas. Además, las mismas recomendaciones se aplican a adolescentes, mujeres de corta estatura y de todos los grupos raciales y étnicos. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016i) ha respaldado estas medidas.

Cuando se formularon las directrices del Instituto de Medicina, la preocupación se centró en los recién nacidos con bajo peso al nacer, sin embargo, el énfasis actual se dirige a la epidemia de

CUADRO 9-4 Recomendaciones para la ganancia y tasa de peso durante el embarazo

Categoría (BMI)	Intervalo de ganancia de peso total (kg) ^a	Peso ganado en el 2do. y 3er. trimestres Media en kg/sem (rango)
Bajo peso (<18.5)	12.7-18.1	0.45 (0.45-0.59)
Peso normal (18.5-24.9)	11.3-15.8	0.45 (0.36-0.45)
Exceso de peso (25.0-29.9)	6.8-11.3	0.27 (0.22-0.31)
Obeso (≥30.0)	5-9	0.22 (0.18-0.27)

^a Las recomendaciones empíricas para el aumento de peso en embarazos gemelares incluyen: BMI normal: 16.8 a 24.5 kg; mujeres con sobrepeso: 14 a 22.7 kg y mujeres obesas: 11.3 a 19 kg.

BMI (*body mass index*): índice de masa corporal.

Modificado del Instituto de Medicina y Consejo Nacional de Investigación, 2009.

obesidad (Catalano, 2007). Esto explica un renovado interés en las ganancias de peso *más bajas* durante el embarazo. La obesidad está asociada con riesgos significativamente mayores de hipertensión gestacional, preeclampsia, diabetes gestacional, macrosomía, parto por cesárea y otras complicaciones (capítulo 48, p. 939). El riesgo aparece “relacionado con la dosis” al aumento de peso prenatal. En una cohorte poblacional de más de 120 000 embarazadas obesas, aquellas que ganaron <6.8 kg tenían las tasas más bajas de preeclampsia, neonatos grandes para la edad gestacional y parto por cesárea (Kiel, 2007). Entre 100 000 mujeres con un BMI pre-embarazo normal, DeVader y colegas (2007) encontró que aquellas que ganaron <11.3 kg durante el embarazo tenían un menor riesgo de preeclampsia, inducción fallida, desproporción cefalopélvica, parto por cesárea y edad avanzada para la gestación de neonatos. Sin embargo, este grupo tenía un mayor riesgo de recién nacidos pequeños en edad gestacional. La intervención en el estilo de vida durante el embarazo puede provocar un menor aumento de peso (Sagedal, 2017).

Existe evidencia irrefutable de que el aumento de peso materno durante el embarazo influye en el peso al nacer. Martin y colegas (2009) estudiaron esto utilizando datos de certificados de nacimiento para 2006. Alrededor del 60% de las mujeres aumentó 11.8 kg o más durante el embarazo, y el aumento de peso materno se correlacionó positivamente con peso al nacer. Además, las mujeres con mayor riesgo —14%— en el parto de un recién nacido con un peso <2 500 g fueron aquellas con aumento de peso de <7.3 kg. Casi el 20% de los nacimientos de las mujeres con un aumento de peso tan bajo fueron prematuros.

■ Desnutrición severa

Los estudios significativos de la nutrición en el embarazo humano son extremadamente difíciles de diseñar porque la deficiencia dietética experimental no es ética. En los casos en que se han inducido deficiencias nutricionales graves como consecuencia de un desastre social, económico o político, a menudo se producen sucesos coincidentes creando muchas variables, cuyos efectos no son susceptibles a cuantificación. Algunas experiencias pasadas sugieren, sin embargo, que en mujeres sanas se requiere un estado próximo

a la inanición para establecer diferencias claras en los resultados del embarazo.

Durante el severo invierno europeo de 1944 a 1945, la privación nutricional de intensidad conocida prevaleció en un área bien delimitada de los Países Bajos ocupada por militares alemanes (Kyle, 2006). En el punto más bajo durante ese Invierno de Hambruna Holandesa, las raciones alcanzaron 450 kcal/día, con bastante generalización que desnutrición selectiva. Smith (1947) analizó los resultados de los embarazos que estaban en progreso durante ese periodo de 6 meses de hambruna. El peso promedio neonatal al nacer disminuyó alrededor de 250 g y se levantó nuevamente después de que la comida estuvo disponible. Esto indica que el peso al nacer puede verse significativamente afectado por la inanición durante el posterior embarazo. La tasa de mortalidad perinatal, sin embargo, no se alteró. Por otra parte, la incidencia de malformaciones fetales o la preeclampsia no aumentó de manera representativa. Entre paréntesis, la pérdida de peso en mujeres obesas durante el embarazo también se asocia con un mayor riesgo de recién nacidos con bajo peso al nacer (Cox Bauer, 2016).

Se ha obtenido evidencia de desarrollo cerebral alterado en algunos fetos de animales cuyas madres habían sido sometidas a privación dietética intensa. El desarrollo intelectual posterior fue estudiado por Stein y asociados (1972) en hombres jóvenes adultos cuyas madres habían sido privadas de alimentos durante el embarazo en la ya mencionada Hambruna Holandesa. El estudio completo fue posible porque todos los hombres a los 19 años se sometieron a un examen obligatorio para el servicio militar. Se concluyó que la privación dietética severa durante el embarazo no causó efectos detectables en el rendimiento mental posterior.

Varios estudios, de las consecuencias a largo plazo para este grupo de niños nacidos de mujeres desprovistas de nutrición, han sido realizados y revisados por Kyle y Pichard (2006). La descendencia a mediados o finales del embarazo fue de más bajo peso, más pequeños y delgados al nacer, y tuvieron una mayor incidencia de hipertensión posterior, enfermedad reactiva de las vías respiratorias, dislipidemia, disminución de la tolerancia a la glucosa y enfermedad de la arteria coronaria. Privaciones tempranas en el embarazo se asociaron con mayores tasas de obesidad en mujeres adultas, pero no en hombres. La inanición temprana también estaba vinculada a tasas más altas de anomalías del sistema nervioso central, esquizofrenia y trastornos de personalidad con espectro de esquizofrenia.

Estas observaciones y otras han llevado al concepto de *programación fetal* por la cual la morbilidad y la mortalidad de adultos se relacionan con la salud del feto. Conocida ampliamente como la *hipótesis de Barker*, según lo promulgado por Barker y sus colegas (1989), este concepto se trata en el capítulo 44 (p. 848).

■ Retención de peso después del embarazo

No todo el peso ganado durante el embarazo se pierde durante e inmediatamente después del parto. Schauberger y colegas (1992) estudiaron el peso prenatal y posparto en 795 mujeres. Su ganancia de peso promedio fue de 12.9 kg. Como se muestra en la [figura 9-4](#), la mayor pérdida de peso materna se produjo en el parto —aproximadamente 5.4 kg— y en las siguientes 2 semanas —alrededor de 4 kg. Un adicional de 2.5 kg se perdió entre 2 semanas y 6 meses después del parto. Por tanto, el promedio del peso retenido durante el embarazo fue de 1 kg. La ganancia de peso excesivo se manifiesta por la acumulación de grasa y puede retenerse parcialmente de esta manera a largo plazo (Berggren, 2016; Widen, 2015). En general, cuanto más peso se gana durante el embarazo, más se pierde posparto. Curiosamente, no hay relación entre

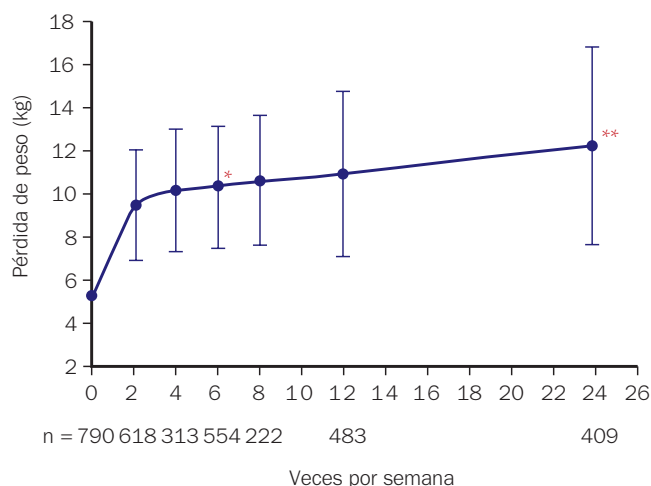


FIGURA 9-4 Pérdida acumulada de peso de la última visita preparto a 6 meses después del parto. *Pérdida de peso significativamente diferente de 2 semanas; **pérdida de peso significativamente diferente de la de 6 semanas. (Redibujada de Schauburger CW, Rooney BL, Brimer LM. Factors that influence weight loss in the puerperium. *Obstet Gynecol* 1992;79: 424.)

el BMI pregestacional o el aumento de peso prenatal y la retención de peso.

■ Ingestas dietéticas de referencia: cantidades recomendadas

Periódicamente, el Instituto de Medicina (2006, 2011) publica las cantidades dietéticas recomendadas, incluidas las de embarazadas o mujeres que lactan. Las últimas recomendaciones se resumen en el **cuadro 9-5**. Ciertos suplementos prenatales de vitaminas y minerales pueden llevar a ingestas muy superiores a las asignaciones recomendadas. Por otra parte, el uso de suplementos excesivos, que a menudo son autorrecetados, ha llevado a la preocupación con respecto a la toxicidad de los nutrientes durante el embarazo. *Aquellos con efectos potencialmente tóxicos incluyen al hierro, al zinc, el selenio y las vitaminas A, B₆, C y D.*

■ Calorías

Como se muestra en la **figura 9-5**, el embarazo requiere unas 80 000 kcal, principalmente durante las últimas 20 semanas. Para cumplir con esta demanda, se recomienda un aumento calórico de 100 a 300 kcal/día durante el embarazo (Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017). Sin embargo, esta mayor ingesta no debe dividirse igualmente durante el curso del embarazo. El Instituto de Medicina (2006) recomienda agregar 340 y 452 kcal/día a los requisitos estimados de energía a la no embarazada en el primero, segundo, y tercer trimestre, respectivamente. La adición de 1 000 kcal/día o más resulta en la acumulación de grasa (Jebeile, 2015).

Las calorías son necesarias para la energía. Cuando la ingesta calórica es inadecuada, la proteína se metaboliza en lugar de almacenarse para su papel vital en el crecimiento y desarrollo fetal. Los requisitos fisiológicos totales durante el embarazo no son necesariamente la suma de los requisitos ordinarios no gestacionales más los específicos del embarazo. Por ejemplo, la energía adicio-

CUADRO 9-5 Cantidades dietéticas recomendadas por día para embarazadas y mujeres que lactan

	Embarazada	Lactante
Vitaminas solubles en grasa		
Vitamina A	770 µg	1 300 µg
Vitamina D ^a	15 µg	15 µg
Vitamina E	15 mg	19 mg
Vitamina K ^a	90 µg	90 µg
Vitaminas solubles en agua		
Vitamina C	85 mg	120 mg
Tiamina	1.4 mg	1.4 mg
Riboflavina	1.4 mg	1.6 mg
Niacina	18 mg	17 mg
Vitamina B ₆	1.9 mg	2 mg
Folato	600 µg	500 µg
Vitamina B ₁₂	2.6 µg	2.8 µg
Minerales		
Calcio ^a	1 000 mg	1 000 mg
Sodio ^a	1.5 g	1.5 g
Potasio ^a	4.7 g	5.1 g
Hierro	27 mg	9 mg
Zinc	11 mg	12 mg
Yodo	220 µg	290 µg
Selenio	60 µg	70 µg
Otro		
Proteína	71 g	71 g
Carbohidrato	175 g	210 g
Fibra	28 g	29 g

^a Recomendaciones medidas como ingestas adecuadas. Del Instituto de Medicina, 2006, 2011.

nal requerida durante el embarazo puede ser compensada total o parcialmente por reducción de la actividad física (Hyttén, 1991).

■ Proteína

Los requerimientos de proteína aumentan para cumplir con las demandas de crecimiento y remodelación del feto, la placenta, el úte-

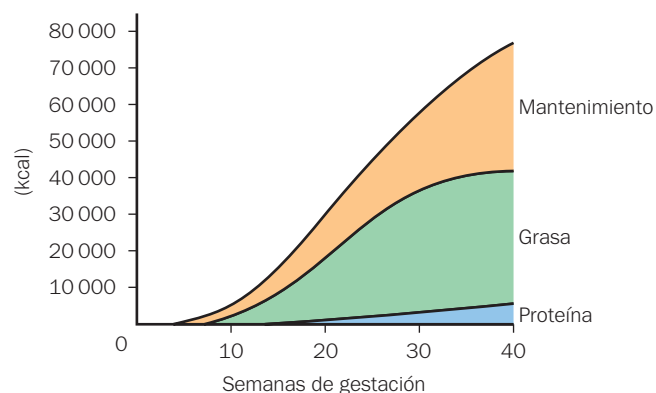


FIGURA 9-5 Acumulaciones de kilocalorías requeridas en el embarazo. (Redibujada de Chamberlain G, Broughton-Pipkin F (eds.). *Fisiología clínica en Obstetricia*. 3a. ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.)

ro y las mamas, y aumento del volumen de sangre materna (capítulo 4, p. 55). Durante la segunda mitad del embarazo, alrededor de 1 000 g de proteína son depositadas, ascendiendo de 5 a 6 g/día (Hyttén, 1971). Para lograr esto, se recomienda una ingesta de proteínas que se aproxima a 1 g/kg/día (véase cuadro 9-5). Los datos sugieren que esto debería duplicarse en la gestación tardía (Stephens, 2015). La mayoría de los niveles de aminoácidos en el plasma materno descienden marcadamente, incluyendo la ornitina, la glicina, la taurina, y la prolina (Hyttén, 1991). Las excepciones durante el embarazo son el ácido glutámico y la alanina, cuyas concentraciones aumentan.

Preferiblemente, la mayoría de las proteínas se suministran a partir de fuentes animales, como la carne, la leche, los huevos, el queso, la carne de ave y el pescado. Éstos proporcionan aminoácidos en combinaciones óptimas. La leche y los productos lácteos se consideran fuentes casi ideales de nutrientes, en especial de proteínas y calcio, para embarazadas o en periodos de lactancia. La ingestión de peces específicos y el potencial de toxicidad por metilmercurio se discuten en la página 170.

■ Minerales

Las ingestas recomendadas por el Instituto de Medicina (2006) de varios minerales se enumeran en el cuadro 9-5. Con la excepción del hierro y el yodo, prácticamente todas las dietas que suministran las calorías convenientes para un aumento de peso adecuado contendrán suficientes minerales para prevenir la deficiencia.

Los requisitos de *hierro* aumentan de manera considerable durante el embarazo, y las razones para esto se discuten en el capítulo 4 (p. 58). De los aproximadamente 300 mg de hierro transferidos al feto y la placenta y los 500 mg incorporados en la masa de hemoglobina materna en expansión, casi todo se usa después de la mitad del embarazo. Durante ese tiempo, los requerimientos de hierro impuestos por el embarazo y la excreción materna totalizan alrededor de 7 mg/día (Pritchard, 1970). Pocas mujeres tienen suficientes reservas de hierro o ingesta dietética para suministrar esta cantidad, por tanto, la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) respaldan la recomendación de la Academia Nacional de Ciencias de que al menos 27 mg de hierro elemental debe suministrarse diariamente a mujeres embarazadas. Esta cantidad está contenida en la mayoría de las vitaminas prenatales.

Scott y colaboradores (1970) establecieron que tan poco como 30 mg de hierro elemental, suministrado como el gluconato ferroso, el sulfato, o el fumarato que se toma cada día durante la última mitad del embarazo, proporciona suficiente hierro para cumplir con los requisitos de embarazo y proteger las provisiones de hierro preexistentes. Esta cantidad también proporcionará los requisitos de hierro de la lactancia. La embarazada puede beneficiarse de 60 a 100 mg de hierro elemental por día si es de talla grande, tiene una gestación multifetal, comienza el suministro al final del embarazo, toma el hierro de forma irregular, o tiene el nivel de hemoglobina un poco deprimido. La mujer que es abiertamente anémica por deficiencia de hierro responde bien a la suplementación oral con sales de hierro. En respuesta, los niveles de ferritina sérica aumentan más que la concentración de hemoglobina (Dar, 2016).

También se necesita *yodo*, y la cantidad recomendada del mismo es de 220 µg/día (véase cuadro 9-5). El uso de sal yodada y productos del pan se recomiendan durante el embarazo para compensar el aumento de los requerimientos fetales y las pérdidas renales maternas de yodo. A pesar de esto, la ingesta de yodo ha disminuido sustancialmente en los últimos 15 años, y en algunas áreas es tal vez inadecuado (Casey, 2017). La deficiencia grave de

yodo materno predispone a la descendencia al cretinismo endémico, que se caracteriza por múltiples defectos neurológicos graves. En partes de China y África, donde esta condición es común, la administración de suplementos de yoduro muy temprano en el embarazo previene algunos casos de cretinismo (Cao, 1994). Para obviar esto, muchos suplementos prenatales ahora contienen varias cantidades de yodo.

El *calcio* se conserva por la mujer embarazada durante la gestación y se aproxima a 30 g. La mayor parte de éste se deposita en el feto tarde en el embarazo (Pitkin, 1985). Esta cantidad de calcio representa sólo alrededor del 2.5% del calcio materno total, la mayoría de los cuales está en los huesos y puede movilizarse fácilmente en función del crecimiento fetal. Como otro uso potencial, la administración rutinaria de suplementos de calcio para prevenir la preeclampsia no ha demostrado ser efectiva (capítulo 40, p. 727).

La deficiencia de *zinc*, si es grave, puede provocar falta de apetito, crecimiento subóptimo y deterioro de la cicatrización de la herida. Durante el embarazo, la ingesta diaria recomendada se aproxima a 12 mg. Pero el nivel seguro de suplementos de zinc para las mujeres embarazadas no está con claridad establecido. Los vegetarianos tienen una menor ingesta de zinc (Foster, 2015). La mayor parte de los estudios respaldan la administración de suplementos de zinc sólo en mujeres con deficiencia de zinc en países con pocos recursos (Nossier, 2015; Ota, 2015).

La insuficiencia de *magnesio* como consecuencia del embarazo no está reconocida. Sin lugar a dudas, durante una enfermedad prolongada sin ingesta de magnesio, el nivel plasmático podría hacerse críticamente bajo, como lo haría en ausencia de embarazo. Se ha observado la deficiencia de magnesio durante algunos embarazos con cirugía de derivación intestinal anterior. Como agente preventivo, Sibai y colaboradores (1989) asignaron aleatoriamente 365 mg de suplementos de magnesio elemental o tabletas de placebo a 400 mujeres primigrávidas normotensas de 13 a 24 semanas de gestación. La suplementación no mejoró en ninguna medida el resultado del embarazo.

Los *oligoelementos* incluyen al cobre, al selenio, al cromo y al manganeso, todos tienen papeles importantes en ciertas funciones de las enzimas. En general, la mayoría son proporcionados por una dieta promedio. La deficiencia de selenio se manifiesta por una miocardiopatía frecuentemente mortal en niños pequeños y mujeres en edad reproductiva. Por el contrario, también se ha observado toxicidad por el selenio como resultado de una sobreingesta. La suplementación de selenio no es necesaria en las mujeres americanas.

Las concentraciones de *potasio* en el plasma materno disminuyen aproximadamente 0.5 mEq/L debido al embarazo medio (Brown, 1986). La deficiencia de potasio se desarrolla en las mismas circunstancias que en personas no embarazadas, un ejemplo común es la hiperemesis gravídica.

El metabolismo *fluorado* no se altera apreciablemente durante el embarazo (Maheshwari, 1983). Horowitz y Heifetz (1967) llegaron a la conclusión de que no se generaron beneficios adicionales para la descendencia a partir de ingestión materna de agua fluorada si el recién nacido ingirió tal agua desde el nacimiento. Sa Roriz Fonteles y asociados (2005) estudiaron biopsias de microperforación de dientes temporales y concluyeron que el fluoruro prenatal no proporcionó una captación adicional de flúor en comparación con el fluoruro posnatal solo. Finalmente, el fluoruro suplementario ingerido por mujeres en periodos de lactancia no eleva la concentración de fluoruro en la leche materna (Ekstrand, 1981).

■ Vitaminas

El aumento de los requerimientos para la mayoría de las vitaminas durante el embarazo se muestra en el cuadro 9-5, por lo regular es

suministrado por cualquier dieta general que proporcione calorías y proteínas adecuadas. La excepción es el ácido fólico en tiempos de exigencias inusuales, tales como el embarazo complicado por vómitos prolongados, anemia hemolítica o fetos múltiples. Dicho esto, en países pobres, la suplementación multivitamínica de rutina redujo la incidencia de fetos con bajo peso al nacer y de crecimiento restringido, pero no alteró el parto prematuro ni las tasas de mortalidad perinatal (Fawzi, 2007).

La suplementación con *ácido fólico* al inicio del embarazo puede disminuir riesgos de defectos del tubo neural (capítulo 13, p. 270). A saber, el CDC (2004) estimó que el número de embarazos afectados disminuyó de 4 000 a aproximadamente 3 000 por año después de la fortificación obligatoria de productos de cereales con ácido fólico en 1998. Tal vez más de la mitad de todos los defectos del tubo neural se podrían prevenir con la ingesta diaria de 400 µg de ácido fólico durante todo el periodo periconcepcional. La evidencia también sugiere que la insuficiencia de folato tiene un efecto global en el desarrollo del cerebro (Ars, 2016). Poniendo 140 µg de ácido fólico en cada 100 g de productos de cereales podría aumentar la ingesta de ácido fólico de la mujer americana promedio en edad fértil en 100 µg/día. Sin embargo, debido a que las fuentes nutricionales son insuficientes, la suplementación con ácido fólico todavía se recomienda (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2016e). Igualmente, el Grupo de trabajo de los servicios preventivos de Estados Unidos (2009) recomienda que todas las mujeres que planean o son capaces de embarazarse tomen a diario un suplemento que contiene de 400 a 800 µg de ácido fólico.

Una mujer con un hijo anterior con defectos del tubo neural puede reducir el riesgo de recurrencia del 2 al 5% en más de 70% con un suplemento diario de 4 mg de ácido fólico tomado durante el mes antes de la concepción y durante el primer trimestre. Como enfatiza la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017), esta dosis debe consumirse como un suplemento por separado y no como tabletas multivitamínicas. Esta práctica evita la ingesta excesiva de vitaminas solubles en grasa.

La *vitamina A*, aunque esencial, se ha asociado con malformaciones congénitas cuando se toma en dosis altas (>10 000 IU/día) durante el embarazo. Estas malformaciones son similares a las producidas por el derivado de la vitamina A, la isotretinoína (Accutane), que es un teratógeno potente (capítulo 12, p. 245). No se ha demostrado que el betacaroteno, el precursor de la vitamina A que se encuentra en las frutas y verduras, produzca toxicidad de esta vitamina. La mayoría de las vitaminas prenatales contiene vitamina A en dosis considerablemente inferiores al umbral teratogénico. La ingesta dietética de vitamina A en Estados Unidos parece ser adecuada y no se recomiendan rutinariamente suplementos adicionales. Por el contrario, la deficiencia de vitamina A es un problema nutricional endémico en el mundo en desarrollo (McCauley, 2015). La deficiencia de vitamina A, ya sea abierta o subclínica, se asocia con la ceguera nocturna y con un mayor riesgo de anemia materna y de un embarazo y nacimiento espontáneo prematuro (West, 2003).

Los niveles en plasma de *vitamina B₁₂* disminuyen en el embarazo normal, sobre todo como resultado de niveles plasmáticos reducidos de sus proteínas transportadoras —las *transcobalaminas*. La vitamina B₁₂ aparece naturalmente sólo en alimentos de origen animal, y los vegetarianos estrictos pueden dar a luz a neonatos cuyas reservas de B₁₂ son bajas. Del mismo modo, porque la leche materna de una madre vegetariana contiene poca vitamina B₁₂, la deficiencia puede volverse profunda en el bebé amamantado (Higginbottom, 1978). La ingestión excesiva de vitamina C también puede conducir a una deficiencia funcional de vitamina B₁₂. Aunque su papel todavía es controvertido, la deficiencia de B₁₂ preconcepcional, similar al ácido fólico, puede elevar el riesgo de defectos del tubo neural (Molloy, 2009).

La *vitamina B₆*, que es la piridoxina, en la mayoría de los casos no se requiere su suplementación (Salam, 2015). Para mujeres en alto riesgo de nutrición inadecuada, se recomienda un suplemento diario de 2 mg. Como se discutió en la página 174, la vitamina B₆, cuando se combina con la antihistamina *doxilamina*, es útil en muchos casos de náuseas y vómitos del embarazo.

Las cantidades de *vitamina C* permitida durante el embarazo son de 80 a 85 mg/día, aproximadamente un 20% más que cuando no está embarazada (véase cuadro 9-5). Una dieta razonable debería proporcionar esta cantidad y la suplementación no es necesaria (Rumbold, 2015). Los niveles plasmáticos maternos disminuyen durante el embarazo, mientras que los niveles de sangre del cordón son más altos, un fenómeno observado en la mayoría de las vitaminas solubles en agua.

La *vitamina D* es una vitamina liposoluble. Después de ser metabolizada a su forma activa, aumenta la eficacia de la absorción del calcio intestinal y promueve la mineralización y el crecimiento óseo. A diferencia de la mayoría de las vitaminas que se obtienen exclusivamente de la ingesta en la dieta, la vitamina D también se sintetiza endógenamente con la exposición a la luz solar. La deficiencia de esta vitamina es común durante el embarazo. Esto es especialmente cierto en grupos de alto riesgo como las mujeres con exposición solar limitada, vegetarianos y minorías étnicas —en particular aquellos con piel más oscura (Bodnar, 2007). La deficiencia materna puede causar homeostasis esquelética desordenada, raquitismo congénito y fracturas en el recién nacido (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017k). La administración de suplementos de vitamina D a mujeres con asma puede disminuir la probabilidad del asma infantil en sus fetos (Litonjua, 2016). La Junta de Nutrición y Alimentos del Instituto de Medicina (2011) estableció que una ingesta adecuada de vitamina D durante el embarazo y la lactancia fue de 15 µg/día (600 IU/día). En mujeres sospechosas de tener deficiencia de esta vitamina, se pueden obtener niveles séricos de 25-hidroxivitamina D. Todavía no se han establecido los niveles óptimos en el embarazo (De-Regil, 2016).

■ Vigilancia nutricional pragmática

Aunque los investigadores continúan estudiando el régimen ideal nutricional para la mujer embarazada y su feto, los principios básicos para el médico incluyen:

1. Aconsejar a la embarazada comer los tipos de alimentos que desea en cantidades razonables y salados al gusto.
2. Asegurar que la comida esté ampliamente disponible para mujeres con privaciones socioeconómicas.
3. Monitorear el aumento de peso, con la meta de aproximadamente 11.3 a 15.9 kg en mujeres con un BMI normal.
4. Explorar la ingesta de alimentos mediante la revisión periódica de la dieta para descubrir errores dietéticos ocasionales.
5. Proporcionar tabletas de sales de hierro simples que provean al menos 27 mg de hierro elemental diariamente. Suministrar suplementos de folato antes y en las primeras semanas del embarazo. Procurar suplementos de yodo en áreas de insuficiencia alimentaria conocida.
6. Verificar nuevamente el hematócrito o la concentración de hemoglobina a las 28 y las 32 semanas de gestación para detectar anemia significativa.

PREOCUPACIONES COMUNES

■ Empleo

Más de la mitad de los niños en Estados Unidos nacen de madres que trabajan. La ley federal prohíbe a los empleadores de excluir

CUADRO 9-6 Algunas contraindicaciones para el ejercicio durante el embarazo

Enfermedad cardiovascular o pulmonar significativa
 Riesgo significativo de trabajo de parto prematuro: cerclaje, gestación multifetal, hemorragia significativa, amenaza de parto prematuro, membranas rotas prematuramente
 Complicaciones obstétricas: preeclampsia, placenta previa, anemia, diabetes mal controlada o epilepsia, obesidad mórbida, restricción del crecimiento fetal

Resumido del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017g.

a las mujeres de las categorías laborales sobre la base de que están o podrían quedar embarazadas. La Ley de Licencia Familiar y Médica de 1993 exige que los empleadores cubiertos otorguen hasta 12 semanas laborales de licencia no pagada a una trabajadora por el nacimiento y cuidado de un niño recién nacido (Jackson, 2015). En la ausencia de complicaciones, la mayoría de las mujeres pueden continuar trabajando hasta el inicio del trabajo de parto (Academia Americana de Pediatría y Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017).

Sin embargo, algunos tipos de trabajo pueden aumentar los riesgos de complicaciones durante el embarazo. Mozurkewich y colegas (2000) revisaron 29 estudios que involucraron más de 160 000 embarazos. Con trabajo físicamente exigente, las mujeres tenían de 20 a 60% de tasas más altas de nacimientos prematuros, restricción del crecimiento fetal o hipertensión gestacional. En un estudio prospectivo de más de 900 nulíparas sanas, las mujeres que trabajaban tenían un riesgo cinco veces mayor de preeclampsia (Higgins, 2002). Newman y colegas (2001) informaron sobre resultados de embarazos fallidos en más de 2 900 mujeres. La fatiga ocupacional—estimada por el número de horas de pie, la intensidad de las demandas físicas y mentales, y estresores ambientales—se asociaron con un mayor riesgo de la ruptura prematura de la membrana. Para las mujeres que reportaron grados de fatiga más altos, el riesgo fue del 7.4%.

Por tanto, cualquier ocupación que someta a la mujer grávida a severa tensión física se debe evitar. Idealmente, no debe haber trabajo o jugar continuamente al punto que desarrolle una fatiga excesiva. Adecuados periodos de descanso deben ser provistos. Parece prudente aconsejar a mujeres con complicaciones previas del embarazo que por lo regular recurran a minimizar el trabajo físico.

Ejercicio

En general, las embarazadas no necesitan limitar el ejercicio, siempre que no se fatiguen excesivamente ni se arriesguen a sufrir una lesión. (Davenport, 2016). Clapp y asociados (2000) informaron que tanto el tamaño de la placenta como el peso al nacer fueron significativamente mayores en mujeres que ejercitaban. Duncombe y colegas (2006) reportaron sobre hallazgos similares en 148 mujeres. Por el contrario, Magann y colegas (2002) analizaron el comportamiento hacia el ejercicio en 750 mujeres sanas y encontraron que quienes ejercitaban tenía bebés más pequeños y trabajo de parto más disfuncionales.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017g) recomienda una evaluación clínica exhaustiva antes de recomendar un programa de ejercicios. En ausencia de contraindicaciones enumeradas en el **cuadro 9-6**, se alienta a las mujeres embarazadas a participar en actividad física regular de intensidad moderada por lo menos 150 minutos cada semana. Cada actividad debe ser revisada individualmente por su riesgo potencial. Ejemplos de actividades seguras son caminar, correr, nadar, ciclismo estacionario, y aeróbicos de bajo impacto. Sin embargo, deben abstenerse de actividades con alto riesgo de caídas o traumatismo abdominal. Del mismo mo-

do, se evita el buceo porque aumenta el riesgo que el feto sufra por la descompresión.

En el contexto de ciertas complicaciones del embarazo, es sabio abstenerse de hacer ejercicio e incluso limitar la actividad física. Por ejemplo, algunas mujeres con trastornos asociados a hipertensión en el embarazo, trabajo de parto prematuro, placenta previa, insuficiencia cardíaca o la enfermedad pulmonar podrían beneficiarse de ser sedentarias. Además, esas con fetos múltiples o sospechosos de restricción de crecimiento podrían servir de mayor descanso.

Consumo de mariscos

Los peces son una excelente fuente de proteína, son bajos en grasas saturadas y contienen ácidos grasos omega-3. El estudio longitudinal de Avon de padres e hijos informó sobre efectos beneficiosos en resultados del embarazo en mujeres que consumieron 340 g o más de mariscos cada semana (Hibbeln, 2007). Porque casi todos los peces y los mariscos contienen trazas de mercurio, se aconseja a las mujeres embarazadas y en periodos de lactancia que eviten tipos específicos de pescado con niveles de metilmercurio potencialmente altos. Éstos incluyen tiburones, pez espada, macarela Rey, y blanquillos. Se recomienda además que las mujeres embarazadas ingieran de 226 a 340 g de pescado cada semana, pero no más de 170 g de albacora o atún “blanco” (Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos, 2014). Si se desconoce el contenido de mercurio del pescado capturado localmente, entonces el consumo total de pescado debería limitarse a 170 g por semana (Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017).

Prueba de plomo

La exposición materna al plomo se ha asociado con varios resultados maternos y fetales adversos que atraviesa los niveles de plomo en sangre materna (Taylor, 2015). Éstos incluyen hipertensión gestacional, abortos espontáneos, bajo peso al nacer y problemas del neurodesarrollo en embarazos expuestos (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2016c). Los niveles en los cuales estos riesgos aumentan aún no están claros. Sin embargo, reconociendo que tal exposición sigue siendo un problema de salud importante para las mujeres en edad reproductiva, el CDC (2010a) ha publicado una guía para la detección y el control de mujeres embarazadas y en periodos de lactancia expuestas. Estas pautas, que han sido aprobadas por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016c), recomiendan la prueba de plomo en sangre sólo si se identifica un factor de riesgo. Si los niveles son $>5 \mu\text{g/dL}$, luego se completa el asesoramiento y se busca y elimina la fuente principal. Se obtienen niveles sanguíneos posteriores. Los niveles de plomo en la sangre de $>45 \mu\text{g/dL}$ son consistentes con la intoxicación por plomo, y las mujeres de este grupo pueden ser candidatas para la terapia de quelación. Los embarazos afectados se manejan mejor en consulta con expertos en el tratamiento del envenenamiento

por plomo. Recursos nacionales y estatales están disponibles en el sitio web de los CDC: www.cdc.gov/nceh/lead/.

■ Automóviles y viajes aéreos

Se recomienda a las mujeres embarazadas que usen cinturones de seguridad de tres puntos en forma apropiada, como protección en contra de los daños causados por accidentes automovilísticos (capítulo 47, p. 927). La parte del cinturón que va en el regazo debe colocarse debajo del abdomen y sobre la parte superior de los muslos. La correa debe estar cómodamente ajustada. El cinturón de los hombros también debe estar firmemente colocado entre las mamas. Las bolsas de aire no deberían estar desactivadas para la mujer embarazada.

En general, el transporte aéreo en una aeronave debidamente presurizada no tiene efecto nocivo en el embarazo (Asociación Médica Aeroespacial, 2003). Por tanto, en ausencia de complicaciones obstétricas o médicas, la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a, 2017) concluyeron que las mujeres embarazadas pueden volar con seguridad hasta las 36 semanas de gestación. Se recomienda que las mujeres embarazadas tengan en cuenta las mismas precauciones para viajar en avión que la población general. Los cinturones de seguridad se usan mientras están sentadas. El movimiento periódico de la extremidad inferior y al menos la deambulación horaria ayuda a disminuir la amenaza del tromboembolismo. Los riesgos significativos con los viajes, en especial los viajes internacionales, son la adquisición de enfermedades infecciosas y desarrollo de complicaciones alejadas de los recursos de atención médica adecuados (Ryan, 2002).

■ Coito

En mujeres embarazadas sanas las relaciones sexuales usualmente no son perjudiciales. Siempre que haya un aborto espontáneo, placenta previa o amenaza de trabajo de parto prematuro, se evita el coito. Casi 10 000 mujeres inscritas en una investigación prospectiva realizada por el Grupo de Estudio de Infección Vaginal y de Prematuridad fueron entrevistadas con respecto a la actividad sexual (Read, 1993). Las mismas informaron una frecuencia disminuida del coito con el progreso de la gestación. A las 36 semanas, el 72% tuvo relaciones sexuales menos de una vez por semana. La disminución se atribuye a la pérdida del deseo y al miedo de dañar el embarazo (Bartellas, 2000; Staruch, 2016).

Las relaciones sexuales específicamente al final del embarazo no son dañinas. Grudzinskas y colegas (1979) no notaron ninguna asociación entre la edad gestacional en el momento del parto y la frecuencia del coito durante las últimas 4 semanas de embarazo. Sayle y colegas (2001) informaron que no hubo aumento, y en realidad disminuyó, el riesgo de parto dentro de las dos semanas posteriores a la relación sexual. Tan y asociados (2007) estudiaron a mujeres programadas para la inducción del trabajo no urgente y encontraron que el trabajo espontáneo se produjo a las mismas tasas en grupos ya sea participando o absteniéndose de las relaciones sexuales.

El coito oral-vaginal es peligroso en ocasiones. Aronson y Nelson (1967) describieron una embolia gaseosa fatal al final del embarazo como resultado de la entrada de aire en la vagina durante el cunnilingus. Se han descrito otros casos casi fatales (Bernhardt, 1988).

■ Cuidado dental

El examen de los dientes se incluye en la revisión prenatal y se recomienda una buena higiene dental. De hecho, la enfermedad

periodontal se ha relacionado con el trabajo de parto prematuro. Desafortunadamente, aunque su tratamiento mejora la salud dental, no previene el nacimiento prematuro (Michalowicz, 2006). Las caries dentales no se agravan por el embarazo. Es importante destacar que el embarazo no es una contraindicación para el tratamiento dental, incluidas las radiografías dentales (Giglio, 2009).

■ Inmunización

Recomendaciones actuales para la inmunización durante el embarazo se resumen en el [cuadro 9-7](#). Preocupaciones bien publicitadas con respecto a un vínculo causal entre la exposición infantil al conservante timerosal en algunas vacunas y trastornos neuropsicológicos han llevado a algunos padres a prohibir la vacuna. Aunque la controversia continúa, estas asociaciones han demostrado ser infundadas (Sugarman, 2007; Thompson, 2007; Tozzi, 2009). Por tanto, muchas vacunas pueden usarse en el embarazo. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b) enfatiza la importancia de integrar una estrategia de vacunación eficaz en la atención de pacientes obstétricas y ginecológicas. El colegio destaca además que la información sobre la seguridad de las vacunas administradas durante el embarazo está sujeta a cambios, y se pueden encontrar recomendaciones en el sitio web de los CDC en www.cdc.gov/vaccines.

La frecuencia de la infección por tos ferina ha aumentado sustancialmente en Estados Unidos. Los bebés pequeños corren un mayor riesgo de muerte de tos ferina y dependen por completo de la inmunización pasiva de anticuerpos maternos hasta que la serie de vacunas para bebés inicia a la edad de 2 meses. Por esta razón, se recomienda la vacuna de un agente toxoide de tres tétanos, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular (Tdap) y es segura para las mujeres embarazadas (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2013b, 2016; Morgan, 2015). Sin embargo, como lo demostraron Healy y colegas (2013), los anticuerpos de la tos ferina maternos tienen una vida relativamente corta, y la administración de Tdap antes del embarazo —o incluso en la primera mitad del embarazo actual— no es probable que proporcione un alto nivel de protección de anticuerpos neonatales. Por tanto, para maximizar esta transferencia pasiva de anticuerpos al feto, una dosis de Tdap es ideal que se administre a las gestantes entre las semanas 27 y 36 de embarazo (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017j; Centros para Control y Prevención de Enfermedades, 2013b, 2016).

A todas las mujeres que estarán embarazadas durante la temporada de gripe se les debe ofrecer la vacunación, independientemente de la edad gestacional. Aquéllas con condiciones médicas subyacentes que aumentan el riesgo de complicaciones de la influenza se les proporcionan la vacuna antes que la temporada de gripe comience. Además de la protección materna contra la infección, la vacunación prenatal materna, en un estudio, redujo la incidencia de influenza infantil en los primeros 6 meses de vida del 63% (Zaman, 2008). Por otra parte, redujo todas las enfermedades respiratorias febriles en estos bebés en un tercio.

Mujeres que son susceptibles a la rubeola durante el embarazo deben recibir la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubeola (MMR) posparto. Aunque esta vacuna no se recomienda durante el embarazo, el síndrome de rubeola congénita nunca ha resultado de su uso inadvertido. La lactancia materna es compatible con la vacuna MMR (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2011).

■ Cafeína

Si los resultados adversos del embarazo están relacionados con la cafeína el consumo es un tanto controvertido. Como se resume en

CUADRO 9-7 Recomendaciones para la inmunización durante el embarazo

Agente inmunobiológico	Indicaciones para la inmunización durante el embarazo	Esquema de la dosis	Observaciones
Vacunas de virus atenuados en vivo			
Sarampión	Contraindicado —véase inmunoglobulinas	Dosis única SC, preferiblemente como MMR ^a	Vacunar a las mujeres susceptibles posparto. La lactancia no es una contraindicación
Paperas	Contraindicada	Dosis única SC, preferiblemente como MMR	Vacunar a mujeres susceptibles posparto
Rubeola	Contraindicada, aunque el síndrome de la rubeola congénita nunca ha sido descrito después de la vacuna	Dosis única SC, preferentemente como MMR	Teratogenicidad de la vacuna teórica y no confirmada hasta la fecha; vacunar mujeres susceptibles posparto
Poliomielitis oral = inyección viva atenuada = potencia mejorada virus inactivado	No se recomienda de forma rutinaria para mujeres en Estados Unidos, excepto mujeres en mayor riesgo de exposición	Primario: dos dosis de virus potenciados inactivados SC a intervalos de 4 a 8 semanas y una tercera dosis 6-12 meses después de la segunda dosis Protección inmediata: una dosis de vacuna oral contra la polio (ajuste en brote)	Vacuna indicada para mujeres susceptibles que viajan a áreas endémicas o en otras situaciones de alto riesgo
Fiebre amarilla	Viaje a áreas de alto riesgo	Dosis única SC	Riesgo teórico limitado superado por el riesgo de fiebre amarilla
Varicela	Contraindicada, pero sin resultados adversos informados en el embarazo	Dos dosis necesarias: segunda dosis administrar de 4 a 8 semanas después de la 1ra dosis	La teratogenicidad de la vacuna es teórica. La vacunación de las mujeres susceptibles debería ser considerada posparto
Viruela (vaccinia)	Contraindicada en embarazadas y en sus contactos del hogar	Una dosis SC, múltiples pinchazos con lanceta	Sólo se conoce que la vacuna causa daño fetal
Otro			
Influenza	Todas las embarazadas, independientemente del trimestre durante la temporada de gripe (octubre-mayo)	Una dosis IM todos los años	Vacuna de virus inactivado
Rabia	Las indicaciones para la profilaxis no alteradas por el embarazo; cada caso considerado individualmente	Las autoridades de salud pública deben ser consultadas para indicaciones, dosis y esquema de administración	Vacuna del virus inactivo
Virus del papiloma humano	No recomendada	Serie de tres dosis IM en 0, 1 y 6 meses	Vacunas polivalentes disponibles que contiene virus inactivo. No se ha observado teratogenicidad
Hepatitis B	Pre y posexposición para mujeres en riesgo de infección, por ejemplo enfermedades crónicas de hígado o riñón	Serie de tres dosis IM a 0, 1 y 6 meses	Se usa inmunoglobulina con la hepatitis B para algunas exposiciones. El recién nacido expuesto necesita una vacuna de inmunoglobulina tan pronto como sea posible. Todos los bebés deberían recibir una dosis de vacuna al nacer
Hepatitis A	Pre y posterior a la exposición si está en riesgo (viaje internacional); enfermedad crónica del hígado	Programa de dos dosis IM, 6 meses aparte	Virus inactivo

(continúa)

CUADRO 9-7 (Continuación)

Agente inmunobiológico	Indicaciones para la inmunización durante el embarazo	Esquema de la dosis	Observaciones
Vacunas bacterianas inactivas			
Pneumococo	Indicaciones no alteradas por el embarazo. Recomendado para mujeres con asplenia; enfermedades metabólicas, renales, cardíacas, o pulmonares; inmunosupresión; o fumadores	En adultos, sólo una dosis; considerar repetir dosis en 6 años para mujeres de alto riesgo	Vacuna de polisacáridos polivalentes; la seguridad en el primer trimestre no ha sido evaluada
Meningococo	Indicaciones no alteradas por el embarazo; vacunación recomendada en brotes inusuales	Una dosis; vacuna tetravalente; dos dosis para asplenia	Profilaxis antimicrobiana si hay exposición significativa
Tifoidea	No se recomienda de manera rutinaria, excepto por exposición cercana o continuada o viajes a zonas endémicas	Bacteria muerta Primaria: dos inyecciones IM separadas por 4 semanas Refuerzo: una dosis; esquema aún no determinado	Vacuna inyectable inactiva o vacuna oral viva atenuada. Es preferible la oral
Ántrax	Capítulo 64 (p. 1228)	Vacunación primaria de seis dosis, luego vacunación de refuerzo anual	Preparación a partir de filtrado libre de células <i>B. anthracis</i> . Bacterias vivas o muertas. Teratogenicidad teórica de la vacuna
Toxoides			
Tos ferina acelular-difteria-tétanos (Tdap)	Recomendado en cada embarazo, de preferencia entre las 27 y 36 semanas para maximizar la transferencia pasiva de anticuerpos	Primario: dos dosis IM con intervalo 1-2 meses con 3ra. dosis entre 6-12 meses después de la 2da Vacuna de refuerzo: dosis única IM cada 10 años, como parte del cuidado de la herida si ≥ 5 años desde la última dosis, o una vez por embarazo	Toxoides combinados de tétanos-difteria con tos ferina acelular (Tdap) preferido. La actualización del estado inmune debe ser parte del cuidado prenatal
Inmunoglobulinas específicas			
Hepatitis B	Profilaxis posterior a la exposición	Depende de la exposición (cap. 55, p. 1064)	Usualmente se administra con la vacuna del virus de la hepatitis B; los recién nacidos expuestos necesitan profilaxis inmediata
Rabia	Profilaxis posterior a la exposición	La mitad de la dosis en el sitio de la lesión, la mitad de la dosis en músculos deltoides	Se administra junto con la vacuna de virus inactivo de la rabia
Tétanos	Profilaxis posterior a la exposición	Una dosis IM	Se usa junto con el tétanos toxoide
Varicela	Debe considerarse para mujeres embarazadas expuestas para proteger contra la infección materna no congénita	Una dosis IM dentro de las 96 horas de exposición	Indicado también para recién nacidos o mujeres que desarrollaron varicela dentro de 4 días antes del parto o 2 días después
Inmunoglobulinas estándar			
Hepatitis A: la vacuna contra el virus de la hepatitis A debería ser usada con hepatitis A inmunoglobulina	Profilaxis posterior a la exposición y aquellos en alto riesgo	0.02 mL/kg IM en una dosis	La inmunoglobulina debe administrarse tan pronto como sea posible y dentro de las 2 semanas de exposición; infantes nacidos de mujeres que incubaron el virus o están severamente enfermas en el momento del parto reciben una dosis de 0.5 mL lo más pronto posible después del nacimiento

^a Dos dosis necesarias para estudiantes que ingresan a instituciones de educación superior, personal médico recientemente contratado y viajes al exterior.

^b Vacuna antipoliomielítica activada recomendada para adultos no inmunizados con mayor riesgo.

ID (*intradermally*): intradérmicamente; IM (*intramuscularly*): intramuscularmente; MMR (*measles, mumps, rubella*): sarampión, paperas, rubeola; PO (*orally*): oralmente; SC (*subcutaneously*): subcutáneamente.

De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2011; Kim, 2016.

el capítulo 18 (p. 348), el consumo grande de café cada día —alrededor de cinco tazas o 500 mg de cafeína— aumenta ligeramente el riesgo de aborto espontáneo. Estudios de ingesta “moderada” —menos de 200 mg diarios— no encontró mayores riesgos.

No está claro si el consumo de cafeína se asocia con el nacimiento prematuro o el deterioro del crecimiento fetal. Clausson y colegas (2002) no encontraron ninguna asociación entre el consumo moderado de cafeína de menos de 500 mg/día y el bajo peso al nacer, la restricción del crecimiento fetal o el parto prematuro. Bech y asociados (2007) asignó al azar a más de 1 200 mujeres embarazadas que bebieran al menos tres tazas de café por día con café descafeinado *versus* cafeína. No encontraron diferencia en el peso al nacer o la edad gestacional en el momento del parto entre los grupos. Sin embargo, el Grupo de Estudio CARE (2008) evaluó 2 635 embarazos de bajo peligro e informó un riesgo de restricción de crecimiento fetal 1.4 veces mayor entre aquellas cuyo consumo diario de cafeína fue de >200 mg/día en comparación con aquellas que consumieron <100 mg/día. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016d) concluye que el consumo moderado de cafeína —menos de 200 mg/día— no parece estar asociado con el aborto espontáneo o parto prematuro, pero que la relación entre el consumo de cafeína y la restricción del crecimiento fetal permanece sin resolver. La Asociación Dietética Americana (2008) recomienda que la ingesta de cafeína durante el embarazo sea limitada a menos de 300 mg/día, que se aproxime a tres tazas de 148 mL de café filtrado.

■ Náuseas y acidez

Las náuseas y los vómitos son quejas comunes durante la primera mitad del embarazo. Éstas varían en severidad y por lo regular comienzan entre el primer y el segundo periodo menstrual omitido y continúa hasta las 14 a 16 semanas de gestación. Aunque las náuseas y los vómitos tienden a empeorar por la mañana —por tanto, denominadas erróneamente náuseas matutinas— ambos síntomas continúan con frecuencia durante todo el día. Lacroix y colaboradores (2000) encontraron que tres cuartos de las embarazadas reportaron náuseas y vómitos y duraron un promedio de 35 días. La mitad tuvo alivio a las 14 semanas y 90% a las 22. En 80% de estas mujeres, las náuseas duraron todo el día.

El tratamiento de las náuseas y vómitos asociados con el embarazo rara vez proporciona alivio completo, pero los síntomas pueden ser minimizados. Comer pequeñas comidas a intervalos frecuentes es valioso. Una búsqueda sistemática en la literatura informó que el remedio herbal de jengibre fue probablemente efectivo (Borrelli, 2005). Los síntomas leves por lo general responden a la vitamina B₆ administrada junto a la doxilamina, pero algunas mujeres requieren fenotiazina o antieméticos bloqueadores del receptor H₁ (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2015c). En algunos casos con *hiperémesis gravídica*, los vómitos son tan graves que la deshidratación, los electrolitos y las alteraciones ácido-base y la cetosis por inanición se convierten en problemas serios.

La acidez estomacal es otra queja común de las grávidas y es causada por el reflujo del contenido gástrico en el esófago inferior. La mayor frecuencia de regurgitación durante el embarazo resulta principalmente del desplazamiento hacia arriba y la compresión del estómago por el útero, combinado con la relajación del esfínter esofágico inferior. Evitar inclinarse o acostarse es preventivo. En la mayoría de las embarazadas, los síntomas son leves y aliviados por un régimen de comidas más frecuentes pero pequeñas. Los antiácidos pueden proporcionar un alivio considerable (Phupong, 2015). Específicamente, el hidróxido de aluminio, el trisilicato de magnesio o el hidróxido de magnesio se administran solos o en combinación. El manejo de la acidez estomacal o las náuseas que no responden a medidas simples se analiza en el capítulo 54 (p. 1045).

■ Pica y ptialismo

El anhelo de las mujeres embarazadas por alimentos extraños se denomina pica. En todo el mundo su prevalencia se estima en un 30% (Fawcett, 2016). A veces, no alimentos como el hielo —pagofagia, almidón —amilofagia, o arcilla —geofagia pueden predominar. Algunos consideran que este deseo es desencadenado por la deficiencia severa de hierro. Aunque tales antojos disminuyen, por lo general, después de la corrección de la deficiencia; no todas las mujeres embarazadas con pica tienen deficiencia de hierro. De hecho, si los “alimentos” extraños dominan la dieta, la deficiencia de hierro se agravará o se desarrollará eventualmente.

Patel y colegas (2004) completaron prospectivamente un inventario dietético en más de 3 000 mujeres durante el segundo trimestre. La prevalencia de pica fue del 4%. Los artículos no comestibles más comunes ingeridos fueron el almidón en un 64%, la suciedad en un 14%, la masa fermentada en un 9% y el hielo en un 5%. La prevalencia de anemia fue del 15% en mujeres con pica comparado con el 6% en aquellas sin él. Curiosamente, la tasa de partos prematuros espontáneos antes de las 35 semanas fue dos veces más alto en mujeres con pica.

Las mujeres durante el embarazo se angustian en ocasiones por profusa salivación —*ptialismo*. Aunque por lo regular no tiene explicación, el ptialismo a veces parece seguir la estimulación de la glándula salival por la ingestión de almidón.

■ Dolor de cabeza o dolor de espalda

Se estima que al menos 5% de los embarazos se complica con cefalea de nueva aparición o de nuevo tipo (Spierings, 2016). Los dolores de cabeza comunes son virtualmente universales. El paracetamol es adecuado para la mayoría de estos, y se discute en profundidad en el capítulo 60 (p. 1057).

En casi 70% de mujeres grávidas se reporta el dolor lumbar (Liddle, 2015; Wang, 2004). Niveles menores siguen a una tensión excesiva o una flexión, levantamiento o caminar significativos. Este puede reducirse al ponerse en cuclillas en lugar de flexionarse cuando se vaya hacia abajo, usando una almohada de soporte para la espalda al sentarse, y evitando los zapatos de tacón alto. Quejas de dolor de espalda aumentan con el progreso de la gestación y son más frecuentes en mujeres obesas y aquellas con antecedentes de dolor lumbar. En algunos casos, el dolor problemático puede persistir durante años después del embarazo (Norén, 2002).

El dolor de espalda severo no debe atribuirse simplemente al embarazo hasta que se haya realizado un examen ortopédico minucioso. El dolor severo tiene otras causas poco comunes que incluyen osteoporosis relacionada con el embarazo, enfermedad discal, osteoartritis vertebral o artritis séptica (Smith, 2008). Más común, el espasmo muscular y la sensibilidad se clasifican clínicamente como dolor agudo o fibrositis. Aunque la investigación clínica basada en evidencia dirigida al cuidado en el embarazo es limitada, por lo general el dolor lumbar responde bien a analgésicos, calor y descanso. El paracetamol puede ser utilizado crónicamente según sea necesario. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos también pueden ser beneficiosos, pero sólo se usan en cursos cortos para evitar los efectos al feto (capítulo 12, p. 241). Relajantes musculares, que incluyen la ciclobenzaprina o el baclofeno, se pueden agregar cuando sea necesario. Una vez que se mejora el dolor agudo, los ejercicios de estabilización y fortalecimiento proporcionados por la terapia física ayudan a mejorar la estabilidad de la columna vertebral y la cadera, que es esencial para el peso grande del embarazo. Para algunos, un cinturón de soporte que estabiliza la articulación sacroilíaca podría ser útil (Gutke, 2015).

■ Várices y hemorroides

Las várices venosas de la pierna tienen una predisposición congénita y se acumulan con la edad avanzada. Se pueden agravar por factores que aumentan las presiones venosas de las extremidades inferiores, como un útero en crecimiento. Las presiones venosas femorales en la grávida supina aumentan de 8 mm Hg al inicio del embarazo a 24 mm Hg a término. Por tanto, las varicosidades en las piernas suelen empeorar a medida que avanza el embarazo, en especial con una posición prolongada. Los síntomas varían desde imperfecciones estéticas y leves molestias al final del día hasta molestias severas que requieren un descanso prolongado con la elevación de los pies. El tratamiento por lo regular se limita al descanso periódico con elevación de las piernas, medias elásticas o ambas. La corrección quirúrgica generalmente no se recomienda durante el embarazo, aunque rara vez los síntomas pueden ser tan graves que la inyección, la ligadura, o incluso la extracción de las venas, sea necesario.

Las varicosidades vulvares con frecuencia coexisten con las várices de la pierna, pero pueden aparecer sin otra patología venosa. De manera extraordinaria, estas se vuelven grandes e incapacitantes. Si ocurriese ruptura de grandes várices la pérdida de sangre podría ser severa. El tratamiento es con pantimedias especialmente ajustadas que también minimizarán las varicosidades de las extremidades. Con varicosidades vulvares particularmente molestas, se puede usar una almohadilla de espuma de goma suspendida a través de la vulva por un cinturón para ejercer presión sobre las venas dilatadas.

Las hemorroides son varicosidades en las venas rectales y pueden aparecer primero durante el embarazo a medida que aumentan las presiones venosas pélvicas. Comúnmente, son recurrencias de hemorroides encontradas con anterioridad. Hasta el 40% de las mujeres embarazadas las desarrollan (Poskus, 2014). El dolor y la hinchazón corrientemente se alivian con tópicos anestésicos aplicados, baños tibios y agentes reblandecedores de las heces. Con la trombosis de una hemorroide externa, el dolor puede ser considerable. Esto puede aliviarse mediante incisión y eliminación del coágulo después de la inyección de un anestésico local.

■ Sueño y fatiga

A inicios del embarazo, muchas mujeres experimentan fatiga y necesitan una mayor cantidad de sueño. Esto probablemente se debe al efecto soporífero de la progesterona, pero puede estar acompañada en el primer trimestre por náuseas y vómitos. En las últimas etapas, molestias generales, frecuencia urinaria y disnea pueden ser aditivas. La duración del sueño puede estar relacionada con la obesidad y el aumento de peso gestacional (Facco, 2016; Lockhart, 2015). Además, la eficiencia del sueño parece disminuir de manera progresiva a medida que el embarazo avanza. Wilson y asociados (2011) realizaron la polisomnografía toda la noche y observaron que las mujeres en el tercer trimestre tenían una peor eficiencia del sueño, más despertares y menos de la etapa 4 (profunda) y del sueño de movimiento rápido. Mujeres en el primer trimestre también se vieron afectadas, pero en menor medida. Las siestas durante el día y los sedantes suaves a la hora de acostarse, como la difenhidramina, pueden ser útiles.

■ Banco de sangre del cordón umbilical

Desde el primer trasplante exitoso de sangre de cordón en 1988, más de 25 000 trasplantes de sangre del cordón umbilical se han realizado para tratar cánceres hemopoyéticos y diversas condiciones genéticas (Butler, 2011). Hay dos tipos de bancos de sangre del cordón umbilical. Los bancos públicos promueven la donación alogénica, para uso de un destinatario relacionado o no, similar a

la donación de productos sanguíneos (Armson, 2015). Los bancos privados se desarrollaron inicialmente para almacenar células madre para uso autólogo futuro y cobrar tarifas por procesamiento inicial y almacenamiento anual. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2015d) ha llegado a la conclusión de que, si la mujer solicita información sobre la banca del cordón umbilical, sobre las ventajas y desventajas del público *versus* la banca privada debe ser orientada. Algunos estados han pasado leyes que requieren que los médicos informen a los pacientes sobre las opciones bancarias de la sangre del cordón umbilical. Es importante destacar que pocos trasplantes se han realizado mediante el uso de sangre de cordón almacenada sin el conocimiento de una indicación por el receptor (Screnci, 2016). La probabilidad de que la sangre del cordón se use para el niño o miembro de la familia de la pareja de donantes se considera remota, y se recomienda que esa donación se considere cuando un familiar inmediato lleve el diagnóstico de una condición conocida por ser tratable para trasplante hematopoyético (capítulo 56, p. 1075).

REFERENCIAS

- Aerospace Medical Association, Medical Guidelines Task Force. Medical guidelines for airline travel. 2a. ed. *Aviat Space Environ Med* 2003;74:5.
- Afshar Y, Wang ET, Mei J, *et al*. Childbirth education class and birth plans are associated with a vaginal delivery. *Birth* 2017;44(1):29.
- Ahmad F, Hogg-Johnson S, Stewart D, *et al*. Computer-assisted screening for intimate partner violence and control. *Ann Intern Med* 2009;151(2): 94.
- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for perinatal care*. 8a. ed. Elk Grove Village: AAP; 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Intimate partner violence. *Committee Opinion* núm. 518, February 2012.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Alcohol abuse and other substance use disorders: ethical issues in obstetric and gynecologic practice. *Committee Opinion* núm. 633, June 2015a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal growth restriction. *Practice Bulletin* núm. 134, May 2013, Reaffirmed 2015b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Nausea and vomiting of pregnancy. *Practice Bulletin* núm. 153, September 2015c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Umbilical cord blood banking. *Committee Opinion* núm. 648, December 2015d.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Air travel during pregnancy. *Committee Opinion* núm. 443, October 2009, Reaffirmed 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Integrating immunization into practice. *Committee Opinion* núm. 661, April 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Lead screening during pregnancy and lactation. *Committee Opinion* núm. 533, August 2012, Reaffirmed 2016c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Moderate caffeine consumption during pregnancy. *Committee Opinion* núm. 462, August 2010, Reaffirmed 2016d.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Neural tube defects. *Practice Bulletin* núm. 44, July 2003, Reaffirmed 2016e.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. *Committee Opinion* núm. 635, June 2015, Reaffirmed 2016f.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of early onset group B streptococcal disease in newborns. *Committee Opinion* núm. 485, April 2011, Reaffirmed 2016g.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Ultrasound in pregnancy. *Practice Bulletin* núm. 175, December 2016h.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Weight gain during pregnancy. *Committee Opinion* núm. 548, January 2013, Reaffirmed 2016i.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Avoiding inappropriate clinical decisions based on false-positive human chorionic gonadotropin test results. *Committee Opinion* núm. 278, November 2002, Reaffirmed 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal alcohol spectrum disorders (FASD) prevention program. 2017b. Disponible en: <http://www.acog.org/alcohol>. Consultado en Octubre 23, 2017.

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes mellitus. *Practice Bulletin* núm. 180, July 2017c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Marijuana use during pregnancy and lactation. *Committee Opinion* núm. 722, October 2017d.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Method for estimating the due date. *Committee Opinion* núm. 700, May 2017e.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Opioid use and opioid use disorder in pregnancy. *Committee Opinion* núm. 711, August 2017f.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. *Committee Opinion* núm. 650, December 2015, Reaffirmed 2017g.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Carrier screening for genetic conditions. *Committee Opinion* núm. 691, March 2017h.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Smoking cessation during pregnancy. *Committee Opinion* núm. 721, October 2017i.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. *Committee Opinion* núm. 718, September 2017j.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. *Committee Opinion* núm. 495, July 2011, Reaffirmed 2017k.
- American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc* 2008;108:553.
- Armson BA, Allan DS, Casper RF, *et al.* Umbilical cord blood: counseling, collection, and banking. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37:832.
- Aronson ME, Nelson PK. Fatal air embolism in pregnancy resulting from an unusual sex act. *Obstet Gynecol* 1967;30:127.
- Ars CL, Nijs IM, Marroun HE, *et al.* Prenatal folate, homocysteine and vitamin B₁₂ levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: the Generation R Study. *Br J Nutr* 2016;22:1.
- Barker DJ, Osmond C, Law CM, *et al.* The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:237.
- Bartellas E, Crane JM, Daley M, *et al.* Sexuality and sexual activity in pregnancy. *BJOG* 2000;107:964.
- Bech BH, Obel C, Henriksen TB, *et al.* Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomized controlled trial. *BMJ* 2007;335:409.
- Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, *et al.* Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 2010;116(6):1302.
- Berggren EK, Groh-Wargo S, Presley L, *et al.* Maternal fat, but not lean, mass is increased among overweight/obese women with excess gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(6):745.e1.
- Bergsjø P, Denman DW III, Hoffman HJ, *et al.* Duration of human singleton pregnancy. A population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69:197.
- Berlin I, Grangé G, Jacob N, *et al.* Nicotine patches in pregnant smokers: randomized, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. *BMJ* 2014;348:g1622.
- Bernhardt TL, Goldmann RW, Thombs PA, *et al.* Hyperbaric oxygen treatment of cerebral air embolism from orogenital sex during pregnancy. *Crit Care Med* 1988;16:729.
- Bleich AT, Sheffield JS, Wendel GD Jr, *et al.* Disseminated gonococcal infection in women. *Obstet Gynecol* 2012;119(3):597.
- Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, *et al.* High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr* 2007;137(2):447.
- Borrelli F, Capasso R, Aviello G, *et al.* Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstet Gynecol* 2005;105:849.
- Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, *et al.* Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR* 2006;55(RR-14):1.
- Braunstein GD. False-positive serum human chorionic gonadotropin results: causes, characteristics, and recognition. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:217.
- Braunstein GD. The long gestation of the modern home pregnancy test. *Clin Chem* 2014;60(1):18.
- Brown MA, Sinosich MJ, Saunders DM, *et al.* Potassium regulation and progesterone-aldosterone interrelationships in human pregnancy: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:349.
- Butler MG, Menitove JE. Umbilical cord blood banking: an update. *J Assist Reprod Genet* 2011;28:669.
- Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, *et al.* Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med* 1994;331:1739.
- CARE Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ* 2008;337:a2332.
- Carter EB, Temming LA, Akin J, *et al.* Group prenatal care compared with traditional prenatal care: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2016;128(3):551.
- Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, *et al.* Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med* 2017;376(9):815.
- Catalano PM. Increasing maternal obesity and weight gain during pregnancy: the obstetric problems of plentitude. *Obstet Gynecol* 2007;110:743.
- Centers for Disease Control and Prevention. Entry into prenatal care—United States, 1989–1997. *MMWR* 2000;49:393.
- Centers for Disease Control and Prevention. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate—United States, 1995–1996 and 1999–2000. *MMWR* 2004;53(17):362.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the identification and management of lead exposure in pregnant and lactating women. November 2010a. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/leadandpregnancy2010.pdf>. Consultado en Septiembre 19, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR* 2010b;59(10):1.
- Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011;60(2):1.
- Centers for Disease Control and Prevention. PRAMS and smoking. 2013a. Disponible en: <http://www.cdc.gov/prams/TobaccoandPrarms.htm>. Consultado en Septiembre 18, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR* 2013b;62(7):131.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for vaccinating pregnant women. 2016. Disponible en: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/downloads/b_preg_guide.pdf. Consultado en Septiembre 18, 2016.
- Chamberlain G, Broughton-Pipkin F (eds.). *Clinical Physiology in Obstetrics*. 3^a ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.
- Chen PH, Rovi S, Washington J, *et al.* Randomized comparison of 3 methods to screen for domestic violence in family practice. *Ann Fam Med* 2007;5(5):430.
- Child Trends. Databank: late or no prenatal care. 2015. Disponible en: <http://www.childtrends.org/?indicators=late-or-no-prenatal-care>. Consultado en Septiembre 19, 2016.
- Clapp JF III, Kim H, Burciu B, *et al.* Beginning regular exercise in early pregnancy: effect on fetoplacental growth. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1484.
- Clausson B, Granath F, Ekblom A, *et al.* Effect of caffeine exposure during pregnancy on birth weight and gestational age. *Am J Epidemiol* 2002;155:429.
- Clement S, Candy B, Sikorski J, *et al.* Does reducing the frequency of routine antenatal visits have long term effects? Follow up of participants in a randomised controlled trial. *BJOG* 1999;106:367.
- Coker AL, Garcia LS, Williams CM, *et al.* Universal psychosocial screening and adverse pregnancy outcomes in an academic obstetric clinic. *Obstet Gynecol* 2012;119(6):1180.
- Cole LA. The utility of six over-the-counter (home) pregnancy tests. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(8):1317.
- Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, *et al.* Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:CD010078.
- Cooper S, Taggar J, Lewis S, *et al.* Effect of nicotine patches in pregnancy on infant and maternal outcomes at 2 years: follow-up from the randomized, double-blind, placebo-controlled SNAP trial. *Lancet Respir Med* 2014;2(9):728.
- Cox Bauer CM, Bernhard KA, Greer DM, *et al.* Maternal and neonatal outcomes in obese women who lose weight during pregnancy. *J Perinatol* 2016;36(4):278.
- Daru K, Cooper NA, Khan KS, *et al.* Systematic review of randomized trials of the effect of iron supplementation on iron stores and oxygen carrying capacity in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95(3):270.

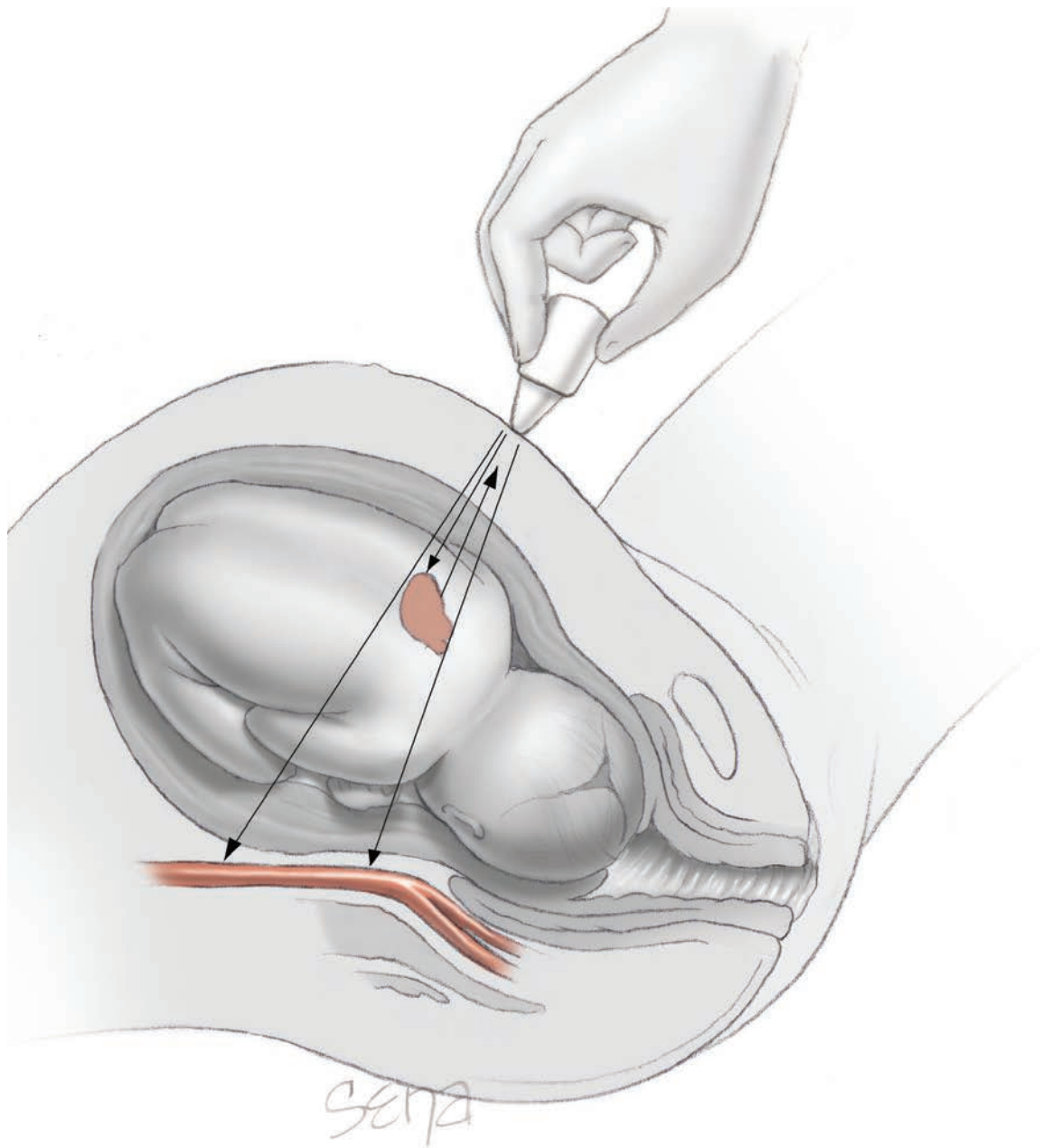
- Davenport MH, Skow RJ, Steinback CD, *et al.* Maternal responses to aerobic exercise in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59(3):541.
- De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, *et al.* Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1: CD008873.
- DeVader SR, Neeley HL, Myles TD, *et al.* Evaluation of gestational weight gain guidelines for women with normal prepregnancy body mass index. *Obstet Gynecol* 2007;110:745.
- Donders GG, Halperin SA, Devligger R, *et al.* Maternal immunization with an investigational trivalent Group B streptococcal vaccine. *Obstet Gynecol* 2016;127(2):213.
- Duncombe D, Skouteris H, Wertheim EH, *et al.* Vigorous exercise and birth outcomes in a sample of recreational exercisers: a prospective study across pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:288.
- Duryea EL, McIntire DD, Leveno KJ, *et al.* The rate of preterm birth in the United States is affected by the method of gestational age assignment. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:331, e1.
- Ekstrand J, Boreus LO, de Chateau P, *et al.* No evidence of transfer of fluoride from plasma to breast milk. *BMJ (Clin Res Ed)* 1981;283:761.
- El-Mohandes A, Herman AA, KI-Khorazaty MN, *et al.* Prenatal care reduces the impact of illicit drug use on perinatal outcomes. *J Perinatol* 2003;23:354.
- Eriksen JLK, Pilliod RA, Caughey AB, *et al.* Impact of late initiation of prenatal care on pregnancy outcomes among women who use drugs. Abstract No. 732. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:S384.
- Facco F, Reid K, Grobman W, *et al.* Short and long sleep duration are associated with extremes of gestational weight gain. Abstract No. 33. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:S24.
- Fawcett EJ, Fawcett JM, Mazmanian D, *et al.* A meta-analysis of the worldwide prevalence of pica during pregnancy and the postpartum period. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;133(3):277.
- Fawzi WW, Msamanga GI, Urassa W, *et al.* Vitamins and perinatal outcomes among HIV-negative women in Tanzania. *N Engl J Med* 2007;356:14.
- Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, *et al.* Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical practice guideline. 2008. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63952/>. Consultado en Septiembre 19, 2016.
- Fleming N, O'Driscoll T, Becker G, *et al.* Adolescent pregnancy guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(8):740.
- Foster M, Herulah UNPrasad A, *et al.* Zinc status of vegetarians during pregnancy: a systematic review of observational studies and meta-analysis of zinc intake. *Nutrients* 2015;7(6):4512.
- Giglio JA, Lanni SM, Laskin DM, *et al.* Oral health care for the pregnant patient. *J Can Dent Assoc* 2009;75(1):43.
- Green PP, McKnight-Eily LR, Tan CH, *et al.* Vital signs: alcohol-exposed pregnancies—United States, 2011–2013. *MMWR* 2016;65(4):91.
- Gregory KD, Johnson CT, Johnson TR, *et al.* The content of prenatal care. *Women's Health Issues* 2006;16:198.
- Grenache DG. Variable accuracy of home pregnancy tests: truth in advertising? *Clin Chem Lab Med* 2015;53(3):339.
- Grudzinskas JG, Watson C, Chard T, *et al.* Does sexual intercourse cause fetal distress? *Lancet* 1979;2:692.
- Gutke A, Betten C, Degerskär K, *et al.* Treatments for pregnancy-related lumbopelvic pain: a systematic review of physiotherapy modalities. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(11):1156.
- Haragan AF, Hulsey TC, Hawk AF, *et al.* Diagnostic accuracy of fundal height and handheld ultrasound-measured abdominal circumference to screen for fetal growth abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(6):820.e1.
- Healy CM, Rench MA, Baker CJ, *et al.* Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis* 2013;56(4):539.
- Herbert WNP, Brunninghaus HM, Barefoot AB, *et al.* Clinical aspects of fetal heart auscultation. *Obstet Gynecol* 1987;69:574.
- Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, *et al.* Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observation cohort study. *Lancet* 2007;369:578.
- Higginbottom MC, Sweetman L, Nyhan WL, *et al.* A syndrome of methylmalonic aciduria, homocystinuria, megaloblastic anemia and neurologic abnormalities in a vitamin B12-deficient breast-fed infant of a strict vegetarian. *N Engl J Med* 1978;299:317.
- Higgins JR, Walshe JJ, Conroy RM, *et al.* The relation between maternal work, ambulatory blood pressure, and pregnancy hypertension. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:389.
- Hollier LM, Hill J, Sheffield JS, *et al.* State laws regarding prenatal syphilis screening in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1178.
- Horowitz HS, Heifetz SB. Effects of prenatal exposure to fluoridation on dental caries. *Public Health Rep* 1967;82:297.
- Hyttén FE, Chamberlain G (eds.). *Clinical Physiology in Obstetrics*. 2a. ed. Oxford: Blackwell; 1991.
- Hyttén FE, Leitch I. *The Physiology of Human Pregnancy*. 2a. ed. Oxford: Blackwell; 1971.
- Ickovics JR, Earnshaw V, Lewis JB, *et al.* Cluster randomized controlled trial of group prenatal care: perinatal outcomes among adolescents in New York City health centers. *Am J Public Health* 2016;106(2):359.
- Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. Washington: The National Academies Press; 2006.
- Institute of Medicine. *DRI Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington: The National Academies Press; 2011.
- Institute of Medicine and National Research Council. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington: The National Academic Press; 2009.
- Jackson RA, Gardner S, Torres LN, *et al.* My obstetrician got me fired: how work notes can harm pregnant patients and what to do about it. *Obstet Gynecol* 2015;126(2):250.
- Jebeile H, Mijatovic J, Louie JC, *et al.* A systematic review and meta-analysis of energy intake and weight gain in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015;214(4):465.
- Jimenez JM, Tyson JE, Reisch JS, *et al.* Clinical measures of gestational age in normal pregnancies. *Obstet Gynecol* 1983;61:438.
- Johnson S, Cushion M, Bond S, *et al.* Comparison of analytical sensitivity and women's interpretation of home pregnancy tests. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(3):391.
- Kiel DW, Dodson EA, Artal R, *et al.* Gestational weight gain and pregnancy outcomes in obese women: how much is enough. *Obstet Gynecol* 2007;110:752.
- Kim DK, Bridges CB, Harriman KH, *et al.* Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older—United States, 2016. *MMWR* 2016;65(4):88.
- Kiss H, Widham A, Geusau A, *et al.* Universal antenatal screening for syphilis: is it still justified economically? A 10-year retrospective analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;112:24.
- Kyle UG, Pichard C. The Dutch Famine of 1944–1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:388.
- Lacroix R, Eason E, Melzack R, *et al.* Nausea and vomiting during pregnancy: a prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:931.
- Leveno KJ, McIntire DD, Bloom SL, *et al.* Decreased preterm births in an inner-city public hospital. *Obstet Gynecol* 2009;113(3):578.
- Liddle SD, Pennick V. Interventions for preventing and treating low-back and pelvic pain during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD001139.
- Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, *et al.* Effect of prenatal supplementation with vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: the VDAART randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(4):362.
- Lockhart EM, Ben Abdallah AM, Tuuli MG, *et al.* Obstructive sleep apnea in pregnancy: assessment of current screening tools. *Obstet Gynecol* 2015;126(1):93.
- Loudon I. *Death in Childbirth*. New York: Oxford University Press; 1992.
- Luke B, Brown MB, Misiunas R, *et al.* Specialized prenatal care and maternal and infant outcomes in twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;934.
- Magann EF, Evans SF, Weitz B, *et al.* Antepartum, intrapartum, and neonatal significance of exercise on healthy low-risk pregnant working women. *Obstet Gynecol* 2002;99:466.
- Maheshwari UR, King JC, Leybin L, *et al.* Fluoride balances during early and late pregnancy. *J Occup Med* 1983;25:587.
- Man LX, Chang B. Maternal cigarette smoking during pregnancy increases the risk of having a child with a congenital digital anomaly. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:301.
- Margulies R, Miller L. Fruit size as a model for teaching first trimester uterine sizing in bimanual examination. *Obstet Gynecol* 2001;98(2):341.
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, *et al.* Births: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009;57(7):1.
- McCauley ME, van den Broek N, Dou L, *et al.* Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD008666.
- McDuffie RS Jr, Beck A, Bischoff K, *et al.* Effect of frequency of prenatal care visits on perinatal outcome among low-risk women. A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;275:847.

- Metz TD, Stickrath EH. Marijuana use in pregnancy and lactation: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(6):761.
- Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 2006;355:1885.
- Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF, et al. Maternal vitamin B₁₂ status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification. *Pediatrics* 2009;123(3):917.
- Montagnana M, Trenti T, Aloe R, et al. Human chorionic gonadotropin in pregnancy diagnostics. *Clin Chim Acta* 2011;412(17-18):1515.
- Morgan JL, Baggari SR, McIntire DD, et al. Pregnancy outcomes after antepartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine. *Obstet Gynecol* 2015;125(6):1433.
- Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, et al. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2000;95:623.
- Murray N, Homer CS, Davis GK, et al. The clinical utility of routine urinalysis in pregnancy: a prospective study. *Med J Aust* 2002;177:477.
- Newman RB, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. Occupational fatigue and preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:438.
- Norén L, Östgaard S, Johansson G, et al. Lumbar back and posterior pelvic pain during pregnancy: a 3-year follow-up. *Eur Spine J* 2002;11:267.
- Nossier SA, Naeim NE, El-Saitre NA, et al. The effect of zinc supplementation on pregnancy outcomes: a double-blind, randomized controlled trial, Egypt. *Br J Nutr* 2015;114(2):274.
- Ota E, Mori R, Middleton P, et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD000230.
- Patel MV, Nuthalapaty FS, Ramsey PS, et al. Pica: a neglected risk factor for preterm birth. *Obstet Gynecol* 2004;103:68S.
- Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH, et al. Behavioral counseling and pharmacotherapy interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant women: a review of reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;163(8):608.
- Partridge S, Balayla J, Holcroft CA, et al. Inadequate prenatal care utilization and risks of infant mortality and poor birth outcome: a retrospective analysis of 28,729,765 U.S. deliveries over 8 years. *Am J Perinatol* 2012;29(10):787.
- Phupong V, Hanprasertpong T. Interventions for heartburn in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD011379.
- Pitkin RM. Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:99.
- Pollak KI, Oncken CA, Lipkus IM, et al. Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy. *Am J Prev Med* 2007;33(4):297.
- Poskus T, Buzinskiene D, Drasutiene G, et al. Haemorrhoids and anal fissures during pregnancy and after childbirth: a prospective cohort study. *BJOG* 2014;121(13):1666.
- Power ML, Wilson EK, Hogan SO, et al. Patterns of preconception, prenatal and postnatal care for diabetic women by obstetrician-gynecologists. *J Reprod Med* 2013;58(1-2):7.
- Pritchard JA, Scott DE. Iron demands during pregnancy. In Hallberg L, Harwerth HG, Vannotti A (eds.). *Iron Deficiency: Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy*. New York: Academic Press; 1970.
- Read JS, Klebanoff MA. Sexual intercourse during pregnancy and preterm delivery: effects of vaginal microorganisms. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:514.
- Rink BD, Norton ME. Screening for fetal aneuploidy. *Semin Perinatol* 2016;40(1):35.
- Rumbold A, Ota E, Nagata C, et al. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD004072.
- Ryan ET, Wilson ME, Kain KC, et al. Illness after international travel. *N Engl J Med* 2002;347:505.
- Sa Roriz Fonteles C, Zero DT, Moss ME, et al. Fluoride concentrations in enamel and dentin of primary teeth after pre- and postnatal fluoride exposure. *Caries Res* 2005;39:505.
- Sagedal LR, Overby NC, Bere E, et al. Lifestyle intervention to limit gestational weight gain: the Norwegian Fit for Delivery randomized controlled trial. *BJOG* 2017;124(1):97.
- Salam RA, Zuberi NF, Bhutta ZA, et al. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD000179.
- Sayle AE, Savitz DA, Thorp JM Jr, et al. Sexual activity during late pregnancy and risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2001;97:283.
- Schauberger CW, Rooney BL, Brimer LM, et al. Factors that influence weight loss in the puerperium. *Obstet Gynecol* 1992;79:424.
- Schrag SJ. Maternal immunization to prevent neonatal group B streptococcal disease. *Obstet Gynecol* 2016;127(2):199.
- Scott DE, Pritchard JA, Satin AS, et al. Iron deficiency during pregnancy. In Hallberg L, Harwerth HG, Vannotti A (eds.). *Iron Deficiency: Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy*. New York: Academic Press; 1970.
- Scenci M, Murgi E, Valle V, et al. Sibling cord blood donor program for hematopoietic cell transplantation: the 20-year experience in the Rome Cord Blood Bank. *Blood Cells Mol Dis* 2016;57:71.
- Sibai BM, Villar MA, Bray E, et al. Magnesium supplementation during pregnancy: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:115.
- Siddique J, Lauderdale DS, VanderWeele TJ, et al. Trends in prenatal ultrasound use in the United States. *Med Care* 2009;47:1129.
- Siu AL. U.S. Preventive Services Task Force: Behavioral and pharmacotherapy interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2015;163(8):622.
- Smith CA. Effects of maternal under nutrition upon the newborn infant in Holland (1944-1945). *Am J Obstet Gynecol* 1947;30:229.
- Smith MW, Marcus PS, Wurtz LD, et al. Orthopedic issues in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63:103.
- Spierings EL, Sabin TD. De novo headache during pregnancy and puerperium. *Neurologist* 2016;21(1):1.
- Spindel ER, McEvoy CT. The role of nicotine in the effects of maternal smoking during pregnancy on lung development and childhood respiratory disease: implications for dangers of E-cigarettes. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(5):486.
- Staruch M, Kucharczyk A, Zawadzka K, et al. Sexual activity during pregnancy. *Neuro Endocrinol Lett* 2016;37(1):53.
- Stein Z, Susser M, Saenger G, et al. Nutrition and mental performance. *Science* 1972;178:708.
- Stephens TV, Payne M, Ball Ro, et al. Protein requirements of healthy pregnancy women during early and late gestation are higher than current recommendations. *J Nutr* 2015;145(1):73.
- Stewart RD, Nelson DB, Adhikari EH, et al. The obstetrical and neonatal impact of maternal opioid detoxification in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:267.e1.
- Sugarman SD. Cases in vaccine court—legal battles over vaccines and autism. *N Engl J Med* 2007;257:1275.
- Tan PC, Yow CM, Omar SZ, et al. Effect of coital activity on onset of labor in women scheduled for labor induction. *Obstet Gynecol* 2007;110: 820.
- Taylor CM, Golding J, Emond AM, et al. Adverse effects of maternal lead levels on birth outcomes in the ALSPAC study: a prospective birth cohort study. *BJOG* 2015;122(3):322.
- Thompson WW, Price C, Goodson B, et al. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *N Engl J Med* 2007;257: 1281.
- Till SR, Everetts D, Haas DM, et al. Incentives for increasing prenatal care use by women in order to improve maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:CD009916.
- Tong VT, Dietz PM, Morrow B, et al. Trends in smoking before, during, and after pregnancy—pregnancy risk assessment monitoring system, United States, 40 sites, 2000-2010. *MMWR* 2013;62(6):1.
- Tozzi AE, Bisiacchi P, Tarantino V, et al. Neuropsychological performance 10 years after immunization in infancy with thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics* 2009;123(2):475.
- U.S. Department of Health and Human Services. *Reducing tobacco use: a report of the Surgeon General*. Atlanta, U.S.: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2000.
- U.S. Environmental Protection Agency. Fish: what pregnant women and parents need to know. 2014. Disponible en: <http://www.fda.gov/Food/FoodbornellnessContaminants/Metals/ucm393070.htm>. Consultado en Septiembre 19, 2016.
- U.S. Preventive Services Task Force. Recommendation statement: clinical guidelines: folic acid for the prevention of neural tube defects. *Ann Intern Med* 2009;150:626.
- Villar J, Báaqueel H, Piaggio G, et al. WHO antenatal care randomised trial for the evaluation of a new model of routine antenatal care. *Lancet* 2001;357:1551.
- Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC, et al. Prenatal care and black-white fetal death disparity in the United States: heterogeneity by high-risk conditions. *Obstet Gynecol* 2002;99:483.
- Wang SM, Dezinno P, Maranets I, et al. Low back pain during pregnancy: prevalence, risk factors, and outcomes. *Obstet Gynecol* 2004;104:65.
- Washington State Health Care Authority. Ultrasonography (ultrasound) in pregnancy: a health technology assessment. 2010. Disponible en: ht-

- [tp://www.hta.hca.wa.gov/documents/final_report_ultrasound.pdf](http://www.hta.hca.wa.gov/documents/final_report_ultrasound.pdf). Consultado en Septiembre 19, 2016.
- West KP. Vitamin A deficiency disorders in children and women. *Food Nutr Bull* 2003;24:S78.
- Widen EM, Whyatt RM, Hoepner LA, *et al*. Excessive gestational weight gain is associated with long-term body fat and weight retention at 7 y postpartum in African American and Dominican mothers with underweight, normal, and overweight prepregnancy BMI. *Am J Clin Nutr* 2015;102(6):1460.
- Wilcox AJ, Baird DD, Dunson D, *et al*. Natural limits of pregnancy testing in relation to the expected menstrual period. *JAMA* 2001;286:1759.
- Wilson DL, Barnes M, Ellett L, *et al*. Decreased sleep efficiency, increased wake after sleep onset and increased cortical arousals in late pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51(1):38.
- Worthen N, Bustillo M. Effect of urinary bladder fullness on fundal height measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:759.
- Xu J, Kochanek KD, Murphy SL, *et al*. Deaths: final data for 2007. *Nat Stat Vit Rep* 2010;58(19):1.
- Zaman K, Roy E, Arifeen SE, *et al*. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359(15):1555.

SECCIÓN 5

EL PACIENTE FETAL



CAPÍTULO 10

Imágenes fetales

LA ECOGRAFÍA EN OBSTETRICIA	182
ANATOMÍA NORMAL Y ANÓMALA DEL FETO	191
ECOGRAFÍA DE TRES Y CUATRO DIMENSIONES	212
DOPPLER	213
VISUALIZACIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA	215

Después del descubrimiento del rayo de Roentgen y los diferentes usos a los cuáles puede ser sometido, se pensó que además nos ofrecía un método valioso para investigar la forma y el tamaño de la pelvis.

— J. Whitridge Williams (1903)

Las técnicas de rayos X estaban sólo en el horizonte cuando la primera edición de este libro de texto fue publicada. La primera aplicación se concentró en la pelvis materna sin atención al feto. Por tanto, las anomalías congénitas no se descubrían normalmente hasta el nacimiento. Los esfuerzos radiográficos subsiguientes para evaluar al feto fueron reemplazados más tarde por la ultrasonografía y más recientemente con las imágenes por resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*), técnicas que se han tornado cada vez más complejas. La subespecialidad de la medicina fetal se ha desarrollado debido a estos avances, y hoy el médico apenas puede imaginarse el cuidado obstétrico sin ellos.

LA ECOGRAFÍA EN OBSTETRICIA

La ecografía prenatal puede ser utilizada para valorar con exactitud la edad gestacional, el número de fetos, la viabilidad, y la ubicación de la placenta, y puede ayudar en el diagnóstico de muchas anomalías del feto. Con mejoras en la resolución y en la visualización de la imagen, las anomalías son detectadas en el primer trimestre cada vez más, y el Doppler se usa para controlar los embarazos complicados por anemia o dificultades en el crecimiento. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016) recomienda que la ecografía prenatal sea realizada en todos los embarazos y la considera una parte importante del cuidado obstétrico en Estados Unidos.

■ Tecnología y seguridad

La imagen en tiempo real en la pantalla del ultrasonido se produce por ondas sonoras que se reflejan de retorno de las superficies hísticas del feto, el fluido amniótico y la placenta. Los transductores de sector de matriz contienen grupos de cristales piezoeléctricos trabajando simultáneamente en matrices. Esos cristales convierten la energía eléctrica en ondas sonoras, que se emiten en pulsos sincronizados. Las ondas sonoras pasan a través de las capas de tejido y se reflejan en el transductor cuando encuentran una interfaz entre tejidos de diferentes densidades. El tejido denso, como el hueso, produce ondas de reflejo de alta densidad que se despliegan como ecos brillantes en la pantalla. Inversamente, el líquido genera pocas ondas que se reflejan y aparece oscuro. Las imágenes digitales generadas de 50 a más de 100 cuadros por segundo sufren un proceso posterior que produce la apariencia de imágenes en tiempo real.

El *ultrasonido* se refiere a las ondas sonoras que viajan a una frecuencia por encima de 20 000 hertz (ciclos por segundo). Los transductores de alta frecuencia producen mejor resolución de imágenes, mientras que las frecuencias más bajas penetran en el tejido de manera más efectiva. Los transductores usan tecnología de banda ancha para funcionar dentro de un rango de frecuencias. En las primeras etapas del embarazo, un transductor transvaginal de 5 a 10 megahertz (MHz) normalmente proporciona

una resolución excelente, porque el feto primario está cerca del transductor. En el primer y segundo trimestres, un transductor transabdominal de 4 a 6 MHz está del mismo modo suficientemente cerca del feto como para producir imágenes precisas. Ya en el tercer trimestre, sin embargo, un transductor de baja frecuencia de 2 a 5 MHz puede que necesite penetrar en el tejido —particularmente en pacientes obesas— y llevar a comprometer la resolución.

La seguridad del feto

La ecografía debe ser realizada sólo por una indicación médica válida, y utilizar el entorno de exposición más bajo posible para obtener la información necesaria —el principio *ALARA* (*as low as reasonably achievable*)— lo más bajo que razonablemente se pueda lograr. Estos exámenes se realizan solamente por aquellas personas entrenadas para reconocer anomalías fetales y artefactos que puedan imitar una patología, utilizando técnicas para evitar una exposición innecesaria al ultrasonido y que sea considerado seguro para el feto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016; American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013b). No se ha demostrado una relación causal entre el ultrasonido diagnóstico y cualquier efecto adverso reconocido en el embarazo humano. La Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología (2016) concluye, además, que no hay una asociación científicamente probada entre la exposición al ultrasonido en el primer y segundo trimestres y el trastorno del espectro del autismo o su gravedad.

Se requiere que todas las máquinas de ecografía desplieguen dos índices: el *índice térmico* y el *índice mecánico*. El índice térmico es una medida de la relativa probabilidad de que la prueba pueda elevar la temperatura, potencialmente lo suficientemente alta como para provocar daño. A pesar de esto, el daño fetal que resulta de equipos de ultrasonido disponibles comercialmente en prácticas de rutina es extremadamente improbable. El potencial para elevar la temperatura es más alto si el tiempo de examen resulta muy largo y es mayor cerca del hueso que en el tejido blando. Teóricamente los riesgos son más elevados durante la organogénesis que más tarde durante el embarazo. El índice térmico para el tejido blando, *tis*, se usa antes de las 10 semanas de gestación, y para el hueso, *tib*, se usa en el transcurso o luego de las 10 semanas (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013b). El índice térmico es más alto con aplicaciones de Doppler pulsado que con un escaneo modo-B de rutina (p. 213). En el primer trimestre, si un Doppler pulsado es indicado clínicamente, el índice térmico debe ser ≤ 0.7 , y el tiempo de exposición tan breve como sea posible (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2016). Para documentar el ritmo cardíaco fetal o embrionario, se utiliza la imagen por modo de movimiento (M-mode) en vez de la imagen por Doppler pulsado.

El índice mecánico es una medida de la probabilidad de efectos adversos relacionados con la presión por rarefacción, como la cavitación —que es relevante sólo en tejidos que contienen aire. Los agentes de contraste del ultrasonido de microburbuja no se usan en el embarazo por esta razón. En los tejidos de mamíferos que no contienen cuerpos de gas, no se han reportado efectos adversos por el rango de exposiciones con un diagnóstico relevante. Como los fetos no contienen cuerpos de gas, no se consideran en riesgo.

El uso de la ecografía para usos no médicos, como un “recuerdo de la imagen del feto” se considera *contrario a la práctica médica responsable* y no está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (2014), ni por el Instituto Americano de Ultrasonido en Medicina (2012, 2013b), o el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016).

Seguridad del operador

El predominio de molestias o daños músculo esqueléticos relacionados con el trabajo entre los operadores de ecografía se aproxima a 70% (Janga, 2012; Roll, 2012). Los principales factores de riesgo por lesiones durante los exámenes por ultrasonido transabdominal son las posiciones incómodas, fuerzas estáticas sostenidas, y varios agarres usados mientras se maniobra con el transductor (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, 2006). La constitución materna puede contribuir, porque se utiliza más fuerza cuando se realizan imágenes a pacientes obesas.

Las siguientes pautas pueden ayudar a evitar lesiones:

1. Ubique al paciente cerca de usted en la mesa de examen. Como resultado, su codo está cerca de su cuerpo, la extensión del hombro es menor de 30 grados, y el pulgar está hacia arriba.
2. Ajuste la altura de la mesa o de la silla para que su antebrazo esté paralelo al piso.
3. Si está sentado, utilice una silla con respaldo, apoye sus pies, y mantenga los tobillos en posición neutral. No se incline hacia el paciente o el monitor.
4. Póngase directamente frente al monitor y ubíquelo para que se vea en un ángulo neutral, como a 15 grados hacia abajo.
5. Evite tratar de alcanzar, doblarse, o virarse mientras realice el escaneo.
6. Las pausas frecuentes pueden evitar las torceduras musculares. Ejercicios de estiramiento y fortalecimiento pueden ser útiles.

Evaluación de la edad gestacional

Mientras más temprano sea realizada la ecografía, más precisa será la evaluación de la edad gestacional. Criterios específicos para “arreglar la fecha” del embarazo, es decir, reasignar la edad gestacional y fecha estimada de parto utilizando resultados ecográficos, se muestran en el **cuadro 10-1**. La única excepción para la revisión de la edad gestacional basada en una ecografía temprana es si el embarazo resultó de la tecnología de reproducción asistida, en cual caso se supone la exactitud de la evaluación de la edad gestacional.

La medición ecográfica del largo coronilla-rabadilla (CRL, *crown-rump length*) es el método más exacto para establecer o confirmar la

CUADRO 10-1 Evaluación de la edad gestacional ecográfica

Edad gestacional	Parámetro(s)	Umbral a revisar ^a
<9 semanas	CRL	>5 días
9 a <14 semanas	CRL	>7 días
14 a <16 semanas	BPD, HC, AC, FL	>7 días
16 a <22 semanas	BPD, HC, AC, FL	>10 días
22 a <28 semanas	BPD, HC, AC, FL	>14 días
≥28 semanas	BPD, HC, AC, FL	>21 días

^a La edad gestacional sonográfica debe ser usada cuando la edad gestacional derivada del LMP difiere de la que se obtuvo con la ecografía por el valor del umbral.

AC (*abdominal circumference*): circunferencia abdominal; BPD (*biparietal diameter*): diámetro biparietal; CRL: largo coronilla-rabadilla; FL (*femur length*): longitud del fémur; HC (*head circumference*): circunferencia cefálica; LMP (*last menstrual period*): último periodo menstrual. Modificado de American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017b.

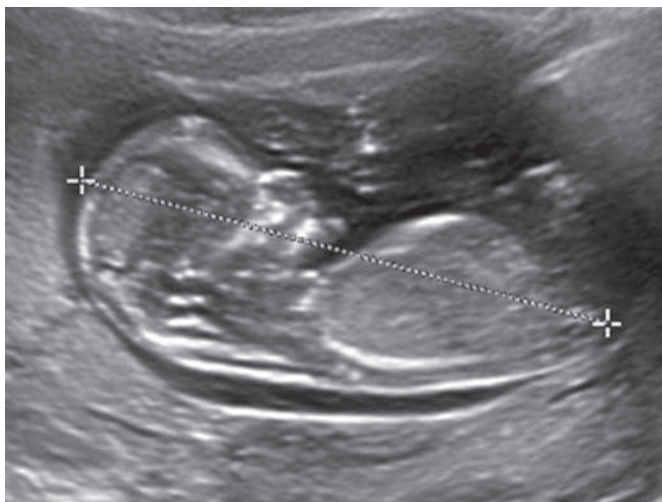


FIGURA 10-1 La medida de la longitud coronilla-rabadilla en este feto de 12 semanas y 3 días se aproxima a 6 cm.

edad gestacional (apéndice, p. 1263). Como se ha notado, la imagen transvaginal por lo general ofrece imágenes de más alta resolución. CRL se mide en el plano medio sagital con el embrión o el feto en una posición no flexionada, neutral para que su longitud pueda ser

medida en una línea recta (figura 10-1). La medición no debe incluir ni el saco vitelino ni un brote de extremidades. Se utiliza la media de tres medidas discretas. Hasta la 13^{6/7} semanas de gestación, la CRL es exacta dentro de los 5 a 7 días (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017b).

Comenzando en la semana 14^{0/7}, las fórmulas del software del equipo calculan la edad gestacional y el peso fetal de medidas del diámetro biparietal, la circunferencia de la cabeza y el abdomen y la longitud del fémur (figura 10-2). Los estimados son más exactos cuando se utilizan múltiples parámetros, pero pueden sobrestimar o subestimar el peso fetal hasta un 20% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016). Varios nomogramas para otras estructuras fetales, incluyendo el diámetro del cerebelo, la longitud del oído, las distancias oculares, la circunferencia torácica, y las longitudes del riñón, los huesos largos y los pies, pueden ser utilizadas para tratar preguntas específicas relacionadas con anomalías o síndromes del sistema de órganos (apéndice, p. 1266).

El diámetro biparietal (BPD, *biparietal diameter*) refleja con mayor exactitud la edad gestacional, con una variación de 7 a 10 días en el segundo trimestre. El BPD se mide perpendicular a la línea media de la hoz en la *vista transtalámica*, a nivel del tálamo y el *cavum septum pellucidum* (CSP, *cavum septum pellucidum*) (véase figura 10-2A). Los calibradores se sitúan desde el borde externo del cráneo en el campo cercano al borde interno del mismo en el campo lejano. La circunferencia cefálica (HC, *head circumference*) también se mide en la vista transtalámica. Una elipsis se coloca alrededor del

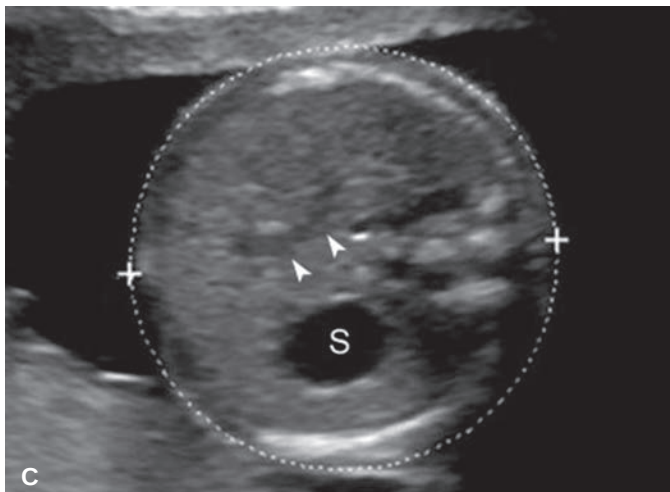
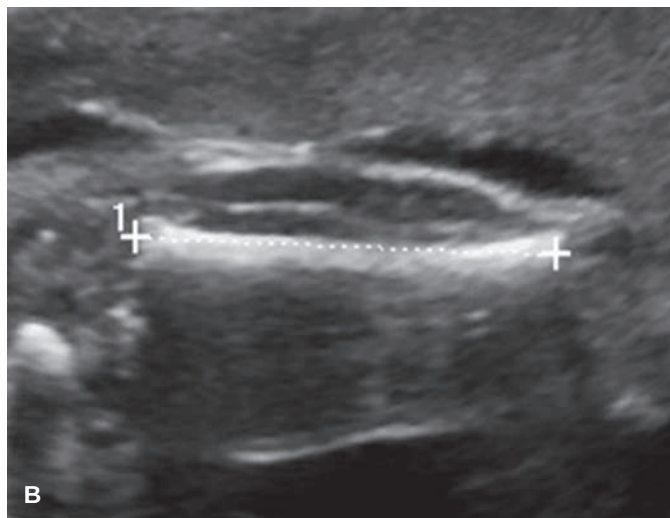
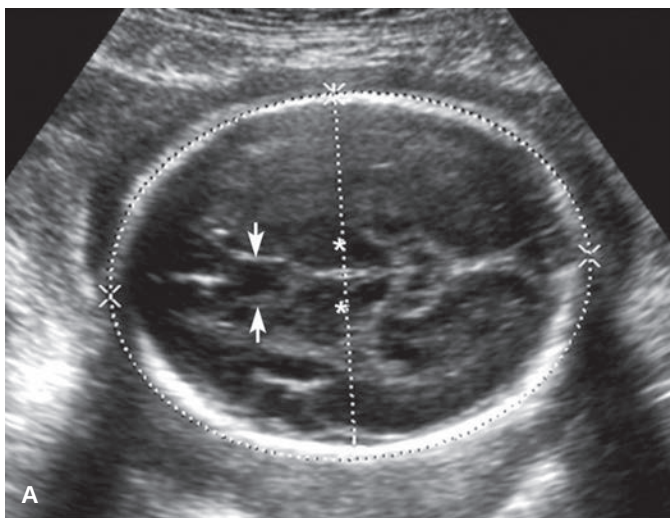


FIGURA 10-2 Biometría fetal. **A.** Vista transtalámica. Una imagen trasversa (axial) de la cabeza se obtiene al nivel del *cavum septum pellucidum* (flechas) y tálamo (asteriscos). El diámetro biparietal se mide perpendicular a la línea media sagital, desde el borde externo del cráneo en el campo cercano al borde interno del mismo en el campo lejano. Por convención, el campo cercano es aquel que está más próximo del transductor ecográfico. La circunferencia de la cabeza se mide alrededor del borde externo del cráneo. **B.** Longitud del fémur. El fémur se mide perpendicular al eje femoral, desde el final de cada diáfisis, excluyendo la epífisis. **C.** Circunferencia abdominal. Ésta es una medida transversal al nivel del estómago (S). La estructura en forma de J (puntas de flechas) indica la confluencia de la vena umbilical y la vena porta derecha. Idealmente, sólo una costilla es visible a cada lado del abdomen, lo que indica que la imagen no fue tomada desde un ángulo oblicuo.

borde externo del cráneo o la circunferencia se calcula usando BPD y los valores del diámetro occipital-frontal (OFD, *occipital-frontal diameter*). El *índice cefálico*, que es el BPD dividido por el OFD, es normalmente 70 a 86%.

Si la forma de la cabeza es aplastada —*dolicocefalia*, o redonda —*braquicefalia*, la HC es más confiable que el BPD. Estas variantes de formas de la cabeza pueden ser normales o pueden ser secundarias a la posición fetal u oligohidramnios. Pero la dolicocefalia puede ocurrir con defectos en el tubo neural, y la braquicefalia puede verse en fetos con síndrome de Down. También, con la forma del cráneo anómala, la *craniosinostosis* y otras anomalías craneofaciales son una consideración.

La longitud del fémur (FL) se correlaciona bien con el BPD y con la edad gestacional. Se mide con el haz de luz perpendicular al axis largo del eje. Se colocan calibradores al final de cada diáfisis calcificada, y se excluye la epífisis. Para estimar la edad gestacional, tiene una variación de 7 a 11 días en el segundo trimestre (véase figura 10-2B). Una medición del fémur que es <2.5vo percentil para la edad gestacional o que es acortada a $\leq 90\%$ de lo que se espera basado en el BPD medido es un marcador menor para síndrome de Down (capítulo 14, p. 287). El rango normal para la FL a la proporción de la circunferencia abdominal (AC) es por lo regular 20 a 40%. Una FL drásticamente precortada o una proporción FL-a-AC por debajo del 18% da lugar a una evaluación por displasia ósea (p. 210).

De los parámetros biométricos, la AC se afecta más por el crecimiento fetal. Por tanto, para la estimación de la edad gestacional, AC tiene la variación mayor, que puede llegar de 2 a 3 semanas en el segundo trimestre. Para medir la AC, se coloca un círculo fuera de la piel del feto, en una imagen transversal que contiene el estómago y la confluencia de la vena umbilical con el seno portal (véase figura 10-2C). La imagen debe aparecer lo más redonda posible e idealmente contiene no más de una costilla a cada lado del abdomen. Los riñones no deben estar visibles en la imagen.

La variabilidad de la estimación de la edad gestacional ecográfica aumenta con el avance de la gestación. En consecuencia, los embarazos que no han sido estimados por imágenes antes de las 22 semanas para confirmar o revisar la edad gestacional son considerados *subóptimos de fecha* (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a). Aunque la estimación es mejorada al promediar múltiples parámetros, si un parámetro difiere significativamente de los otros, debe considerarse su exclusión del cálculo.

CUADRO 10-2 Algunas indicaciones para la prueba de ultrasonido del primer trimestre

- Confirmar un embarazo intrauterino
- Evaluar una sospecha de embarazo ectópico
- Definir la causa de sangramiento vaginal
- Evaluar el dolor pélvico
- Estimar la edad gestacional
- Diagnóstico o evaluación de un embarazo múltiple
- Confirmar actividad cardíaca
- Toma de muestra de una vellosidad coriónica, transferencia de embrión y localización y extracción de un dispositivo intrauterino
- Valorar ciertas anomalías fetales, como la anencefalia, en pacientes de alto riesgo
- Evaluar masas pélvicas maternas y/o anomalías uterinas
- Medir la translucidez de la nuca como parte del programa para el pesquiasaje para detectar aneuploidía fetal
- Evaluar una sospecha de enfermedad trofoblástica gestacional

Modificado del American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013a.

El valor atípico puede ser el resultado de mala visibilidad, pero también podría indicar una anomalía fetal o problema de crecimiento, las tablas de referencia como la del apéndice (p. 1264) pueden ser usadas para estimar los percentiles del peso fetal.

■ La ecografía del primer trimestre

Las indicaciones para la ecografía antes de las 14 semanas de gestación se presentan en el **cuadro 10-2**. Un embarazo temprano puede ser evaluado utilizando la ecografía transabdominal, transvaginal o ambas. Los componentes en la lista en el **cuadro 10-3** deben ser evaluados. La ecografía del primer trimestre puede diagnosticar con fiabilidad una gestación anembrionica, la muerte del embrión, embarazo ectópico, o la enfermedad trofoblástica gestacional. El primer trimestre es también el momento ideal para evaluar el útero, los anexos y el fondo del saco. La determinación de

CUADRO 10-3 Componentes de una prueba estándar de ultrasonido por trimestre

Primer trimestre	Segundo y tercer trimestre
Tamaño del saco gestacional, ubicación, y número	Número de fetos, incluyendo la amnionicidad y corionicidad del embarazo múltiple
Identificación del embrión y/o saco vitelino	Actividad cardíaca fetal
Longitud coronilla-rabadilla	Presentación del feto
Número de fetos, incluyendo la amnionicidad y corionicidad del embarazo múltiple	Ubicación de la placenta, apariencia y relación con el orificio cervical interno, con documentación del lugar de la inserción del cordón umbilical cuando sea técnicamente posible
Actividad cardíaca del embrión/feto	Volumen del fluido amniótico
Evaluación de la anatomía embrionica/fetal apropiada para el primer trimestre	Evaluación de la edad gestacional
Evaluación del útero materno, anexos, y fondo del saco	Estimado del peso del feto
Evaluación de la región de la nuca del feto, con la consideración de la evaluación de la translucidez de la nuca del feto	Inspección anatómica del feto, incluyendo la documentación de limitaciones técnicas
	Evaluación del útero materno, anexos, y cuello del útero cuando sea debido

Modificado del American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013a.

corionicidad en un embarazo múltiple es más exacta en el primer trimestre (capítulo 45, p. 868).

Un saco gestacional intrauterino es visualizado de forma fiable con la ecografía transvaginal a las 5 semanas, y un embrión con actividad cardíaca a las 6 semanas (figura 10-3). El embrión debe ser visible transvaginalmente una vez que el diámetro promedio del saco ha alcanzado los 25 mm —de lo contrario, la gestación es *anembrionaria*. El movimiento cardíaco es usualmente visible por imágenes transvaginales cuando la longitud del embrión ha alcanzado 5 mm. En embriones con <7 mm sin actividad cardíaca, debe realizarse un examen subsiguiente para determinar su viabilidad (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016). En el hospital de Parkland se diagnostica la muerte en el primer trimestre si el embrión ha alcanzado los 10 mm y no tiene movimiento cardíaco. Otros criterios para el diagnóstico se encuentran en el capítulo 18 (cuadro 18-3, p. 350).

Traslucidez de la nuca

La evaluación de la translucidez de la nuca (NT, *nuchal translucency*) es un componente del chequeo aneuploide del primer trimestre, discutido en el capítulo 14 (p. 281). Éste representa el máximo grosor del área subcutánea translúcida entre la piel y el tejido blando que recubre la columna vertebral del feto detrás del cuello. La NT se mide en el plano sagital, entre las 11 y 14 semanas de gestación utilizando criterios precisos (cuadro 10-4). Cuando la medida de NT se aumenta, el riesgo de aneuploidía fetal y varias anomalías estructurales —en particular defectos cardíacos— se eleva significativamente.

Detección de anomalía fetal

La evaluación de anomalías selectivas fetales en embarazos de riesgo se hace con una ecografía del primer trimestre (véase cuadro 10-2). La investigación en esta área se ha enfocado en la anatomía visible a las 11 a 14 semanas de embarazo, que coincide con la ecografía que se realiza como parte del diagnóstico de aneuploidia. *Con la tecnología actual, no es realista esperar que todas las anomalías importantes detectables en el segundo trimestre puedan ser visualizadas en el primero.* Por tanto, el escaneo del primer trimestre

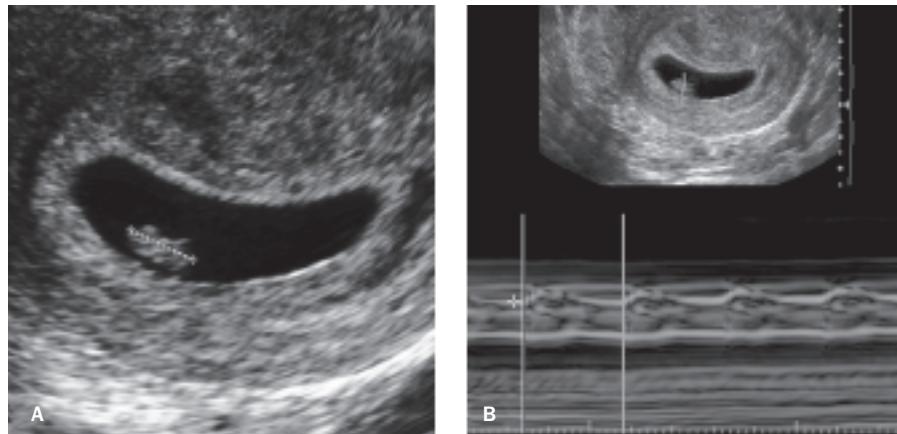


FIGURA 10-3 A. La medición de la longitud coronilla-rabadilla es aproximadamente 7 mm en este embrión de 6 semanas. **B.** El modo-M demuestra la actividad cardíaca embrionaria y un ritmo cardíaco de 124 latidos por minuto.

no debe reemplazar la evaluación anatómica del segundo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016).

Como ejemplos, en un estudio de más de 40 000 embarazos que fueron sometidos a una detección ecográfica de aneuploidía entre las 11 y 14 semanas, una evaluación básica anatómica arrojó una tasa de detección de aproximadamente 40% para anomalías estructurales (Syngelaki, 2011). Bromley y colegas (2014) de forma similar encontraron que una ecografía de primer trimestre tardía identificó anomalías importantes en 0.5% de embarazos, lo que representa alrededor de 40% de embarazos con anomalías detectadas de forma prenatal. Las tasas de detección son muy altas por anencefalia, holoprosencefalia alobular, y defectos en la pared ventral. Pero en un análisis de más de 60 000 embarazos con estos escáneres tempranos, sólo un tercio de las anomalías cardíacas principales fueron identificadas, y casos de microcefalia, agenesia del cuerpo calloso, anomalías del cerebelo, malformaciones congénitas de las vías respiratorias pulmonares, u obstrucción de los intestinos no fueron revelados (Syngelaki, 2011). En otro estudio de bajo riesgo o embarazos no seleccionados, 32% de anomalías fueron detectadas, mientras que en embarazos descritos como de alto riesgo, la detección de anomalías excedió 60% (Karim, 2017).

■ Ecografías del segundo y tercer trimestres

Se recomienda que la ecografía sea ofrecida por rutina a todas las mujeres embarazadas entre las 18 y 22 semanas (American College

CUADRO 10-4 Pautas para la medición de translucidez nuchal (NT)

- Los márgenes de los bordes de NT tienen que estar suficientemente claros para una ubicación de calibradores
- El feto debe estar en el plano medio sagital
- La imagen tiene que estar ampliada de manera que esté ocupada por la cabeza, el cuello y la parte superior del tórax fetal
- El cuello del feto tiene que estar en una posición neutral, ni flexionada ni hiperextendida
- El amnios tiene que verse separado de la línea de la NT
- Debe utilizarse un calibrador electrónico para realizar la medición
- El calibrador debe situarse en los bordes internos del espacio de la nuca sin ninguna barra horizontal que sobresalga en el espacio
- El calibrador tiene que ser ubicado perpendicular al eje longitudinal del feto
- La medición debe obtenerse en el espacio más ancho de la NT

Tomado con permiso del American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013a.

CUADRO 10-5 Algunas indicaciones para el examen de ultrasonido del segundo y tercer trimestre**Indicaciones maternas**

Sangramiento vaginal
 Dolor abdominal/pélvico
 Masa pélvica
 Posible anomalía uterina
 Posible embarazo ectópico
 Posible embarazo molar
 Posible placenta previa y posterior vigilancia
 Posible desprendimiento de la placenta
 Ruptura prematura de membranas y/o parto prematuro
 Insuficiencia cervical
 Adjunto al cerclaje del cuello del útero
 Adjunto a la amniocentesis u otro procedimiento
 Adjunto a la versión cefálica externa

Indicaciones fetales

Estimación de la edad gestacional
 Evaluación del crecimiento del feto
 Tamaño uterino significativo/discrepancia de fecha clínica
 Posible embarazo múltiple
 Evaluación anatómica del feto
 Determinación y evaluación de anomalías fetales
 Evaluación de resultados que elevan el riesgo de aneuploidia
 Marcadores bioquímicos anómalos
 Determinación de la presentación del feto
 Posible polihidramnios u oligohidramnios
 Evaluación del bienestar del feto
 Seguimiento de la evaluación de una anomalía fetal
 Historia de anomalía congénita en embarazo previo
 Posible muerte fetal
 Evaluación de las condiciones del feto en captaciones tardías para cuidado prenatal

Adaptado del American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013a.

of Obstetricians and Gynecologists, 2016). Esta vez el intervalo permite una evaluación exacta de la edad gestacional, la anatomía fetal, ubicación de la placenta y longitud cervical. Al reconocer que la edad gestacional en la cual se identifican anomalías, pueden afectar las opciones de gestión del embarazo, los suministradores pueden optar por realizar el examen antes de las 20 semanas. Las muchas indicaciones adicionales para la ecografía del segundo y tercer trimestres se indican en el **cuadro 10-5**. Los tres tipos de examen son *estándar*, *especializado* —que incluye la ecografía dirigida, y *limitado*.

El estudio ecográfico estándar incluye evaluación del número fetal y presentación, actividad cardíaca, volumen del fluido amniótico, biometría fetal, y anatomía fetal (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013b). Cuando es técnicamente factible, el cuello del útero materno y anexos se examinan como se debe hacer clínicamente. Los componentes se encuentran en el cuadro 10-3, y las estructuras anatómicas fetales que deben ser evaluadas se listan en el **cuadro 10-6**. Con gemelos u otros múltiples, la documentación también incluye el número de coriones y amnios, comparación de tamaños de los fetos, estimación del volumen del fluido amniótico dentro de cada saco, y determinación del sexo de los fetos (capítulo 45, p. 868).

La ecografía *dirigida* es un tipo de examen *especializado*. Se realiza cuando el riesgo de una anomalía genética o anatómica del feto es elevado por la historia, el resultado del examen de detección o un resultado anormal durante la prueba estándar (**cuadro 10-7**). Los ecogramas dirigidos incluyen un sondeo anatómico detallado, cuyos componentes se muestran en el cuadro 10-6. Puesto que lleva el código CPT 76811, esta ecografía es llamada coloquialmente “prueba 76811”. Se pretende que sea una indicación y no debe ser repetida más adelante en ausencia de circunstancias atenuantes. Los médicos que realizan o interpretan las ecografías dirigidas deben tener pericia en imágenes fetales, a través de capacitación y experiencia continua (Wax, 2014). En el caso de los componentes de la prueba dirigida, el médico determina con base a cada caso si la evaluación es necesaria (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016). Otros tipos de pruebas especializadas incluyen la ecocardiografía del feto, evaluación por Doppler y el perfil biofísico, que se describe en el capítulo 17 (p. 337).

Una ecografía *limitada* se realiza para tratar un asunto clínico específico. Ejemplos incluyen evaluación de la presentación del feto, viabilidad, volumen del fluido amniótico o colocación de la placenta. En la ausencia de una emergencia, una prueba limitada sólo se realiza si una ecografía estándar ya se ha completado. De otra manera, siempre que la edad gestacional sea al menos de 18 semanas, se recomienda un ultrasonido estándar.

Detección de anomalías del feto

Con los avances actuales en la tecnología por imágenes, alrededor del 50% de las anomalías principales del feto se detectan en general con una ecografía estándar (Rydborg, 2017). La sensibilidad de la ecografía para detectar las anomalías fetales varía de acuerdo con factores como la edad gestacional, el estilo de vida materno, la posición fetal, características del equipo, tipo de prueba, habilidad del operador, y la anomalía específica en cuestión. Por ejemplo, la obesidad materna ha sido asociada con un 20% de reducción de la tasa de detección de la anomalía (Dashe, 2009).

La detección también varía considerablemente de acuerdo con la anomalía. Por ejemplo, datos basados en la población de 18 registros comprendidos en la red EUROCAT. Entre 2011 y 2015, la tasa de detección prenatal de EUROCAT (2017) para anomalías selectivas —excluyendo las condiciones genéticas— fueron como sigue: anencefalia, 99%; espina bífida, 89%; hidrocefalia, 78%; fisura del paladar/del labio, 68%; corazón izquierdo hipoplásico, 87%; transposición de los grandes vasos, 64%; hernia del diafragma, 74%; gastroquisis, 94%; onfalocele, 92%; agenesia renal bilateral, 94%; válvulas posteriores uretrales, 79%; defectos de reducción de las extremidades, 57%, y pie deforme, 57%.

De gran importancia, sin embargo, el índice de detección de anomalías en general, excluyendo la aneuploidia, fue *por debajo del 40%*. Esto refleja la inclusión de anomalías con detección mínima o ninguna por ecografía en el segundo trimestre, como microcefalia, atresia coanal, fisura palatina, enfermedad de Hirschprung, atresia anal y trastornos congénitos de la piel. Éstos se mencionan porque los clínicos tienden a centrarse en anomalías que se avienen a la detección ecográfica, mientras que aquellas que no son detectables con facilidad pueden ser igualmente devastadoras para las familias. *Por tanto, cada prueba ecográfica debe incluir una discusión franca de las limitaciones de la misma.*

La mayoría de los neonatos con anomalías nacen de mujeres cuyos embarazos son considerados de bajo riesgo, es decir, sin una indicación para una ecografía dirigida. Por esto, para exámenes de ecografía estándar, una documentación exacta y seguridad de su calidad son esenciales para optimizar los índices de detección. Las pautas de práctica y estándares establecidos por las organizaciones

CUADRO 10-6 Componentes de sondeos anatómicos fetales dirigidos y estándar

Ecografía estándar	Componentes adicionales de la ecografía dirigida (detallado)
Cabeza, cara y cuello Ventrículos laterales cerebrales Plexo coroideo Línea de la hoz medial Cavidad del tabique pelúcido Cerebelo Cisterna magna Labio superior Consideración de la medida del pliegue cutáneo de la nuca a las 15-20 semanas	Cabeza, cara y cuello Integridad y forma del cráneo Tercer ventrículo ^a Cuarto ventrículo ^a Cuerpo calloso ^a Lóbulos cerebelares, vermis Parénquima del cerebro Perfil Corona nasal, labios, cristalino ^a Paladar, ^a maxilar superior, mandíbula y lengua ^a Posición del oído y tamaño ^a Órbitas ^a Nuca
Tórax Actividad cardíaca Vista de las cuatro cámaras del corazón Flujo del tracto ventricular izquierdo Flujo del tracto ventricular derecho	Tórax Arco aórtico Venas cavas superior e inferior Vista de tres vasos Vista de tres vasos y tráquea Pulmones Integridad del diafragma Costillas ^a
Abdomen Estómago: presencia, tamaño, y locación Riñones Vejiga urinaria Inserción del cordón umbilical en el abdomen del feto Número de vasos del cordón umbilical	Abdomen Intestinos grueso y delgado ^a Glándulas suprarrenales ^a Vesícula biliar ^a Hígado Arterias renales ^a Bazo ^a Integridad de la pared abdominal
Columna vertebral Cervical, torácica, lumbar y sacro espinal	Columna vertebral Forma y curvatura Integridad de la columna y los tejidos blandos que la recubren
Extremidades Piernas y brazos	Extremidades Forma, posición, número Manos Pies Dedos: ^a número, posición
Sexo del feto En los embarazos múltiples cuando sea indicado por el médico	

^a Cuando sea indicado por el médico (determinado con base en cada caso).
Modificado del American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013a; Wax, 2014

como el Instituto Americano de Ultrasonido en Medicina (2013b), y la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología (Salomon, 2011) han contribuido a mejoras en los índices de detección. La acreditación de la práctica del ultrasonido es un proceso ofrecido por el Instituto Americano de Ultrasonido en Medicina y el Colegio Americano de Radiología que fue desarrollado para mejorar la calidad de las imágenes y adherencia a las pautas. Esto incluye la revisión de imágenes y su almacenamiento, los equipos de ultrasonido, generación de informes, y las calificaciones de médicos

y especialistas en ecografía. La Sociedad para la Medicina Materno-Fetal (2013) recomienda que siempre que sea posible, las pruebas de ultrasonido obstétrico por subespecialistas en medicina materno-fetal sean realizadas por prácticas acreditadas.

Volumen del fluido amniótico

La evaluación del volumen del fluido amniótico es un componente de cada ecografía de segundo y tercer trimestre, y los volúme-

CUADRO 10-7 Indicaciones para exámenes de ultrasonido dirigidos de la anatomía del feto**Feto o neonato previos con una anomalía estructural o genética/cromosómica****Embarazo en curso con anomalía fetal conocida o posible o crecimiento anómalo confirmado****Aumento del riesgo de anomalía estructural del feto en el embarazo en curso**

Diabetes materna diagnosticada antes de las 24 semanas de gestación
 Tecnología de reproducción asistida para lograr la concepción
 Índice de la masa corporal materna preembarazo $>30 \text{ kg/m}^2$
 Embarazo múltiple (cap. 45, p. 864)
 Niveles séricos anormales de estriol o alfa-fetoproteína
 Exposición a teratógeno
 Medida de la translucidez nucal $\geq 3.0 \text{ mm}$

Aumento del riesgo de anomalía genética/cromosómica del feto en embarazo en curso

Padres portadores de anomalía genética/cromosómica
 Edad materna al parto igual o superior a los 35 años
 Resultado anormal de la prueba de detección de aneuploidía
 Marcador menor de aneuploidía (en ecografía estándar)
 Medida de la translucidez de la nuca de $\geq 3.0 \text{ mm}$

Otras condiciones que afectan al feto

Infección congénita (caps. 64 y 65)
 Drogodependencia
 Aloinmunización (cap. 15, p. 301)
 Anomalía en el fluido amniótico (cap. 11, p. 227)

Modificado de Wax, 2014, 2015.

nes varían con la edad gestacional. Los *oligohidramnios* indican un volumen del fluido amniótico por debajo del rango normal y la aglomeración subjetiva del feto se nota a menudo. Los *hidramnios* —también llamados *polihidramnios*— definen un volumen por encima de un umbral normal dado. El volumen del fluido amniótico es por lo general evaluado semicuantitativamente. Las medidas pueden incluir o la bolsa individual de fluido vertical o la suma de las bolsas verticales más profundas de cada uno de los cuatro cuadrantes uterinos iguales —el *índice de fluido amniótico* (Phelan, 1987). Los límites de referencia han sido establecidos para ambas medidas desde las 16 semanas de gestación en adelante. La bolsa

individual vertical más profunda está normalmente entre 2 a 8 cm, y el índice de fluido amniótico entre 8 y 24 cm. Una discusión más amplia e imágenes se brindan en el capítulo 11 (p. 227).

Evaluación de la longitud cervical

La evaluación de la relación entre la placenta y el orificio cervical interno es un componente esencial de un ultrasonido estándar. Anomalías en la placenta y el cordón umbilical se revisan en el capítulo 6 (p. 111). Aunque el cuello del útero puede ser visto en imágenes transabdominales (*figura 10-4*), esto está muchas veces

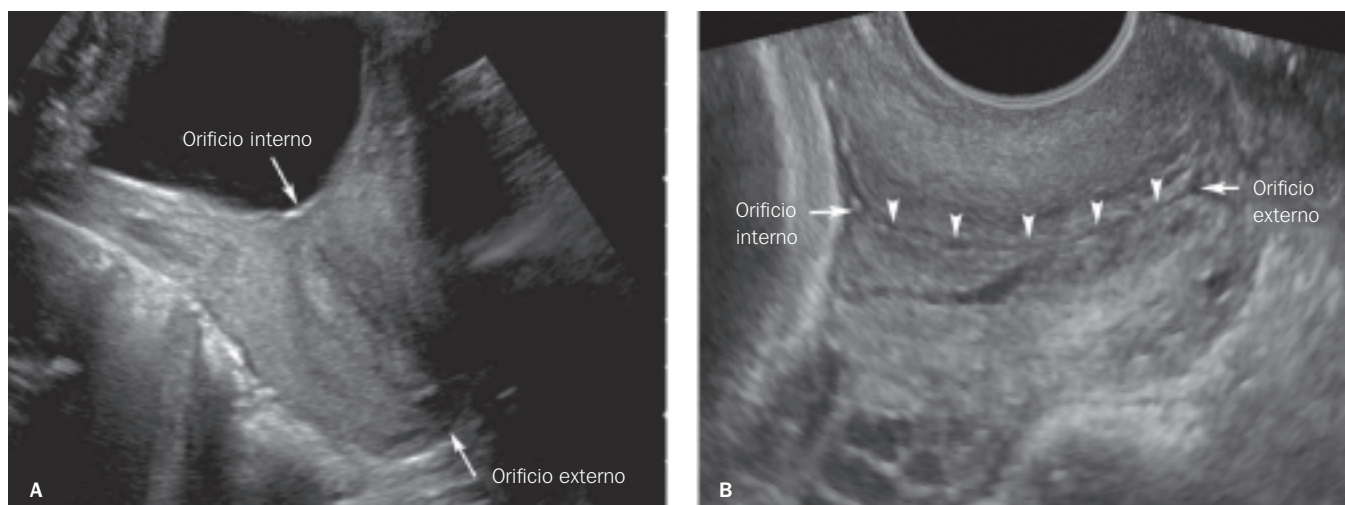


FIGURA 10-4 **A.** Imagen transabdominal del cuello del útero representando el orificio interno y externo. **B.** La imagen transvaginal brinda una evaluación más exacta del cuello del útero y debe ser usada para la toma de decisiones médicas. En esta imagen, las puntas de las flechas marcan el canal endocervical. (Usada con permiso de la Dra. Emily Adhikari.)

CUADRO 10-8 Criterios para la evaluación transvaginal del cuello del útero**Visualización cervical**

- La vejiga materna debe estar vacía.
- El transductor se inserta bajo observación en tiempo real, identificando el plano medio sagital, el orificio interno, y el orificio externo después, mientras que se mantiene el orificio interno a la vista.
- El orificio interno, el orificio externo, y todo el canal endocervical deben ser visibles. El orificio interno puede aparecer como una hendidura pequeña en la unión de la cavidad amniótica y el canal endocervical.
- La imagen se agranda para que el cuello del útero llene alrededor de 75% de la pantalla.
- El ancho anterior y posterior del cuello del útero deben ser aproximadamente iguales.
- El transductor se saca ligeramente hasta que la imagen comienza a borrarse, asegurándose que no se ponga presión en el cuello del útero, y después insertarlo sólo lo suficiente para restaurar una imagen clara.
- Las imágenes deben ser obtenidas con y sin presión del fondo o suprapúbica, para evaluar cambios dinámicos o acortamiento de imágenes en tiempo real.

Medición del cuello del útero

- Se colocan calibradores donde se encuentran las paredes anterior y posterior del cuello del útero.
- El canal endocervical aparece como una ecodensidad lineal tenue.
- Si el canal tiene un contorno curvo, una línea recta entre el orificio interno y externo se desviará del camino del canal endocervical.
- Si el punto medio de la línea entre el canal interno y el externo se desvía ≥ 3 mm del canal endocervical, medir la longitud cervical en dos segmentos lineales.
- Se nota una canalización, sedimentos (restos) o cambio dinámico.
- Al menos tres imágenes separadas se miden en un periodo de al menos 3 minutos para permitir el cambio dinámico.
- La visualización del acortamiento del cuello del útero en imágenes en tiempo real, con o sin presión fundal o suprapúbica, presenta riesgos de nacimiento prematuro.
- Se debe utilizar la imagen de la longitud del cuello del útero más corta que satisfaga todos los criterios.

Modificado de Iams, 2013.

limitado por factores que incluyen los hábitos maternos, la posición cervical, o sombreado por la parte que presenta el feto. Además, la vejiga materna o la presión del transductor pueden alargar artificialmente la apariencia del cuello del útero. Como resultado, los valores de la medición transabdominal o transvaginal del cuello del útero pueden diferir significativamente.

Si el cuello del útero aparece acortado o si no puede ser visualizado adecuadamente durante la evaluación transabdominal, se debe considerar la valoración transvaginal (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013b). Sólo las medidas de la longitud cervical obtenidas de manera transvaginal en o más allá de las 16 semanas de gestación se consideran suficientemente exactas para la toma de decisiones clínicas (véase figura 10-4). Un cuello del útero acortado de modo prematuro se asocia con riesgos elevados de parto antes de término, y el grado de riesgo aumenta proporcionalmente con el grado de acortamiento cervical (capítulo 42, p. 815).

Para medir el cuello del útero de manera transvaginal se siguen los criterios de imágenes que se muestran en el cuadro 10-8. El canal endocervical debe ser visible en su totalidad, y las imágenes idealmente se obtienen durante varios minutos para permitir el cambio dinámico. Durante el examen, se busca una tunelización visible o restos. La tunelización es una protuberancia de membranas amnióticas en una porción del canal endocervical que se ha dilatado (figura 10-5). La tunelización no es un predictor independiente de nacimiento prematuro, sin embargo, se asocia con el acortamiento cervical, y se recomienda una evaluación transvaginal si se sospecha la tunelización transabdominalmente. La longitud cervical se mide distal al túnel, porque la base del mismo se convierte en el orificio interno funcional. Si el cuello del útero está dilatado, como con la insuficiencia cervical, las membranas pueden hacer un prolapsa a través del canal endocervical y hacia dentro de la vagina,

lo que produce una forma como un reloj de arena. Los sedimentos o restos representan un agregado de una materia particular dentro del saco amniótico, cerca del orificio interno. En embarazos de ries-

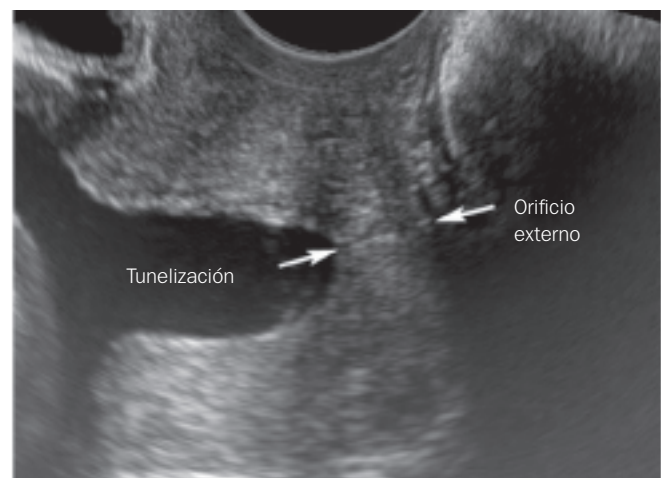


FIGURA 10-5 Imagen transvaginal que representa un cuello uterino escorzado con canalización. La tunelización es una protuberancia de membranas amnióticas en una porción del canal endocervical que se ha dilatado. El borde saliente distal del túnel se convierte en el orificio funcional interno (flecha izquierda). Por tanto, la longitud cervical medida, que está entre las flechas, no debe incluir el túnel. (Utilizada con permiso de la Dra. Emily Adhikari.)

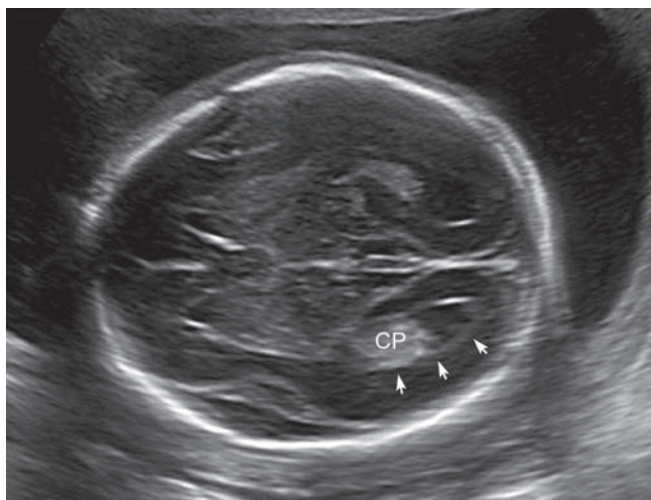


FIGURA 10-6 La vista transventricular presenta los ventrículos laterales, que contienen el plexo coroideo (CP, *choroid plexus*) ecogénico. El ventrículo lateral se mide por la aurícula (flechas), que es la confluencia de los cuernos occipital y temporal. Una medida normal está entre los 5 a 10 mm durante el segundo y tercer trimestre. Las aurículas median 6 mm en este feto de 21 semanas.

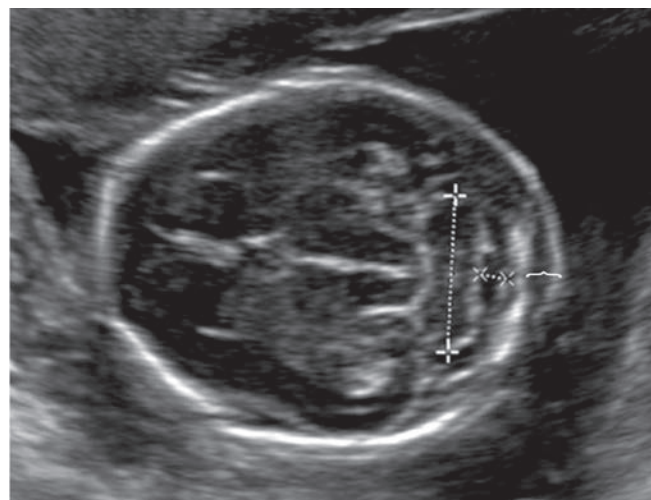


FIGURA 10-7 Vista transcerebelar de la fosa posterior, que demuestra la medida del cerebelo (+), la cisterna magna (x), y el grosor del pliegue de la nuca (llave). Se tiene cuidado de no crear un ángulo oblicuo hacia abajo de la columna vertebral, que puede aumentar artificialmente la medida del pliegue de la nuca.

go por parto prematuro, el sedimento es asociado con un aumento de este.

ANATOMÍA NORMAL Y ANÓMALA DEL FETO

Muchas anomalías y síndromes del feto pueden ser caracterizados con una ecografía dirigida, y anomalías seleccionadas se discuten posteriormente. Esta lista no se pretende que sea abarcadora, pero cubre las anomalías detectadas por lo regular con la ecografía estándar, y aquellas que se avienen potencialmente a la terapia del feto. Las características ecográficas se revisan en los capítulos 13 y 14, y la terapia fetal en el capítulo 16.

El cerebro y la columna vertebral

La evaluación ecográfica estándar del cerebro del feto incluye tres vistas transversales (axiales). La *vista transtalámica* se usa para medir el BPD y HC e incluye la línea media de la hoz, la cavidad del tabique pelúcido (CSP, *cavum septum pellucidum*) y los tálamos (véase figura 10-1A). La CSP es el espacio entre dos láminas que separan los cuernos frontales de los ventrículos laterales. La inhabilidad para visualizar una CSP normal puede indicar una anomalía en la línea media del cerebro, como la agenesia del cuerpo calloso, holoprosencefalia lobular, o displasia septo-óptica (síndrome de Morsier). La *vista transventricular* incluye los ventrículos laterales, que contienen el plexo coroideo ecogénico (figura 10-6). Los ventrículos se miden en la aurícula, que es la confluencia de los cuernos temporal y occipital. La *vista transcerebelar* se obtiene poniendo el transductor en un ángulo hacia atrás a través de la fosa posterior (figura 10-7). En esta vista, se miden el cerebelo y la cisterna magna y entre las 15 a 20 semanas se puede medir también el grosor del pliegue de la piel de la nuca. Desde las 15 hasta las 22 semanas de embarazo, el diámetro cerebelar en milímetros es aproximadamente similar a la edad gestacional en semanas (Goldstein, 1987). La cisterna magna normalmente mide entre 2 y 10 mm. La elimina-

ción de la *cisterna magna* está presente en la *malformación Chiari II*, que se discute más adelante (p. 193).

Las imágenes de la columna vertebral incluyen la evaluación de las regiones cervical, torácica, lumbar y sacra (figura 10-8). Las imágenes representativas de la columna para registrar se obtienen a menudo en el plano sagital o coronal, pero aquellas en tiempo real de cada segmento dorsal en el plano transversal son más sensibles para la detección de anomalías. Las imágenes transversales demuestran tres centros de osificación. El centro de osificación anterior es el cuerpo vertebral, y la pareja de centros de osificación pos-

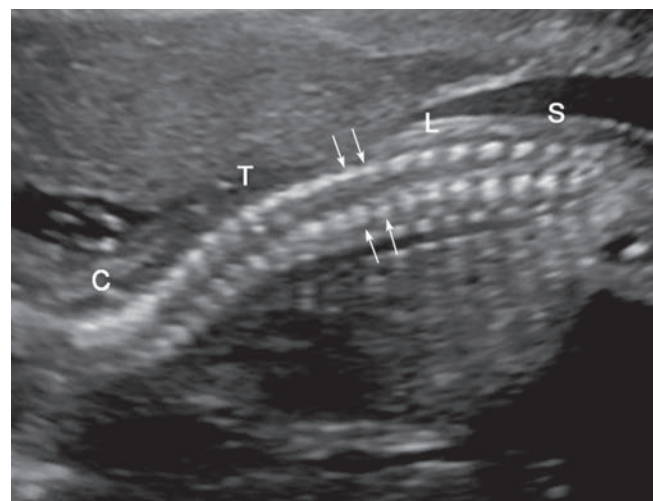


FIGURA 10-8 Columna vertebral normal del feto. En esta imagen sagital de un feto de 21 semanas, se presenta las partes cervicales (C), torácica (T), lumbar (L) y sacra (S) de la columna. Las flechas denotan las líneas paralelas de los centros pares de osificación posteriores —que representan la unión de los pedículos y las láminas vertebrales.

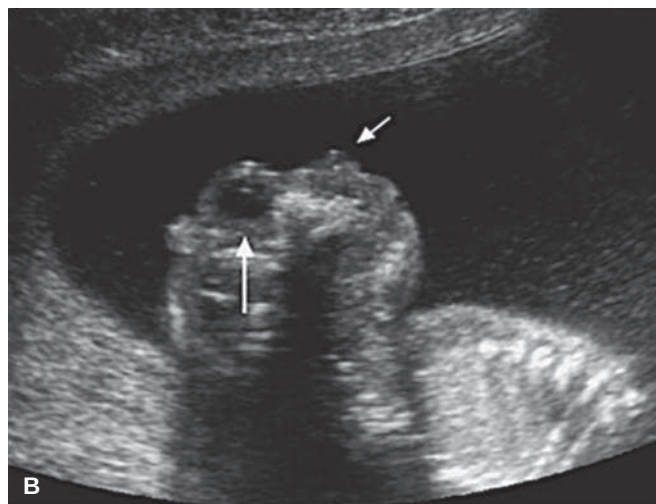
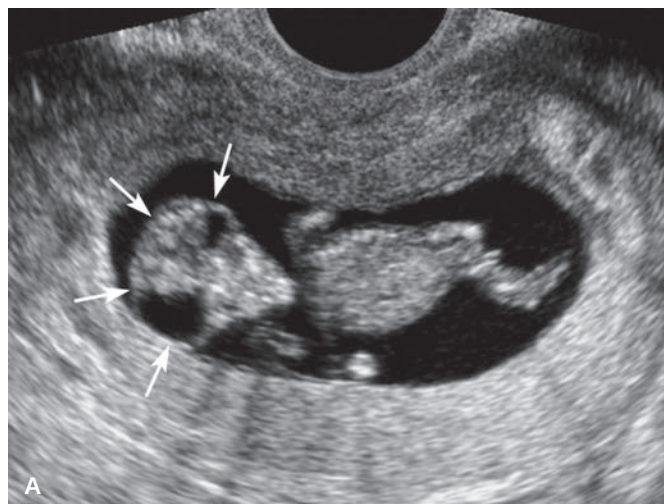


FIGURA 10-9 Anencefalia/acrania. **A.** Acrania. Este feto de 11 semanas tiene ausencia del cráneo, con prominencia de una masa desorganizada de tejido cerebral que se asemeja a un “gorro de ducha” (flechas) y un aspecto facial triangular característico. **B.** Anencefalia. Esta imagen sagital muestra la ausencia del cerebro anterior y el cráneo sobre la base y la órbita del cráneo. La flecha larga blanca apunta a la órbita del feto, y la flecha blanca corta indica la nariz.

teriores representan la unión de las láminas vertebrales y los pedículos. La osificación de la columna vertebral avanza de forma craneal-caudal, de forma tal que la osificación del sacro superior (S₁-S₂) no es generalmente visible sonográficamente antes de las 16 semanas de embarazo, y la osificación de todo el sacro no puede ser visible hasta las 21 semanas (De Bassio, 2003). Por tanto, la detección de anomalías en la columna puede ser desafiante en el principio del segundo trimestre.

Si una anomalía del cerebro o de la columna es identificada, se indica una ecografía dirigida. La Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología (2007) ha publicado pautas para una “neuroecografía fetal”. Las imágenes fetales por MR pueden ser útiles también (p. 217).

Defectos del tubo neural

Estos defectos incluyen anencefalia, mielomeningocele (también llamada espina bífida), cefalocele y otras raras fusiones espinales (o *schisis*) anómalas. Éstas son el resultado del cierre incompleto del tubo neural a la edad embrionaria de 26 a 28 días. El predominio de partos es de 0.9 en 1 000 en Estados Unidos y la mayor parte de Europa, y de 1.3 en 1 000 en el Reino Unido (Cragan, 2009; Dolk, 2010). Muchos defectos del tubo neural pueden ser evitados con el suplemento de ácido fólico. Cuando es aislado, la herencia de defecto del tubo neural es multifactorial, y el riesgo de recurrencia sin el suplemento de ácido fólico periconcepcional es de 3 a 5% (capítulo 13, p. 270).

La pesquisa de los defectos del tubo neural mediante la determinación sérica de alfa-fetoproteína (MSAFP, *maternal serum alpha-fetoprotein*) ha sido ofrecida por rutina como parte del cuidado prenatal desde la década de 1980 (capítulo 14, p. 283). Las mujeres en la actualidad tienen la opción de la detección de defectos del tubo neural con MSAFP, ecografía, o ambos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016). La detección por suero es generalmente realizada entre las 15 y 20 semanas de embarazo. Y si se usa un umbral superior de 2.5 múltiples de la media (MoM), el índice de detección anticipada es de al menos 90% para la anencefalia del feto y 80% para el mielomeningocele. La ecografía dirigida es la prueba de diagnóstico preferida, y además de caracterizar el defecto del tubo neural, puede identificar otras anomalías o condiciones que también pueden resultar en elevación de MSAFP (cuadro 14-6, p. 283).

La *anencefalia* se caracteriza por la ausencia del cráneo y las estructuras telencefálicas sobre el nivel de base y órbitas craneanas (figura 10-9). La *acrania* es la ausencia del cráneo con protuberancia de tejido del cerebro desorganizado. Ambas son igualmente letales y por lo regular se consideran juntas, con la anencefalia como la etapa final de la acrania (Bronstein, 1991). Estas anomalías son diagnosticadas con frecuencia a finales del primer trimestre, y con una visualización adecuada, virtualmente todos los casos pueden ser diagnosticados en el segundo trimestre. La inhabilidad de obtener imágenes de BPD levanta sospecha. La cara con frecuencia aparece triangular, y las imágenes sagitales demuestran con rapidez la ausencia de cráneo osificado. El hidramnios por dificultad en la deglución fetal es común en el tercer trimestre.

El *cefalocele* es la hernia de las meninges a través de un defecto del cráneo, típicamente localizado en la línea media de la región occipital (figura 10-10). Cuando el tejido del cerebro se hernia a través del defecto del cráneo, la anomalía se denomina un *encefalo-*

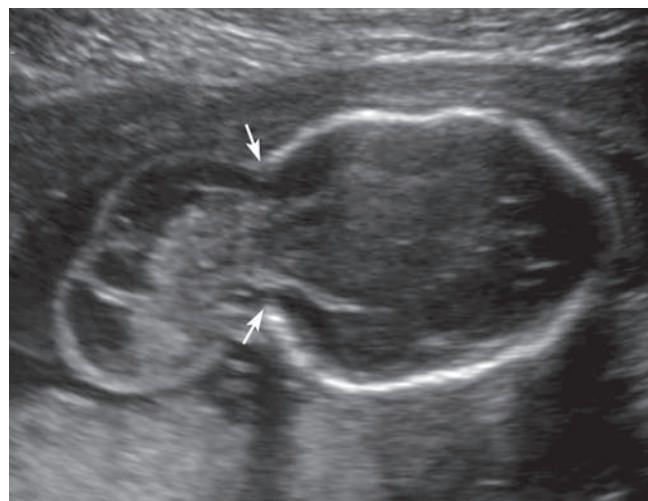


FIGURA 10-10 Encefalocele. Esta imagen transversal presenta un amplio defecto en la región occipital del cráneo (flechas) a través del cual las meninges y el tejido del cerebro se han herniado.

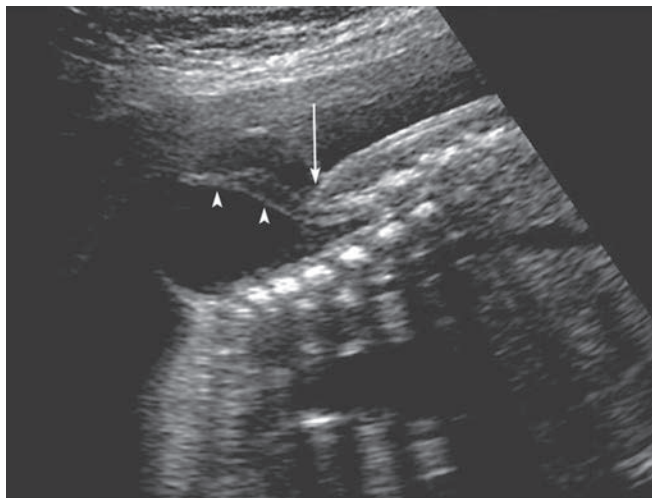


FIGURA 10-11 Mielomeningocele. En esta imagen sagital de un mielomeningocele lumbosacro, las puntas de las flechas indican raíces de nervios dentro de la bolsa herniada anecoica. La piel que recubre es visible por encima del nivel del defecto de la columna, pero se detiene bruscamente en el defecto (flechas).

cele. La hernia del cerebelo y otras estructuras de la fosa posterior constituye una *malformación de Chiari III*. Son comunes el hidrocefalo y microcefalia asociados, y los sobrevivientes tienen una alta incidencia de deficiencias neurológicas y discapacidades intelectuales. El cefalocele es una característica importante del *síndrome de Merkel-Gruber* autosómico recesivo, que incluye displasia renal cística y polidactilia. Un cefalocele que no se localiza en la línea media occipital levanta sospechas de *secuencia de la banda amniótica* (capítulo 6, p. 116).

La *espina bífida* es un defecto en las vértebras, usualmente en los arcos dorsales, con exposición de las meninges y la médula espinal. El número de partos es alrededor de 1 en 2 000 (Cragan, 2009; Dolk, 2010). La mayoría de los casos son *espina bífida abierta* —el defecto incluye la piel y los tejidos blandos. La hernia del saco meníngeo que contiene elementos neurales se denomina *mielome-*

ningocele (figura 10-11). Cuando sólo una bolsa meníngea está presente, el defecto es un *meningocele*. Aunque la bolsa puede ser más fácil de reflejar en la imagen en el plano sagital, la transversal demuestra con mayor rapidez la separación o apertura de los procesos laterales.

La detección de la espina bífida se ayuda de dos resultados craneales característicos (Nicolaidis, 1986). Las curvaturas de los huesos frontales se denominan *señal del limón*, y la curvatura anterior del cerebelo con dispersión de la cisterna magna es la *señal de la banana* (figura 10-12). Estos resultados son manifestaciones de la malformación de Chiari II, también llamada *malformación Arnold-Chiari*. Esto se desarrolla cuando el desplazamiento hacia abajo de la médula espinal tira de una porción del cerebelo a través del agujero magno y hacia dentro del canal cervical superior. La *ventriculomegalia* es otro resultado ecográfico asociado frecuente, en particular después de la mitad del embarazo. Más del 80% de infantes con espina bífida abierta requieren la colocación de una desviación ventriculoperitoneal. Un BPD pequeño también está presente. Los niños con espina bífida requieren cuidados multidisciplinarios para tratar problemas relacionados con el defecto, desviación terapéutica, y deficiencias en la deglución, el funcionamiento de la vejiga y los intestinos y deambulación. El mielomeningocele fetal se discute en el capítulo 16 (p. 319).

Ventriculomegalia

Caracterizado por la distensión de los ventrículos cerebrales por el líquido cefalorraquídeo (CSF, *cerebrospinal fluid*), este resultado es un marcador no específico del desarrollo anormal del cerebro (Pilu, 2011). La aurícula por lo regular mide entre 5 y 10 mm desde la semana 15 de embarazo hasta el término (véase figura 10-6). La ventriculomegalia ligera se diagnostica cuando el ancho de la aurícula mide de 10 a 15 mm (figura 10-13), y la ventriculomegalia manifiesta o grave cuando excede de los 15 mm. Mientras más grande es la aurícula, mayor la probabilidad de un resultado anómalo (Gaglioti, 2009; Joó, 2008). El líquido cefalorraquídeo se produce dentro de los ventrículos por el *plexo coroideo* que está compuesto por tejido conectivo flexible que rodea el centro capilar revestido de epitelio. El plexo coroideo con frecuencia parece que *oscila* dentro del ventrículo cuando está presente una ventriculomegalia grave.

La ventriculomegalia puede ser causada por varias agresiones genéticas o ambientales. Puede ser debida a otras anomalías del

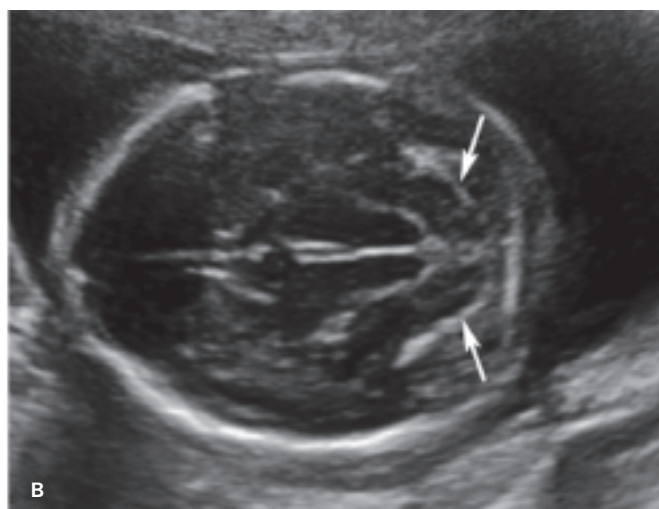
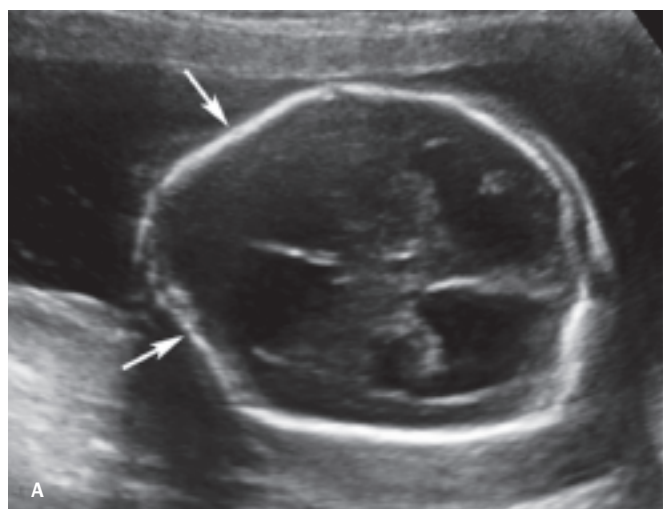


FIGURA 10-12 Resultados craneales en el mielomeningocele. **A.** Imagen de una cabeza de un feto al nivel de los ventrículos laterales demuestra una curvatura o festón de los huesos frontales (flechas) —la señal del limón. **B.** Imagen de una cabeza de feto al nivel de la fosa posterior muestra una curvatura anterior del cerebelo (flechas) con la desaparición de la cisterna magna —la señal de la banana.

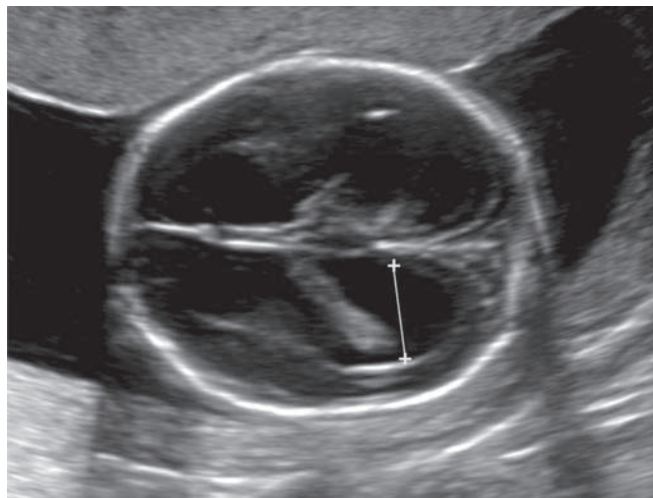


FIGURA 10-13 Ventriculomegalia. En esta vista transversal del cráneo, las líneas blancas presentan la medida de la aurícula del ventrículo lateral, que midió 12 mm, consistente con una ventriculomegalia ligera.



FIGURA 10-14 Agenesia del cuerpo calloso. Esta imagen demuestra un ventrículo en forma de "lágrima" con ligera ventriculomegalia (línea de puntos) y cuernos frontales lateralmente desplazados (flecha). No se puede visualizar una cavidad del septo pelúcido normal.

sistema nervioso central (CNS) —como la malformación Dandy-Walker o la holoprosencefalia, a un proceso obstructivo— como la estenosis acueductal, o un proceso destructivo —como la poroencefalia o un teratoma intracraneal. La evaluación inicial incluye un examen dirigido de la anatomía del feto, examinando para encontrar infecciones congénitas como el citomegalovirus y la toxoplasmosis, y un análisis de la microselección de los cromosomas, que se describe en el capítulo 13 (p. 271). Una imagen por MR debe ser considerada para evaluar anomalías asociadas que no puedan ser detectables ecográficamente.

El pronóstico se determina generalmente por etiología, severidad, y ritmo de progresión. Sin embargo, aún con una ventriculomegalia de apariencia ligera y aislada, el pronóstico puede variar ampliamente. En una revisión sistemática de casi 1 500 casos ligeros a moderados, 1 a 2% fueron asociados con infección congénita, 5% con aneuploidía, y 12% con anomalía neurológica (Devaseelan, 2010). Una anomalía neurológica fue significativamente más común si la ventriculomegalia progresaba con el avance del embarazo.

Agenesia del cuerpo calloso

El cuerpo calloso es el haz de fibras más importante que conecta las regiones recíprocas de los hemisferios cerebrales. Con una agenesia completa del cuerpo calloso, no se puede visualizar la *cavidad del septo pelúcido* ecográficamente. También los cuernos frontales se desplazan de manera lateral, y las aurículas muestran una dilatación ligera posterior —como el ventrículo que tiene una apariencia de "lágrima" (figura. 10-14). La digénesis callosa involucra sólo las porciones caudales —el cuerpo y el esplenio— y en consecuencia puede ser más difícil de detectar prenatalmente.

En estudios basados en la población, la agenesia del cuerpo calloso tiene una prevalencia de 1 en 5 000 partos (Glass, 2008; Szabo, 2011). En una revisión de casos aparentemente aislados, las imágenes por MR fetales identificaban anomalías adicionales del cerebro en más de 20% (Sotiriadis, 2012). Si la anomalía era considerada aislada todavía después de la imagen por MR, el resultado del desarrollo normal se informó en 75% de los casos, pero ocurrió una discapacidad grave en 12%. La agenesia del cuerpo calloso se asocia con otras anomalías, aneuploidía, y más de 200 síndromes genéticos. Por tanto, una terapia genética puede ser desafiante.

Holoprosencefalia

En el desarrollo primario del cerebro, el prosencéfalo o cerebro anterior se divide cuando se convierte en el telencéfalo y diencéfalo. Con la holoprosencefalia, el prosencéfalo no se divide completamente en dos hemisferios cerebrales separados y el par de estructuras diencefálicas. Las formas principales de holoprosencefalia son un conjunto que contiene, con gravedad decreciente, tipos *alobulares*, *semilobulares* y *lobulares*. En las formas más graves, —*holoprosencefalia alobular*— un monoventrículo solo, con o sin un manto de cobertura del córtex, rodea fusionando los tálamos centrales (figura 10-15). En la *holoprosencefalia semilobular*, ocurre la separación parcial de los hemisferios. La *holoprosencefalia lobular* se caracteriza por un grado variable de fusión de las estructuras frontales y debe ser considerada cuando una CSP normal no se puede ver.

La diferenciación en dos hemisferios cerebrales es inducida por el mesénquima precordial, que es también responsable por la diferenciación de la línea media de la cara. Por tanto, la holoprosencefalia puede ser asociada con anomalías de las órbitas y los ojos —hipotelorismo, ciclopia, o microoftalmia; los labios —fisura media; o la nariz— etmocefalia, cebocefalia, o arhinia con probóscide (véase figura 10-15).

El predominio de la holoprosencefalia es sólo de 1 en 10 000 a 15 000. Sin embargo, la anomalía ha sido identificada en casi 1 de 250 abortos tempranos, lo que atestigua la extremadamente alta letalidad en el útero (Orioli, 2010; Yamada, 2004). La forma alobular da cuenta del 40 a 75% de los casos y 30 a 40% tienen una anomalía numérica de los cromosomas, en particular trisomía 13 (Orioli, 2010; Solomon, 2010). Inversamente, se ha encontrado que dos tercios de casos de trisomía 13 tienen holoprosencefalia. El cariotipo del feto o análisis de microselección de los cromosomas debe ser ofrecido cuando esta anomalía se identifica.

Malformación de Dandy-Walker. Agenesia verminosa

Esta anomalía de la fosa posterior se caracteriza por agenesia del vermis del cerebelo, dilatación de la fosa posterior, y elevación del tentorio. Ecográficamente, el líquido en la cisterna magna dilatada se

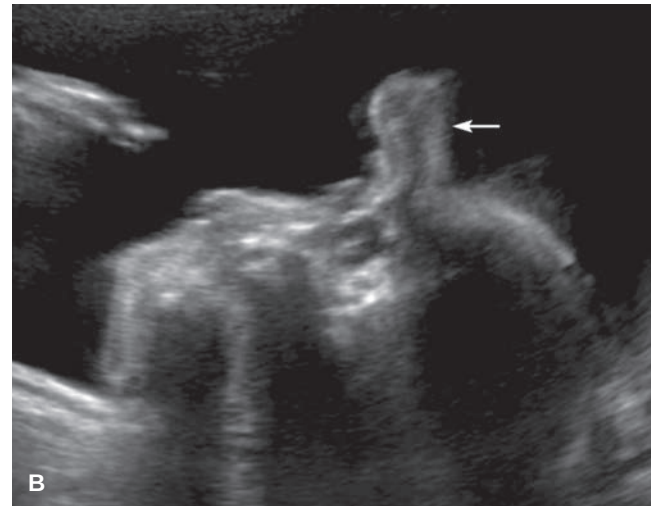
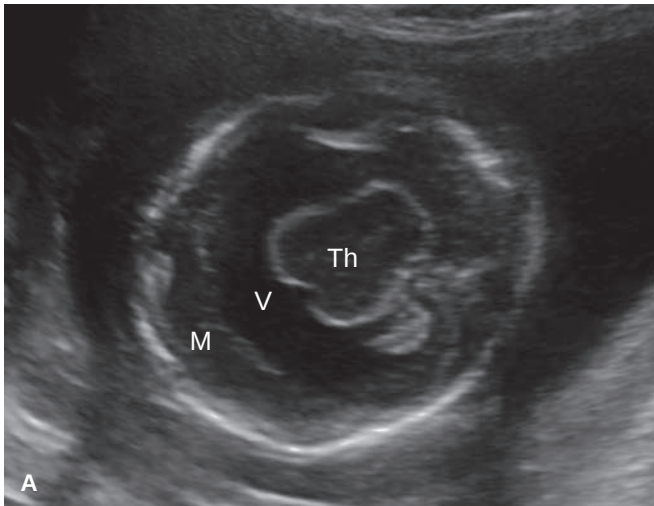


FIGURA 10-15 Holoprosencefalia alobular. **A.** Imagen craneal transversal de un feto con holoprosencefalia alobular, que presenta los tálamos fusionados (*Th*) circundados por un monoventrículo (*V*) con un manto cobertor (*M*) del córtex. La hoz de línea media está ausente. (Reproducida con permiso de Rafael Levy, RDMS.) **B.** En esta vista de perfil de la cara, una masa de tejido blando —una proboscidea (*flecha*) sobresale de la región de la frente.

comunica visiblemente con el cuarto ventrículo a través del defecto del vermis del cerebelo, con separación visible de los hemisferios cerebelares (**figura 10-16**). El predominio de partos se aproxima a 1 en 12 000 (Long, 2006). Anomalías asociadas a la aneuploidía son comunes. Éstas incluyen la ventriculomegalia en 30 a 40%, otras anomalías en aproximadamente 50%, y la aneuploidia en 40% (Ecker, 2000; Long, 2006). La malformación de Dandy-Walker también se asocia con numerosos síndromes genéticos y esporádicos, infecciones virales congénitas, y exposición a teratógeno, todo lo cual afecta grandemente el pronóstico. Por tanto, la evaluación inicial refleja la de ventriculomegalia (p. 193).

La *agenesia verminosa inferior*, también llamada *variante Dandy-Walker* es un término utilizado cuando sólo la porción inferior del vermis está ausente. Pero aun cuando la agenesia verminosa parece ser parcial y relativamente sutil, el predominio de anomalías

asociadas y aneuploidía es todavía alta, y el pronóstico es a veces malo (Ecker, 2000; Long, 2006).

Esquizoencefalia y poroencefalia

La esquizoencefalia es una rara anomalía del cerebro caracterizada por fisuras en uno o ambos hemisferios cerebrales, que típicamente involucra la fisura perisilviana. La fisura está cubierta por materia gris heterotópica y se comunica con el ventrículo, extendiéndose a través del córtex hacia la superficie pial (**figura 10-17**). La esquizoencefalia se cree que sea una anomalía de la migración neuronal, que explica su reconocimiento típicamente retrasado hasta mediados del embarazo (Howe, 2012). Se asocia con la ausencia de cavidad del septo pelúcido, que resulta de la comunicación que se muestra en la imagen de abajo.

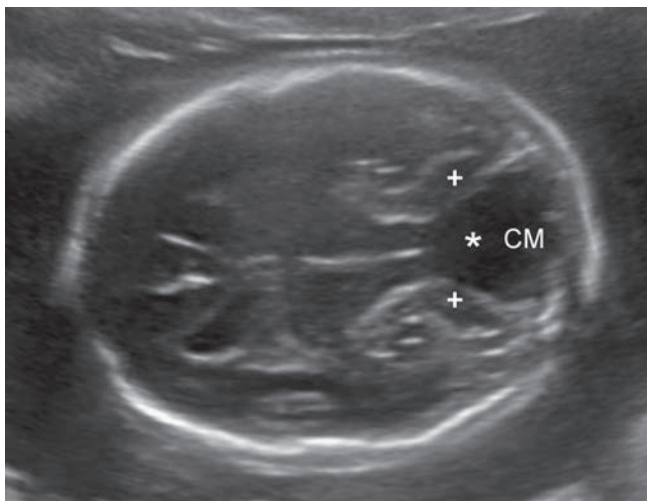


FIGURA 10-16 Malformación de Dandy-Walker. Esta imagen transcerebelar demuestra la agenesia del vermis cerebelar. Los hemisferios cerebelares (+) están ampliamente separados por una colección de líquido que conecta el 4o. ventrículo (asterisco) a la cisterna magna dilatada (CM).

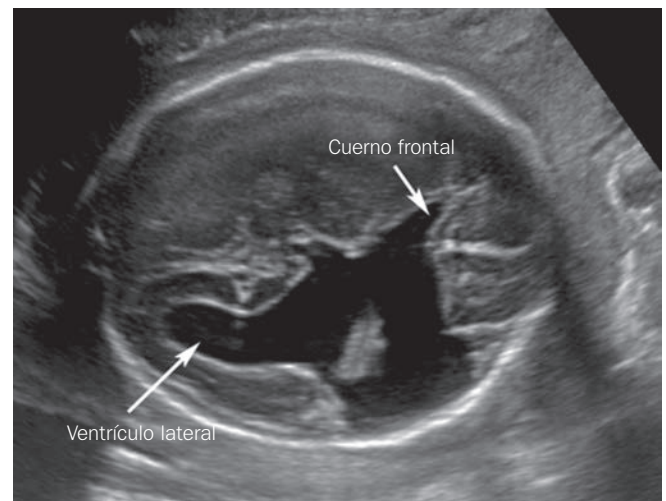


FIGURA 10-17 Esquizoencefalia. Esta imagen transversal de la cabeza fetal muestra una fisura grande que se extiende del ventrículo lateral derecho a través del córtex. Como los bordes de la fisura están separados, el defecto se le denomina de *labio abierto*. (Utilizada con permiso de Michael Davidson, RDMS.)

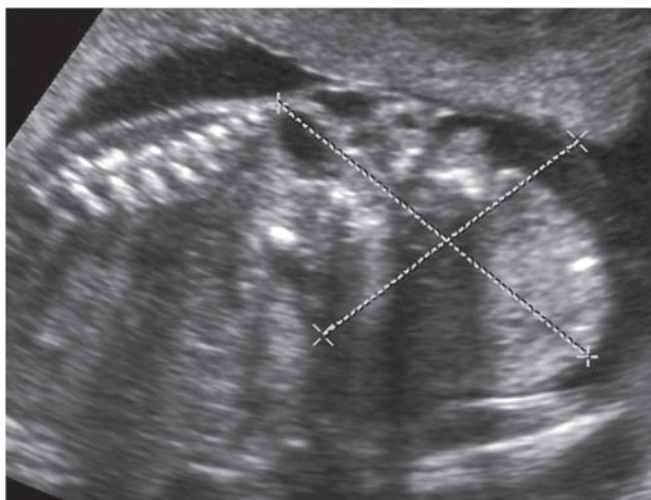


FIGURA 10-18 Teratoma sacrococcígeo. Ecográficamente, este tumor aparece como una masa sólida y/o quística que surge del sacro anterior y tiende a extenderse de forma interior y externamente mientras crece. En esta imagen, una masa sólida no homogénea es visible por debajo del sacro de apariencia normal. Hay también un componente interno al tumor.

En contraste, la poroencefalia es un espacio quístico dentro del cerebro que está recubierto por materia blanca y puede comunicarse o no con el sistema ventricular. Se considera por lo regular una lesión destructora y puede desarrollarse y continuar en una hemorragia intracraneal en el marco de una trombocitopenia aloinmune neonatal o siguiente a la muerte de un co-gemelo monocoriónico (figura 45-20, p. 878). Debe considerarse una imagen por MR del feto cuando cualquiera de estas anomalías del CNS se identifica.

Teratoma sacrococcígeo

Este tumor de células germinales es uno de los tumores más comunes en los recién nacidos, con una preponderancia de nacimiento de alrededor de 1 en 28 000 (Derikx, 2006; Swamy, 2008). Se piensa que surge de las células multipotenciales a lo largo del nodo de Hensen, previo al cóccix. La clasificación de teratoma sacrococcígeo (SCT, *sacrococcygeal teratoma*) incluye cuatro tipos (Altman, 1974). El tipo 1 es con predominio externo, con un componente presacro mínimo; el tipo 2 es predominantemente externo pero con un componente intrapélvico significativo; el tipo 3 es sobre todo interno pero con una extensión abdominal, y el tipo 4 es por completo interno sin ningún componente externo. El tumor de tipo histológico puede ser maduro, inmaduro o maligno.

Ecográficamente el SCT aparece como una masa quística que surge del sacro anterior y por lo regular se extiende de forma inferior y exterior mientras crece (figura 10-18). Los componentes sólidos con frecuencia tienen una ecogenicidad variante, aparece desorganizado y puede agrandarse rápidamente con el avance de la gestación. Los componentes pélvicos internos pueden ser más difíciles de visualizar y debe considerarse una imagen por MR. Es frecuente el hidramnios, y pueden desarrollar hidropesía por fallo cardíaco por alto rendimiento, como consecuencia de un tumor en la vascularidad o secundario a un sangramiento dentro del mismo y la anemia resultante. La hidropesía, mencionada a través de este capítulo, es descrita con más detalle en el capítulo 15 (p. 309). Los fetos con tumores >5 cm con frecuencia requieren parto por cesárea, y la clásica histerectomía puede ser necesaria (Gucciardo, 2011).



FIGURA 10-19 Línea media de la cara. Esta vista demuestra la integridad del labio superior.

Como se muestra en la figura 16-3 (p. 320) la cirugía del feto es adecuada para algunos casos de SCT.

Secuencia de regresión caudal. Agenesia sacra

Esta rara anomalía se caracteriza por ausencia de la región sacra de la columna vertebral y a menudo de porciones de la región lumbar. Es aproximadamente 25 veces más común en embarazos diabéticos (Garne, 2012). Los resultados ecográficos incluyen una columna vertebral que aparece anormalmente corta, le falta la curvatura lumbosacra normal, y termina abruptamente sobre el nivel de las alas ilíacas. Como el sacro no está entre las alas ilíacas, éstas están anormalmente unidas y pueden parecer como un “escudo”. Puede haber una posición anormal de las extremidades inferiores y falta de desarrollo normal del tejido blando local. La regresión caudal debe ser diferenciada de la *sirenomelia*, que es una anomalía rara caracterizada por una extremidad inferior fusionada que ocupa la línea media.

■ Cara y cuello

Los labios y la nariz normales del feto se muestran en la figura 10-19. Un perfil fetal no es un componente requerido del examen estándar pero puede ser útil en identificar casos de *micrognatia*—una mandíbula anormalmente pequeña (figura 10-20). La micrognatia debe ser considerada en la evaluación de hidramnios (capítulo 11, p. 227). El uso del procedimiento del *tratamiento intraparto ex útero* (EXIT por sus siglas en inglés) para la micrognatia grave se discute en el capítulo 16 (p. 327).

Fisuras faciales

Existen tres tipos principales de fisuras. El primer tipo, *fisura del labio y paladar*, siempre involucra el labio, puede implicar el paladar duro, ser unilateral o bilateral, y tiene un predominio de partos que se aproxima a 1 en 1 000 (Cragan, 2009; Dolk, 2010). Si es aislado, la herencia es multifactorial—con un riesgo de recurrencia de 3 a 5% para un niño afectado previamente. Si la fisura es visible en el labio superior, una imagen transversal al nivel de la cresta alveolar puede demostrar que el defecto también involucra el paladar primario (figura 10-21).

En una revisión sistemática de los embarazos de bajo riesgo, la fisura del labio se identificó ecográficamente sólo en la mitad de los casos (Maarse, 2010). Aproximadamente 40% de los detecta-

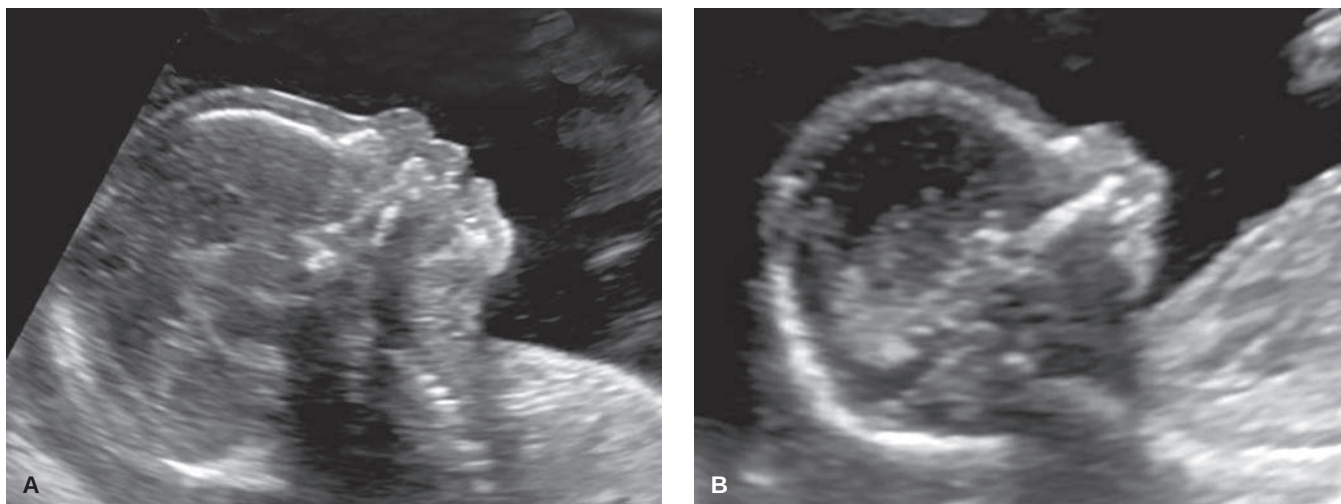


FIGURA 10-20 Perfil fetal. **A.** Esta imagen presenta un perfil fetal normal. **B.** Este feto tiene una micrognatia grave, que crea una barbilla gravemente encajada.

dos en las series prenatales están asociados con otras anomalías o síndromes, y la aneuploidía es común (Maarse, 2011; Offerdal, 2008). El índice de anomalías asociadas es más alto para los defectos bilaterales que involucran el paladar. Utilizando datos de la Red de Defectos de Nacimiento de Utah, Walker y asociados (2001) identificaron aneuploidía en 1% con fisura del labio solamente, 5% con fisura unilateral del labio y del paladar, y 13% con fisura bilateral del labio y el paladar. Es razonable ofrecer un análisis de microselección de cromosomas fetal cuando se identifica una fisura.

El segundo tipo de fisura es la *fisura del paladar aislado*. Comienza en la úvula, puede involucrar el velo del paladar, y ocasionalmente implica al paladar duro —pero no comprende el labio. El predominio de partos se aproxima a 1 en 2 000 (Dolk, 2010). La identificación de la fisura del paladar aislado ha sido descrita utilizando ecografía especializada de 2 y 3 dimensiones (Ramos, 2010; Wilhelm, 2010). Sin embargo, no se espera que sea visualizada durante un examen por ecografía estándar (Maarsen, 2011; Offerdal, 2008).

Un tercer tipo es la *fisura del labio intermedio*, que se encuentra en asociación con varias afecciones. Éstas incluyen agenesia del paladar primario, hipotelorismo, y holoprosencefalia. Las fisuras

intermedias también pueden asociarse con hipertelorismo e hiperplasia frontonasal, denominada anteriormente *síndrome de fisura de la cara intermedia*.

Higroma quístico

Esta malformación venolinfática se caracteriza por bolsas llenas de líquido que se extienden de la parte posterior del cuello (**figura 10-22**). Los higromas quísticos pueden ser diagnosticados tan temprano como en el primer trimestre y varían ampliamente en tamaño. Se cree que se desarrollan cuando la linfa de la cabeza en vez de drenar en la vena yugular se acumula en bolsas linfáticas yugulares. El predominio en partos es de 1 en 5 000 aproximadamente. Pero reflejando la alta letalidad en el útero de esta condición, la incidencia en el primer trimestre excede 1 en 300 (Malone, 2005).

Hasta 70% de los higromas quísticos se asocian con aneuploidía. Cuando los higromas quísticos se diagnostican en el primer trimestre, la trisomía 21 es la aneuploidía más común, seguida por 45,X y trisomía 18 (Kharrat, 2006; Malone, 2005). Los fetos del primer trimestre con higromas quísticos tienen cinco veces más probabilidades de ser fetos aneuploides que los fetos con una translucencia de la nuca engrosada. Cuando se diagnostican los higromas quísticos en el segundo trimestre, alrededor de 75% de los casos aneuploides son 45,X —*síndrome de Turner* (Johnson, 1993; Shulman, 1992).

Aún en la ausencia de aneuploidia, los higromas quísticos confieren de manera significativa un mayor riesgo para otras anomalías, particularmente las cardíacas que están relacionadas con el flujo. Éstas incluyen el corazón izquierdo hipoplásico y coartación de la aorta. Los higromas quísticos también pueden ser parte de un síndrome genético. Uno de ellos es el *síndrome de Noonan*, un trastorno dominante autosómico que comparte varias características con el síndrome de Turner, incluyendo linfedema, corta estatura, paladar con un arco alto, y a veces estenosis de la válvula pulmonar.

Los higromas quísticos grandes se asocian comúnmente con hidropesía fetal, rara-

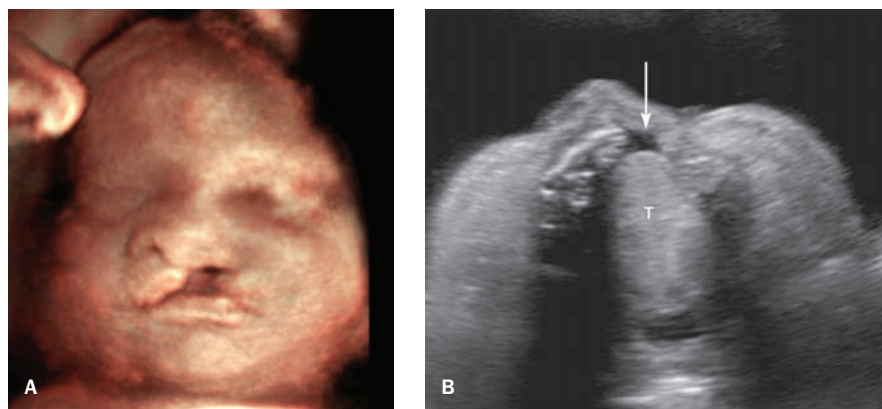


FIGURA 10-21 Fisura de labio/paladar. **A.** Este feto tiene una prominente fisura unilateral del labio (del lado izquierdo). **B.** Vista transversal del paladar en el mismo feto demuestra un defecto en la cresta alveolar (flecha). La lengua (T) también es visible.

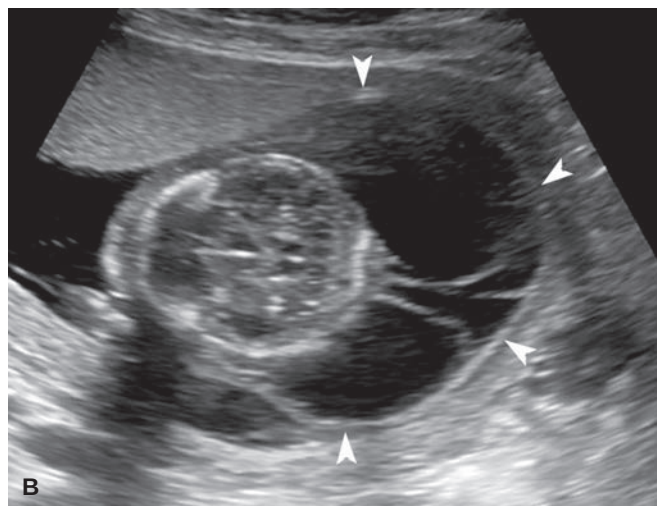


FIGURA 10-22 Higromas quísticos. **A.** Este feto de 9 semanas con un higroma quístico (*flecha*) más tarde resultó tener el síndrome de Noonan. **B.** Higromas multiseptados masivos (*puntas de flechas*) en el contexto de hidropesía fetal a las 15 semanas de embarazo.

mente determinados, y conllevan un pobre pronóstico. Los higromas pequeños pueden sufrir resolución espontánea, y dado el caso que el cariotipo fetal y los resultados de la ecocardiografía sean normales, el pronóstico *podría* ser bueno. La probabilidad de un recién nacido vivo no anómalo con cariotipo normal seguido de identificación de higroma en el primer trimestre es aproximadamente 1 de cada 6 (Kharrat, 2006; Malone, 2005).

■ Tórax

Los pulmones aparecen homogéneos y rodean al corazón. En una vista de cuatro cámaras del corazón, éstas comprenden aproximadamente dos tercios del área, con el corazón ocupando el tercio restante. La circunferencia torácica se mide en la línea de la piel en un plano transversal al nivel de la vista de las cuatro cámaras. En casos de posible hipoplasia pulmonar secundaria a un tórax pequeño, como con displasia ósea grave, la comparación con una tabla de referencia puede ser útil (apéndice, p. 1266). Varias anomalías pueden aparecer ecográficamente como lesiones sólidas o quísticas que ocupan espacio o como una efusión que delinea el corazón o pulmón(es). La terapia fetal para anomalías torácicas se discute en el capítulo 16 (p. 324).

Hernia diafrágica congénita

Éste es un defecto en el diafragma a través del cual los órganos se hernian hacia dentro del tórax. Es del lado izquierdo en el 75% de los casos aproximadamente, lado derecho en 20% y bilateral en 5% (Gallot, 2007). El predominio de la hernia diafrágica congénita (CDH, *congenital diaphragmatic hernia*) es de 1 en 3 000 a 4 000 partos (Cragan, 2009; Dolk, 2010). Anomalías asociadas y aneuploidia se encuentran en 40% de los casos (Gallot, 2007; Stege, 2003). Con posible CDH, una ecografía dirigida y análisis de microdespliegue cromosómico fetal debe ser ofrecido. En series basadas en la población, la presencia de una anomalía asociada reduce el índice de sobrevivencia general de recién nacidos con CDH de alrededor de 50% hasta 20% (Colvin, 2005; Gallot, 2007). Si no hay anomalías asociadas, las causas fundamentales de mortalidad neonatal son hipoplasia pulmonar e hipertensión pulmonar.

Ecográficamente, CDH del lado izquierdo muestra por lo regular desplazamiento del corazón hacia el lado derecho del tórax y

un eje cardíaco que apunta hacia la línea media (*figura 10-23*). Resultados asociados incluyen la burbuja del estómago o peristalsis del intestino en el tórax y una masa en forma de cuña —el hígado— localizado anteriormente en el hemitórax izquierdo. La hernia del hígado se complica al menos en 50% de los casos y se asocia con una reducción de 30% del índice de sobrevivencia (Mullasery, 2010). Con grandes lesiones, incapacidad de deglución y movimiento del mediastino pueden resultar en hidramnios o hidropesía, respectivamente.

Los esfuerzos para reducir los índices de mortalidad de recién nacidos y la necesidad de oxigenación extracorpórea de la membrana (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) se han enfocado en indicadores como la proporción ecográfica pulmón a cabeza, medidas por imagen por MR del volumen del pulmón, y el grado de hernia del hígado (Jani, 2012; Oluyomi-Obi, 2016; Worley, 2009). Todo esto y la terapia fetal para CDH se revisan en el capítulo 16 (p. 323).



FIGURA 10-23 Hernia diafrágica congénita. En esta vista transversal del tórax, el corazón está movido hacia el lado derecho lejano del tórax por una hernia diafrágica del lado izquierdo que contiene el estómago (S) el hígado (L) y el intestino (B).

Malformación adenomatoidea quística congénita

Esta anomalía representa un crecimiento hamartomatoso de los bronquiolos terminales que se comunican con el árbol tráqueo-bronquial. Se denomina también *malformación congénita de las vías respiratorias pulmonares* (CPAM, *congenital pulmonary airway malformation*) basado en una comprensión que no todos los tipos histopatológicos son *quisticos* o *adenomatoideos* (Azizkhan, 2008; Stocker, 1977, 2002). El predominio estimado es de 1 en 6 000 a 8 000 partos, y este índice se está elevando por la detección ecográfica mejorada de casos menos severos (Burge, 2010; Duncombe, 2002).

Ecográficamente, la malformación congénita adenomatoidea quística (CCAM, *congenital cystic adenomatoid malformation*) es una masa torácica bien circunscrita que puede aparecer sólida u ecogénica o tener uno o múltiples quistes de varios tamaños (figura 10-24).

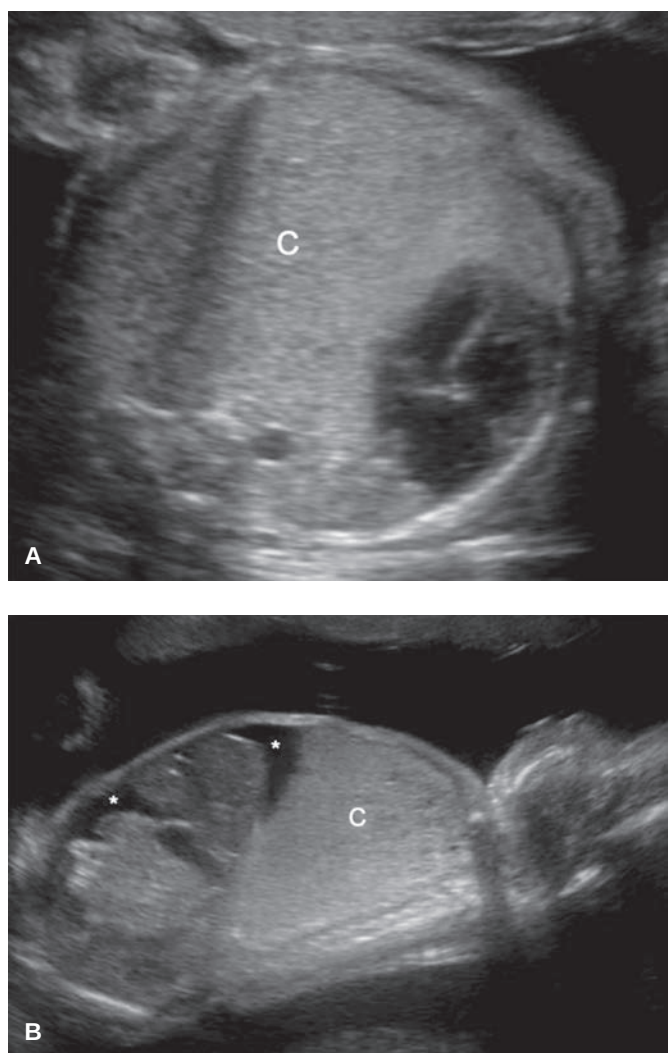


FIGURA 10-24 Imágenes transversal (A) y sagital (B) de un feto de 26 semanas con una malformación adenomatoidea quística congénita (CCAM) con un microquiste muy grande del lado izquierdo. La masa (C) llena el tórax y ha movido el corazón hacia el lado derecho más lejano del tórax, con desarrollo de ascitis (*asteriscos*). Afortunadamente, la masa no continuó creciendo, la ascitis se resolvió, y el recién nacido nació a término y continuó bien después de la extirpación.

Usualmente involucra un lóbulo, tiene suministro de sangre de la arteria pulmonar, y drena en las venas pulmonares. Las lesiones con quistes de ≥ 5 mm son por lo regular llamadas *macroquísticas*, y las lesiones con quistes de < 5 mm se denominan *microquísticas* (Adzick, 1985).

En una revisión de 645 casos de CCAM, el índice de supervivencia general excedía 95%, y 30% de los casos demostraron aparente resolución prenatal. El otro 5% —lesiones típicamente muy grandes con movimiento mediastinal asociado— estuvieron complicados con hidropesía, y el pronóstico era malo (Cavoretto, 2008). Las CCAM con frecuencia se convierten en menos conspicuas con el avance del embarazo. Sin embargo, un subconjunto de estas demuestra un crecimiento rápido entre las 18 a 26 semanas de gestación. Terapia con corticosteroides se ha utilizado para grandes lesiones microquísticas para impedir el crecimiento y potencialmente mejorar la hidropesía (Curran, 2010; Peranteau, 2016). Si un quiste grande dominante está presente, la colocación de una desviación toracoamniótica puede dar lugar a la resolución de la hidropesía. La terapia fetal por CCAM se discute en el capítulo 16 (p. 324).

Secuestro pulmonar

También denominada *secuestro broncopulmonar*, esta anomalía es un crecimiento del pulmón accesorio aislado del árbol tráqueo-bronquial, es decir, una masa de tejido pulmonar que no funciona. La mayoría de los casos diagnosticados en la etapa prenatal son *extralobulares*, es decir, están envueltos en su propia pleura. Por lo regular, la mayoría de los secuestros se presenta en la adultez y son *intralobulares* —dentro de la pleura de otro lóbulo. El secuestro pulmonar extralobular se considera significativamente menos común que CCAM y no se ha informado un predominio preciso. Las lesiones tienen un predominio en el lado izquierdo y muy frecuentemente involucran el lóbulo izquierdo inferior. De los casos, 10 a 20% se localizan por debajo del diafragma, y las anomalías asociadas se han informado en alrededor de 10% de los casos (Yildirim, 2008).

Ecográficamente, el secuestro pulmonar se presenta como una masa torácica homogénea, ecogénica (figura 10-25A). Por tanto, puede asemejarse a una CCAM microquística. Sin embargo, el suministro de sangre es de la circulación sistémica —de la aorta, en vez de la arteria pulmonar (véase figura 10-25B). En 5 a 10% con secuestro pulmonar, se desarrolla una gran efusión pleural ipsilateral y sin tratamiento, esto puede llevar a la hipoplasia pulmonar o hidropesía (véase figura 10-25C,D). En el capítulo 16 (p. 324) se discute la colocación de desviaciones de efusiones terapéuticas toracoamnióticas. La hidropesía puede resultar también del movimiento del mediastino o por fallo cardíaco de alto-rendimiento debido a la desviación de izquierda a derecha impuesta por la masa. En ausencia de una efusión pleural, el índice de supervivencia informado excede 95%, y 40% de los casos demuestra aparente resolución prenatal (Cavoretto, 2008).

Secuencia de obstrucción congénita de las vías respiratorias altas

Esta rara anomalía resulta de la atresia traqueal o laríngea. La egressión normal de fluido pulmonar se obstruye, y el árbol traqueobronquial y los pulmones se distienden masivamente. Ecográficamente, los pulmones aparecen brillantemente ecogénicos, los bronquios están dilatados, el diafragma está aplastado o vuelto al revés, y el corazón está comprimido (figura 10-26). El retorno venoso está reducido y se desarrolla ascitis seguida, por lo regular, de hidropesía. En una revisión de 118 casos, las anomalías asociadas fueron identificadas en más de 50% (Sanford, 2012). La secuencia de obstrucción congénita de las vías respiratorias altas (CHAOS, *congenital high airway obstruction sequence*) es una característica del *síndrome de*

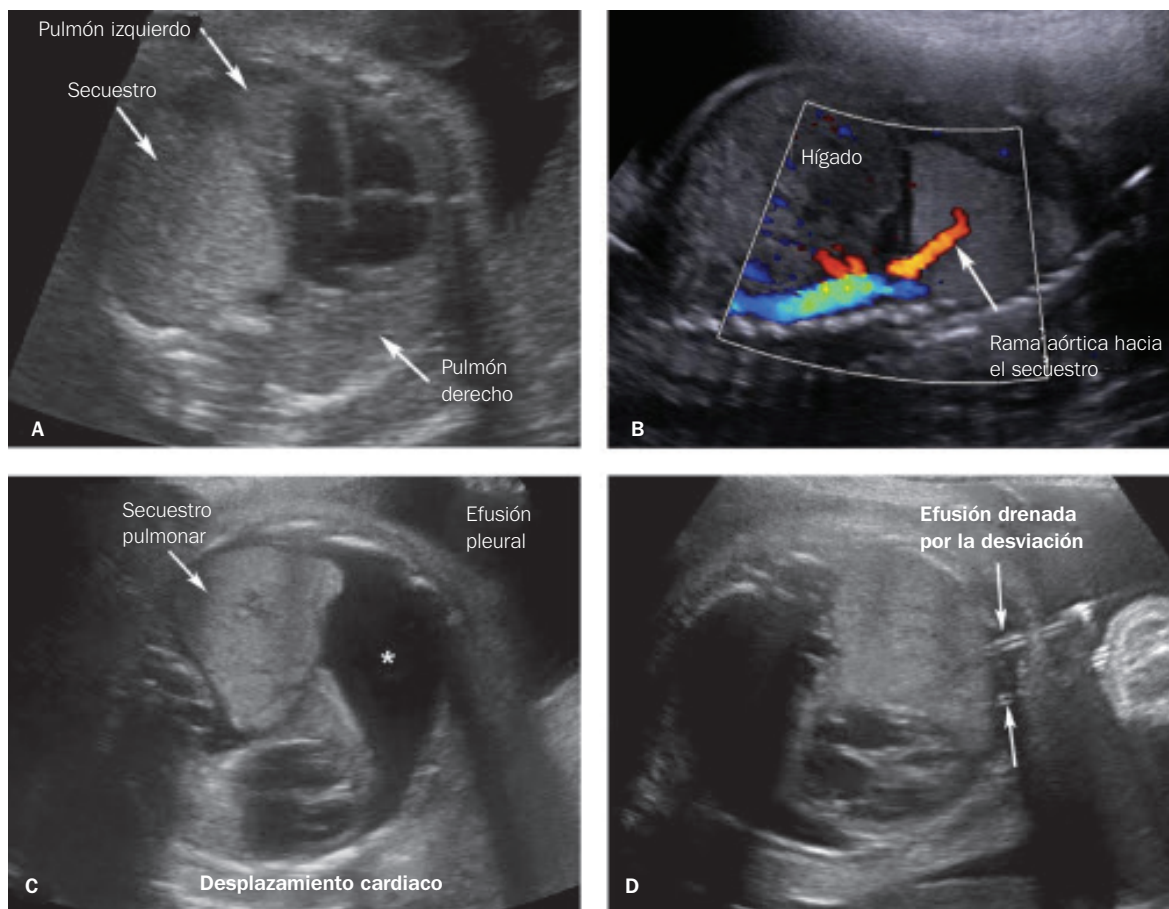


FIGURA 10-25 Secuestro pulmonar. **A.** Esta imagen transversal al nivel de la vista de las cuatrocámaras del corazón presenta un secuestro pulmonar que involucra el lóbulo izquierdo inferior en un feto de 25 semanas. El efecto de la masa da lugar al desplazamiento del corazón hacia el lado derecho del tórax. **B.** Imagen sagital que muestra el secuestro pulmonar irrigado por una rama de la aorta ipsilateral (*asterisco*), que da lugar en el movimiento del mediastino y desplazamiento del corazón hacia el lado derecho más lejano del tórax. **C.** Durante las próximas 3 semanas, se desarrolla una gran efusión pleural ipsilateral (*asterisco*), que da lugar en el movimiento del mediastino y desplazamiento del corazón hacia el lado derecho más lejano del tórax. **D.** Siguiendo a la colocación de una desviación doble de forma de rabo de cerdo a través de la pared torácica, y hacia la efusión, la misma se drena y el pulmón se reexpande significativamente. Las flechas apuntan hacia las vueltas de la desviación de cola de cerdo (Usada con permiso de la Dra. Elaine Duryea.)



FIGURA 10-26 Secuencia de obstrucción de las vías respiratorias altas (CHAOS). Los pulmones aparecen brillantemente ecogénicos, y uno está marcado por una "L". Los bronquios, uno de los cuales se nota por una flecha, están dilatados con fluido. El aplastamiento y vuelta al revés del diafragma es común, así como la ascitis (*asteriscos*).

Fraser autosómico recesivo y se ha asociado con el 22q11.2 síndrome de la supresión. En algunos casos, la vía respiratoria obstruida se perfora de manera espontánea, lo que potencialmente le confiere un mejor pronóstico. El procedimiento EXIT (tratamiento intraparto ex útero) ha mejorado significativamente el resultado en los casos seleccionados (capítulo. 16, p. 327).

El corazón

Las malformaciones cardíacas son la clase de anomalías congénitas más comunes y su predominio general es de 8 en 1 000 partos (Cragan, 2009). Casi 90% de defectos cardíacos son multifactoriales o poligénicos en su origen, otro 1 a 2% resultan de un trastorno de gen único o síndrome de eliminación del gen, y 1 a 2% provienen de la exposición a un teratógeno como la isotretinoína, la hidantoína, o la diabetes materna. Basado en datos de registros de población, aproximadamente 1 en 8 recién nacidos vivos y muertos con un defecto congénito del corazón tiene una alteración cromosómica (Dolk, 2010; Hartman, 2011). De las anomalías cromosómicas asociadas con alteraciones cardíacas, la trisomía 21 es responsable por más de 50% de los casos. Otros son la trisomía 18, eliminación 22q11.2, trisomía 13 y la monosomía X (Hartman, 2011). De estos fetos aneuploides, 50 a 70% también tienen anomalías cardíacas.

Un análisis de microdespliegue cromosómico se debe ofrecer cuando se encuentran los defectos cardíacos.

Tradicionalmente, la detección de anomalías cardíacas congénitas es más desafiante que aquellas de otros sistemas de órganos. Una ecografía de rutina del segundo semestre identifica alrededor de 40% de aquellos con anomalías cardíacas importantes antes de la semana 22 de gestación, y una ecografía especializada puede identificar 80% (Romosan, 2009; Trivedi, 2012). Para las anomalías selectivas, la detección prenatal puede mejorar la sobrevivencia neonatal. Esto puede ser particularmente cierto para las lesiones *ducto-dependientes* —las que requieren infusiones de prostaglandina después del nacimiento para mantener abierto el conducto arterioso (Franklin, 2002; Mahle, 2001; Tworetzky, 2001).

Examen cardíaco básico

Una evaluación cardíaca estándar incluye una vista de las cuatro cámaras, evaluación del índice y el ritmo, y evaluación de los tractos de flujo ventricular izquierdo y derecho (figuras 10-27 y 10-28A-C). El examen de los tractos de flujo cardíaco ayuda a la detección de anomalías que no puedan ser apreciadas en la vista de cuatro cámaras. Estas incluyen la tetralogía de Fallot, la transposición de los grandes vasos, y tronco arterioso.

La *vista de cuatro cámaras* es una imagen transversal del tórax del feto a un nivel inmediato por encima del diafragma. Esto permite la evaluación del tamaño cardíaco, la posición del tórax, el eje cardíaco, las aurículas y los ventrículos, el foramen oval, el septo primo auricular, el septo interventricular y las válvulas auriculo-ventriculares (véase figura 10-27). La aurícula y los ventrículos deben ser similares en tamaño, y el ápice del corazón debe formar un ángulo de 45 grados con la pared torácica anterior izquierda. Las anomalías del ápice del corazón se encuentran frecuentemente con anomalías estructurales cardíacas y ocurren en más de un tercio (Shipp, 1995).

La *vista del tracto del flujo ventricular izquierdo* es una imagen transversal justo encima del diafragma y demuestra que la aorta ascendente surge por completo del ventrículo izquierdo. El septo interventricular muestra estar en continuidad con la pared anterior de la aorta, y la válvula mitral con la pared posterior de la aorta (véase figura 10-28B). Los defectos del septo ventricular y anomalías del flujo del tracto son a menudo visibles en esta vista (figura 10-29).

La *vista del flujo del tracto ventricular derecho* muestra el ventrículo derecho que da lugar a la arteria pulmonar (véase figura 10-28C). Juntas, las vistas del flujo del tracto derecho e izquierdo demuestran la orientación perpendicular normal de la aorta y la arteria pulmonar, y el tamaño comparable de estas grandes arterias. Las estructuras visibles en el tracto del flujo ventricular derecho incluyen el ventrículo derecho y la principal arteria pulmonar, que se ramifica subsiguientemente en las arterias pulmonares derecha e izquierda. Estas estructuras son también visibles en una vista del eje corto, que se muestra en la figura 10-28E.

Ecocardiografía del feto

Éste es un examen especializado de la estructura y función cardíaca del feto diseñada para identificar y caracterizar anomalías. Las pautas para su realización han sido desarrolladas colaborativamente por el Instituto Americano de Ultrasonido en Medicina, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la Sociedad para la Medicina Materno-Fetal, la Sociedad Americana de Ecocardiografía, y el Colegio Americano de Radiología. Las indicaciones para la ecocardiografía incluyen posible anomalía cardíaca fetal, extracardíaca, o cromosómica; arritmia fetal; hidropesía; translucencia espesa de la nuca; gestación monocoriónica gеме-

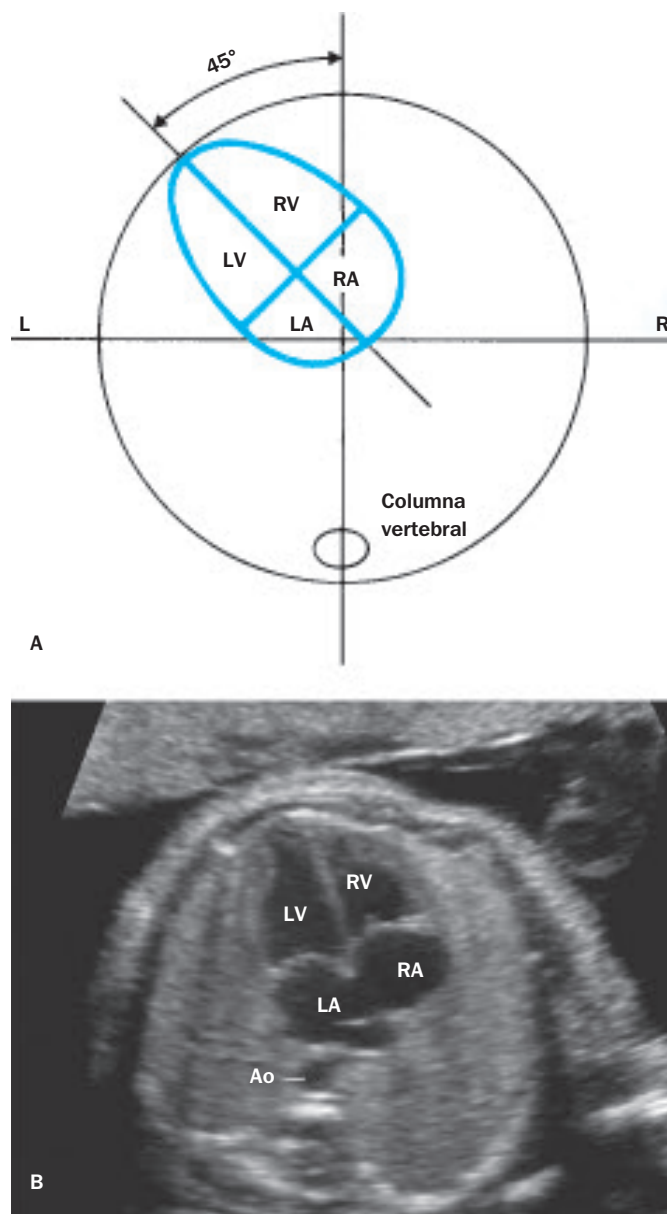


FIGURA 10-27 La vista de cuatro cámaras. **A.** Diagrama que demuestra la medida del eje cardíaco desde la vista de las cuatro cámaras del corazón del feto. **B.** Ecograma de la vista de las cuatro cámaras a las 22 semanas de embarazo muestra la simetría normal de las aurículas y ventrículos, la posición normal de las válvulas mitral y tricúspide, las venas pulmonares que entran en la aurícula izquierda, y la aorta (Ao) descendente. L, (left): izquierdo; LA (left atrium): aurícula izquierda; LV (left ventricle): ventrículo izquierdo; R (right): derecho; RA (right atrium): aurícula derecha; RV (right ventricle): ventrículo derecho.

lar; relativo al feto con un defecto congénito cardíaco en primer grado; fertilización *in vitro*; anticuerpos maternos anti-Ro o anti-La; exposición a un medicamento asociado con defectos cardíacos; y enfermedad metabólica materna asociada con defectos cardíacos —como la diabetes o la fenilcetonuria pregestacionales (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013a). Los com-

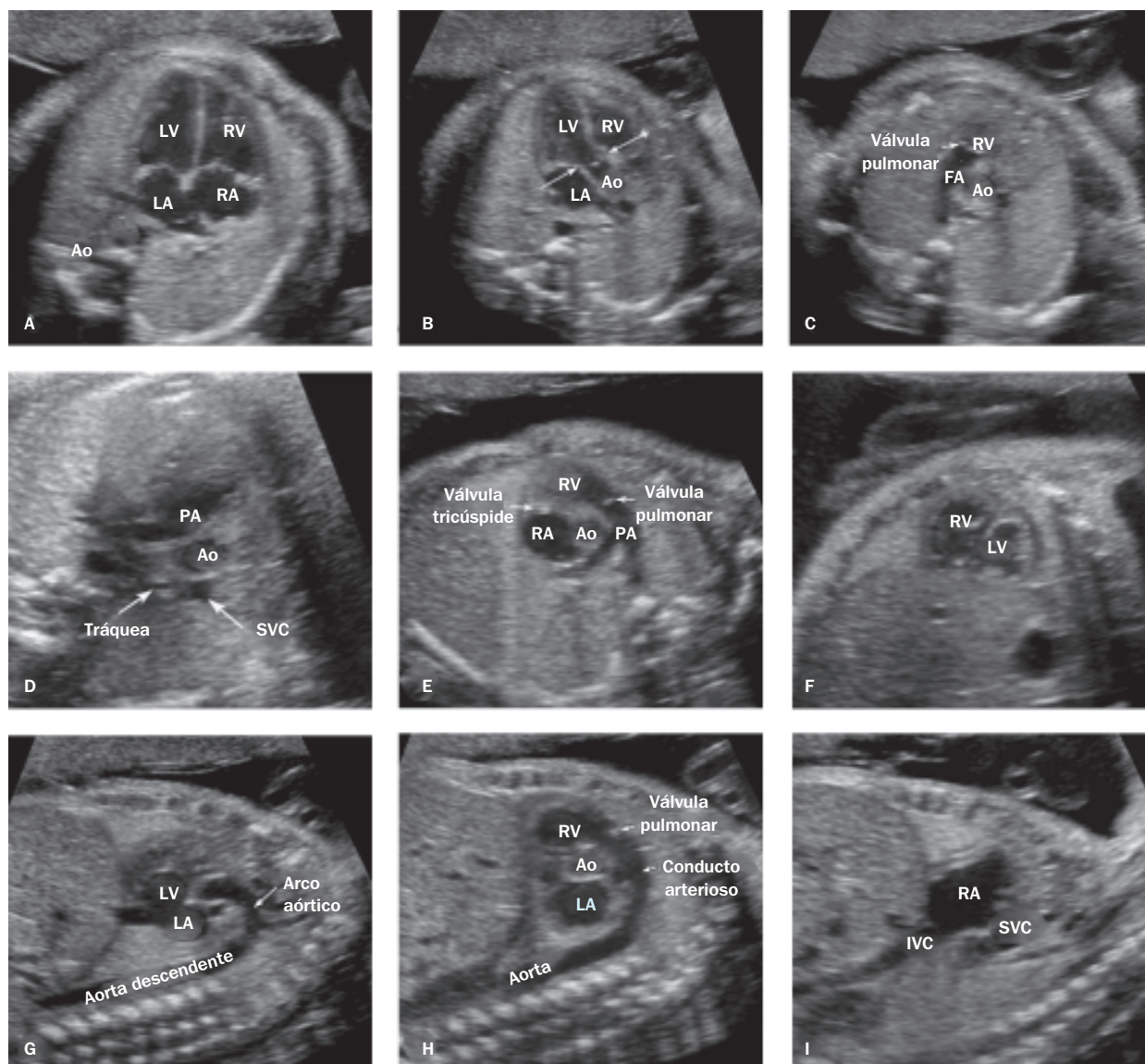


FIGURA 10-28 Planos de imágenes en escala gris de ecocardiografía fetal. **A.** Vista de las cuatro cámaras. **B.** Vista del flujo del tracto izquierdo ventricular. La flecha blanca ilustra la válvula mitral convirtiéndose en la pared de la aorta. La flecha con asterisco marca el septo interventricular que se convierte en la pared opuesta de la aorta. **C.** Vista del flujo del tracto derecho ventricular. **D.** Vista de tres vasos y la tráquea. **E.** Vista del eje corto superior (tractos de flujo). **F.** Vista de los ejes cortos inferiores. **G.** Vista del arco aórtico. **H.** Vista del arco ductal. **I.** Vistas de las venas cavas superior e inferior. Ao (aorta): aorta; IVC (inferior vena cava): vena cava inferior; LA (left atrium): aurícula izquierda; LV (left ventricle): ventrículo izquierdo; PA (pulmonary artery): arteria pulmonar; RA (right atrium): aurícula derecha; RV (right ventricle): ventrículo derecho; SVC (superior vena cava): vena cava superior.

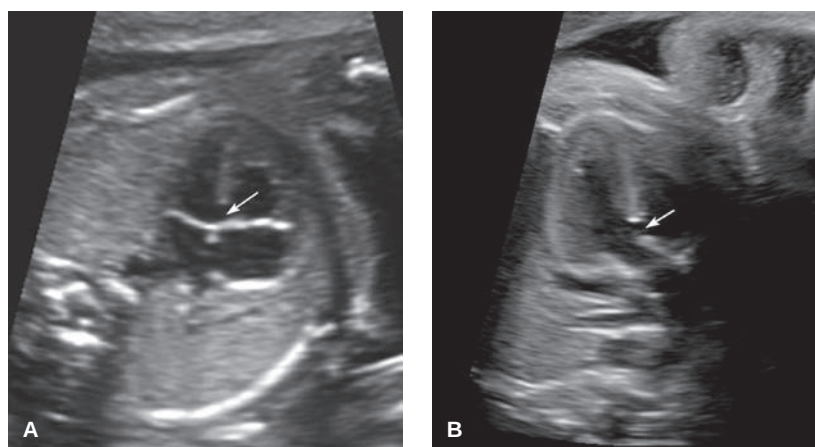


FIGURA 10-29 Defecto del septo ventricular. **A.** En esta vista de las cuatro cámaras de un feto de 22 semanas, un defecto (flecha) se nota en la porción (membranosa) superior del septo interventricular. **B.** La vista del flujo del tracto ventricular izquierdo del mismo feto demuestra una ruptura (flecha) en la continuidad entre el septo ventricular y la pared anterior de la aorta.

CUADRO 10-9 Componentes de la ecocardiografía fetal**Parámetros básicos de imagen**

Evaluación de las aurículas
Evaluación de los ventrículos
Evaluación de los grandes vasos
Locación cardíaca y visceral
Uniones auriculoventriculares
Uniones ventriculoarteriales

Planos de escaneo, escala gris

Vista de las cuatro cámaras
Flujo del tracto ventricular izquierdo
Flujo del tracto ventricular derecho
Vista de la tráquea y de los tres vasos
Vista del eje corto, inferior (ventrículos)
Vista del eje corto, superior (tractos de flujo)
Arco aórtico
Arco ductal
Venas cavas superior e inferior

Evaluación de Doppler a color

Venas sistémicas (venas cavas y conductos venosos)^a
Venas pulmonares
Agujero oval
Válvulas auriculoventriculares^a
Septos auricular y ventricular
Válvulas aórticas y pulmonares^a
Conductos arteriosos
Arco aórtico
Vena y arteria umbilicales (opcional)^a

Evaluación del índice y ritmo cardiacos

^a Una ecografía de Doppler de onda pulsada debe usarse como complemento para evaluar estas estructuras.

La biometría cardíaca y evaluación funcional son opcionales pero deben ser consideradas para posibles anomalías estructurales/funcionales.

Adaptado del American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013b.

ponentes del examen están relacionados en el [cuadro 10-9](#), y muestras de nueve vistas requeridas de imágenes en escala gris se muestran en la figura 10-28. Ejemplos de anomalías cardíacas seleccionadas se revisan más adelante.

Defecto del septo ventricular. Ésta es la anomalía cardíaca congénita más común y se encuentra en aproximadamente 1 en 300 partos (Cragan, 2009; Dolk, 2010). Aún con adecuada visualización, el índice de detección prenatal del defecto del septo ventricular (VSD, *ventricular septal defect*) es bajo. Un defecto puede ser apreciado en la porción muscular o membranosa del septo interventricular en la vista de cuatro cámaras, y el Doppler a color demuestra el flujo a través del defecto. Las imágenes del flujo del tracto ventricular izquierdo pueden mostrar discontinuidad del septo interventricular mientras se convierte en la pared de la aorta (véase figura 10-29). El VSD fetal se asocia con otras anomalías y la aneuploidia, y debe ofrecerse un análisis de microselección cromosómica. A pesar de esto, el pronóstico para un defecto aislado es bueno. Más de un tercio de VSD diagnosticado en la etapa prenatal cierra en el útero, y otro tercio en el primer año de vida (Axt-Fliedner, 2006; Paladini, 2002).

Defecto de la almohadilla endocárdica. Éste es llamado también un *defecto del septo auriculoventricular* (AV, *atrioventricular*) o *defecto del canal AV*. Tiene un predominio de alrededor de 1 en 2 500 partos y se asocia con trisomía 21 en más de la mitad de los casos (Christensen, 2013; Cragan, 2009; Dolk, 2010). Las almohadillas endocárdicas son el quid del corazón, y los defectos involucran conjuntamente el septo primario auricular, septo intervenricular, y las hojas medias de las válvulas mitral y tricúspide ([figura 10-30](#)). Aproximadamente 6% de los casos ocurre con síndromes de heterotaxia, es decir, aquellos en los que el corazón y/o los órganos abdominales están en el lado incorrecto. Los defectos de la almohadilla endocárdica asociados con heterotaxia pueden tener un sistema de conducción comórbido de anomalías que den lugar a bloqueo de AV de tercer grado, lo que le confiere un pronóstico insatisfactorio (capítulo 16, p. 316).

Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. Esta anomalía se encuentra en alrededor de 1 cada 4 000 partos (Cragan, 2009; Dolk, 2010). Ecográficamente, el lado izquierdo del corazón puede parecer “lleno” o el ventrículo izquierdo ser tan pequeño y atenuado que una cámara ventricular es difícil de apreciar ([figura 10-31](#)). Puede no haber flujo de entrada o salida visible en el ventrículo izquierdo, y una reversión de éste alcanza ser documentada en el arco aórtico.

Aunque esta anomalía fue considerada alguna vez con un pronóstico letal, 70% de los niños afectados consiguen sobrevivir ahora hasta la adultez (Feinstein, 2012). El tratamiento posnatal consiste en una reparación paliativa de tres etapas o un trasplante cardíaco. Aún así, la morbilidad permanece alta, y retrasos en el desarrollo son comunes (Lloyd, 2017; Paladini, 2017). Ésta es una lesión dependiente de los conductos por lo que la administración neonatal de terapia de prostaglandina es esencial. La terapia fetal por el síndrome del corazón izquierdo se discute en el capítulo 16 (p. 326).

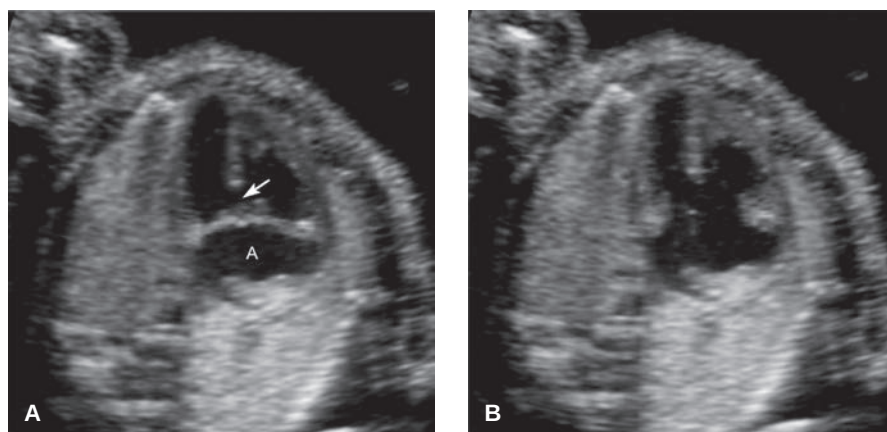


FIGURA 10-30 Defecto de la almohadilla endocárdica. **A.** Durante la sístole ventricular, las hojas laterales de las válvulas mitral y tricúspide se unen en la línea media. Pero el plano de la válvula auriculoventricular es anormal, se observa una aurícula (A) común, y hay un defecto visible (*flecha*) en el septo interventricular. **B.** Durante el llenado diastólico, la apertura de las válvulas aurículo ventriculares demuestra con mayor claridad la ausencia de sus hojas medias.

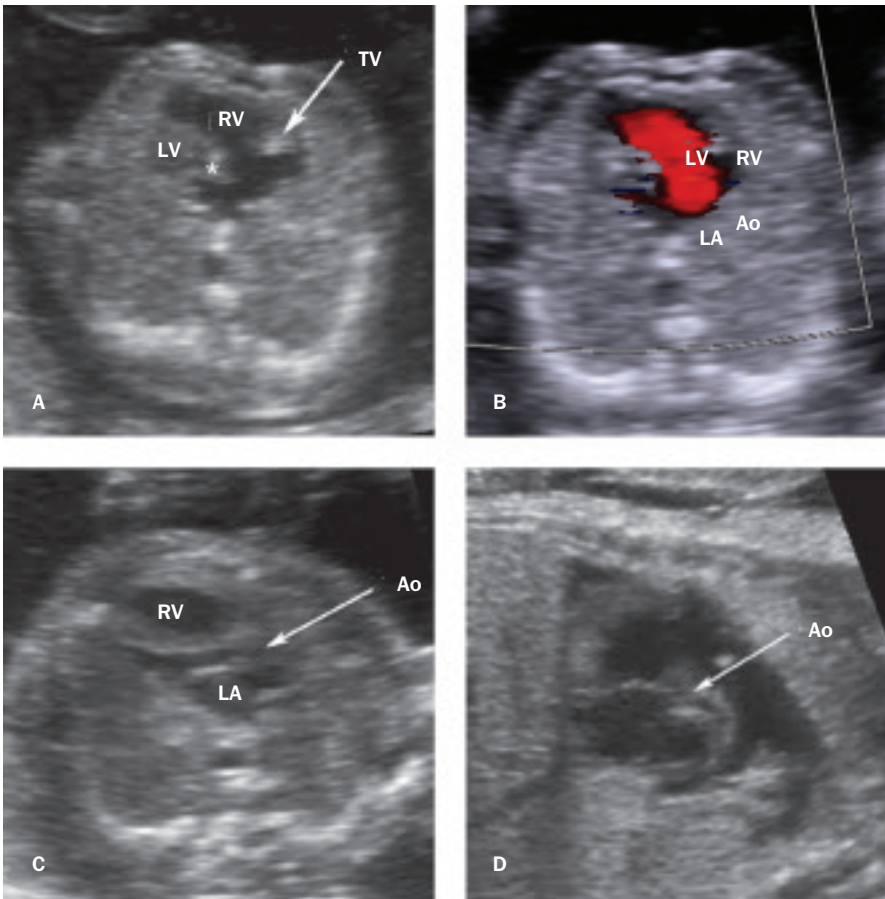


FIGURA 10-31 Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. **A.** En esta vista de cuatro cámaras a las 16 semanas, el ventrículo izquierdo (LV) aparece “lleno” y es significativamente más pequeño que el ventrículo derecho (RV). La válvula tricúspide (TV) está abierta, mientras que la válvula mitral aparece cerrada (asterisco). **B.** El Doppler a color presenta el flujo de la aurícula derecha hacia el ventrículo derecho solamente, y el llenado ventricular izquierdo no es visible. **C.** El flujo del tracto ventricular izquierdo demuestra un marcado estrechamiento de la aorta (Ao). RV (right ventricle): ventrículo derecho; LA (left atrium): aurícula izquierda. **D.** El pequeño círculo (flecha) en esta vista del eje corto es la raíz aórtica hipoplásica. (Utilizada con permiso de Rafael Levy, RDMS.)

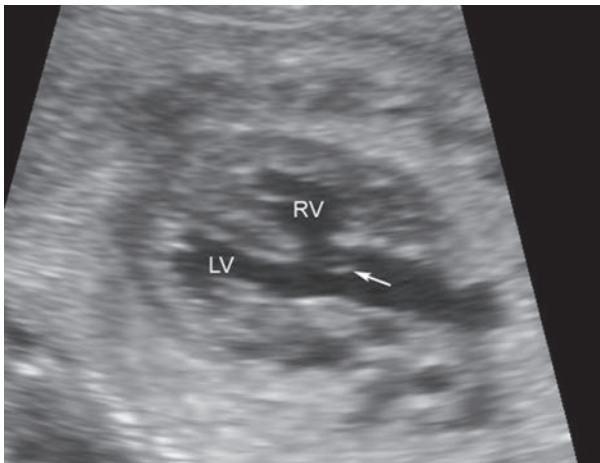


FIGURA 10-32 Tetralogía de Fallot. Esta imagen muestra un defecto septal ventricular con una aorta superior en un feto con tetralogía de Fallot. La flecha apunta a la válvula aórtica. El ventrículo izquierdo (LV) y el ventrículo derecho (RV) están etiquetados.

Tetralogía de Fallot. Esta anomalía ocurre en aproximadamente 1 en 3 000 partos (Cragan, 2009; Dolk, 2010; Nelson, 2016). Incluye un defecto septal ventricular; una aorta preponderante; una anomalía de la válvula pulmonar, típicamente estenosis e hipertrofia del ventrículo derecho (figura 10-32). Esta última no se presenta antes del nacimiento. Debido a la ubicación del defecto del septo ventricular, la vista de cuatro cámaras puede aparecer normal.

Después de la reparación posnatal, los índices de sobrevivencia de 20 años exceden 95% (Knott-Craig, 1998). Sin embargo, casos con *atresia pulmonar* tienen un curso más complicado. También hay una variante en la cual la válvula pulmonar está *ausente*. Estos fetos afectados están en riesgo por hidropesía y por traqueomalacia debido a la compresión de la tráquea por una arteria pulmonar agrandada.

Rabdomioma cardíaco. Éste es el tumor cardíaco más común. Alrededor de 50% de los casos se asocian con esclerosis tuberosa, una enfermedad autosómica dominante con manifestaciones sistémicas multiorgánicas. La esclerosis tuberosa es causada por mutaciones en los genes hamartino (*TSC1*) y tuberino (*TSC2*).

Los rabdomiomas cardíacos aparecen como masas ecogénicas bien circunscritas, usualmente dentro de los ventrículos o tractos de flujo. Pueden ser simples o múltiples; pueden crecer en tamaño durante la gestación, y ocasionalmente, llevar a la obstrucción de la entrada y salida del flujo. En casos sin obstrucción o tamaño grande del tumor, el pronóstico es relativamente bueno desde un punto de vista cardíaco, porque los tumores tienden a hacer regresión después del periodo neonatal. Debido a que los resultados extracardíacos de la esclerosis tuberosa pueden no ser evidentes con la ecografía prenatal,

las imágenes por MR se pueden considerar para evaluar la anatomía fetal del CNS (p. 217).

Modo-M

La imagen por modo-movimiento o modo-M es una visualización de eventos del ciclo cardíaco, con tiempo en el eje x y movimiento en el eje y. Se usa con frecuencia para medir ritmo cardíaco fetal o embrionario (figura 10-33). Si una anomalía de la velocidad o el ritmo del corazón se identifican, la imagen por modo-M permite una evaluación separada de las formas de onda ventricular y auricular. Por tanto, es particularmente útil para caracterizar arritmias y su respuesta al tratamiento (capítulo 16, p. 316). El modo-M puede ser usado también para evaluar la función ventricular y auricular y los rendimientos auricular y ventricular.

Contracciones auriculares prematuras. También llamadas extrasístoles auriculares, éstas son las arritmias fetales más comunes y un hallazgo frecuente. Ellas representan la inmadurez del sistema de conducción cardíaca y típicamente se resuelve más tarde en la gestación o en el periodo neonatal. Las contraccio-

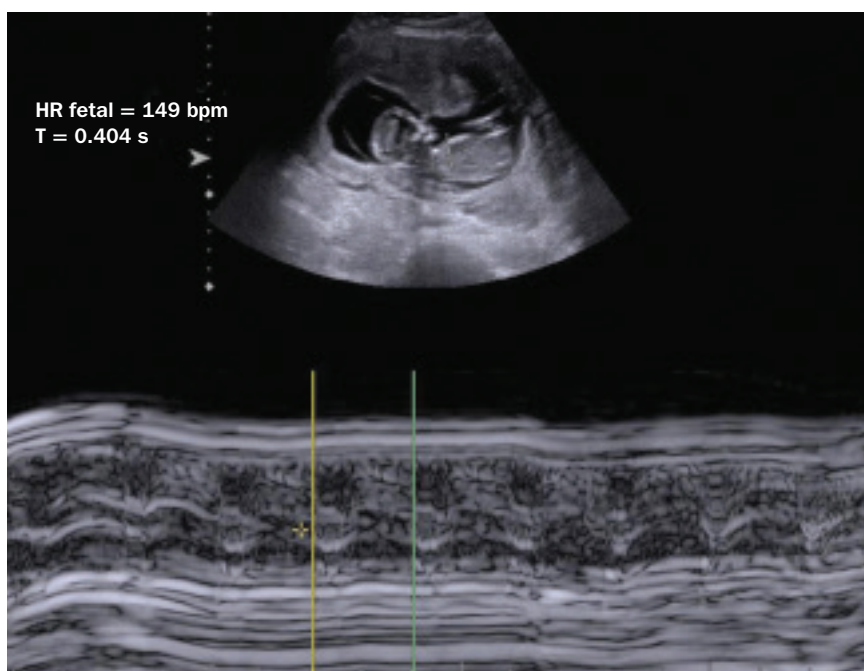


FIGURA 10-33 Modo-M, o modo-movimiento, es una visualización lineal de los eventos del ciclo cardíaco, con tiempo en el eje-x y movimiento en el eje-y. El modo-M se usa comúnmente para medir la frecuencia cardíaca fetal, como en este feto de 12 semanas.

nes auriculares prematuras (PAC, *premature auricular contractions*) pueden ser conducidas y por tanto suenan como un latido extra. Sin embargo, están bloqueadas muy comúnmente y con Doppler de mano suenan como un latido omitido. Como se muestra en la [figura 10-34](#), el latido omitido puede ser demostrado con una

Los intestinos se hernian a través del defecto en la cavidad amniótica ([figura 10-36](#)). El predominio es alrededor de 1 en 2 000 partos (Jones, 2016; Nelson, 2015). La gastrosquisis es una anomalía importante, por lo regular en fetos de madres más jóvenes,

y la edad materna promedio es de 20 años (Santiago-Muñoz, 2007). Anomalías intestinales coexistentes como la *atresia del yeyuno* se encuentran en aproximadamente 15% de casos (Nelson, 2015; Overcash, 2014). La gastrosquisis no está asociada con aneuploidía, y el índice de supervivencia es 90 a 95% (Kitchanan, 2000; Nelson, 2015; Nembhard, 2001).

La restricción del crecimiento fetal complica la gastrosquisis en 15 a 40% de los casos (Overcash, 2014; Santiago-Muñoz, 2007). La restricción no parece estar asociada con resultados adversos como una hospitalización prolongada o índice de mortalidad más alto (Nelson, 2015; Overcash, 2014). Sin embargo, una edad gestacional temprana en el parto sí representa un riesgo por resultados adversos con gastrosquisis y un parto planificado a las 36 a 37 semanas no confiere beneficio al recién nacido (Al-Kaff, 2016; Overcash, 2014; South, 2013).

El *onfalocoele* se complica en 1 de 3 000 a 5 000 embarazos (Canfield, 2006; Dolk, 2010). Se forma cuando los pliegues ectodermiales laterales no se encuentran en la línea media. Esto deja los contenidos abdominales cubiertos sólo por una bolsa de dos capas de membrana de amnio y peritoneo en el cual se inserta el cordón umbilical ([figura 10-37](#)). Más de la mitad de los casos

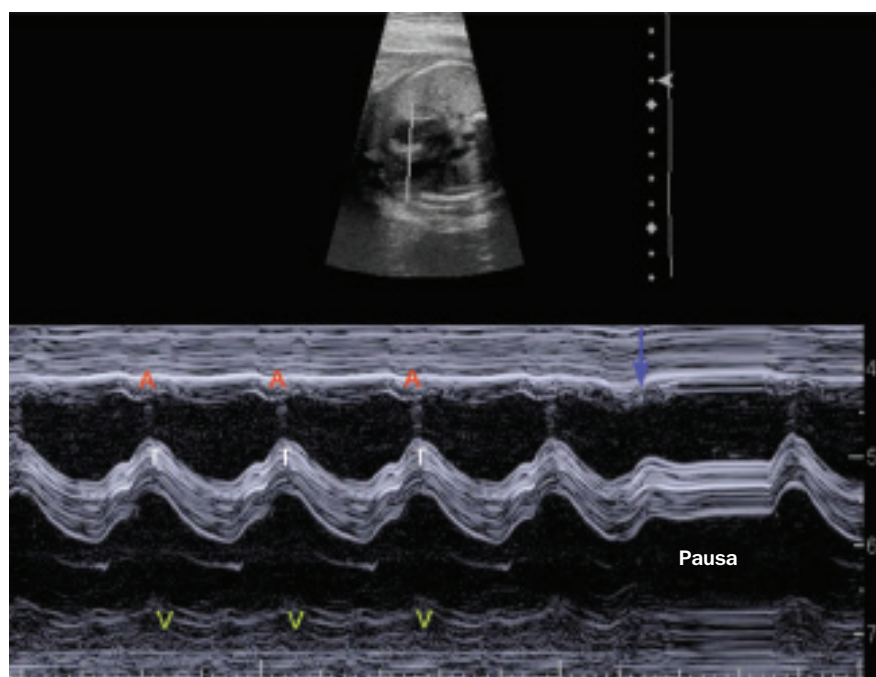


FIGURA 10-34 Modo-M. En esta imagen, hay concordancia normal entre la contracción auricular (A) y la ventricular (V). Se muestra también el movimiento de la válvula tricúspide (T). Hay además una contracción auricular prematura (flecha) y una subsiguiente contracción ventricular temprana, seguida por una pausa compensatoria.



FIGURA 10-35 Pared ventral normal. Vista transversal del abdomen en un feto del segundo trimestre con una pared abdominal anterior intacta e inserción normal del cordón.

están asociados con otras anomalías importantes o aneuploidía. El onfalocele también es un componente de síndromes como el de *Beckwith-Wiedemann*, la *extrofia cloacal*, y la *pentalogía de Cantrell*. Defectos más pequeños confieren mayor riesgo por aneuploidía (De Veciana, 1994). Un análisis de microdespliegue cromosómico debe ofrecerse en casos de onfalocele.

La *anomalía del pedículo corporal*, también conocida por *complejo pared-cuerpo-extremidad* o *cilosoma*, es una anomalía rara y letal caracterizada por formación anormal de la pared del cuerpo. Generalmente, ninguna pared abdominal es visible, y los órganos abdominales extruden en el celoma extraamniótico. Hay una aproximación estrecha o fusión del cuerpo a la placenta, y el cordón umbilical es extremadamente corto. La escoliosis de ángulo agudo es otro rasgo. Las bandas amnióticas se identifican con frecuencia.

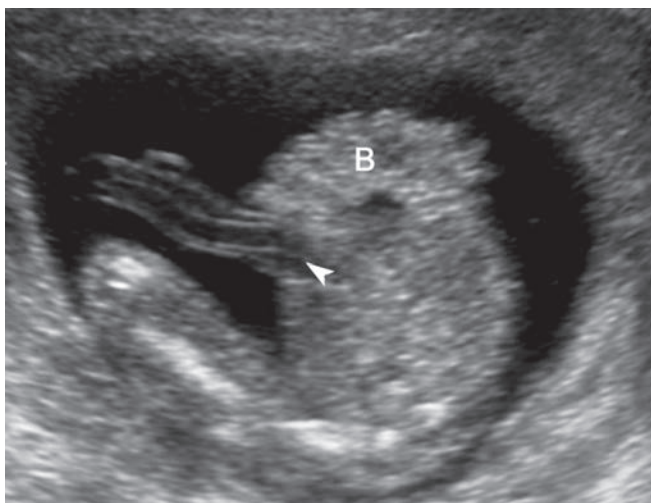


FIGURA 10-36 Gastosquisis. Este feto de 18 semanas tiene un defecto de grosor pleno de la pared ventral hacia la derecha de la inserción del cordón (*punta de la flecha*), a través del cual pequeñas espirales (B) del intestino se han herniado en la cavidad amniótica.

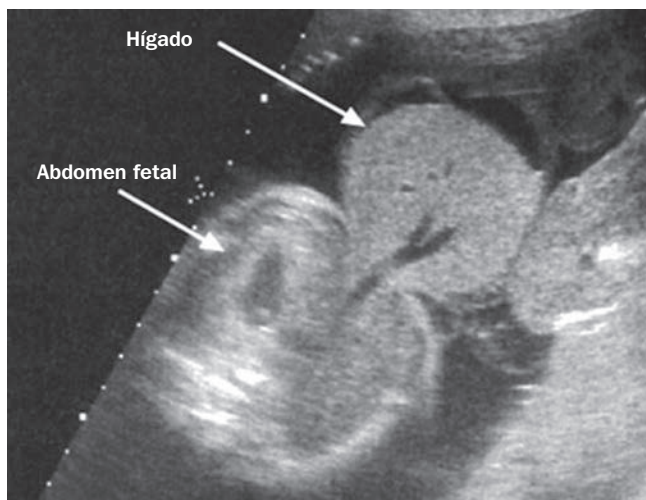


FIGURA 10-37 Onfalocele. Vista transversal del abdomen que muestra un onfalocele como un defecto grande de la pared abdominal con el hígado exteriorizado cubierto por una membrana fina.

Tracto gastrointestinal

El estómago es visible en casi todos los fetos después de las 14 semanas de gestación. Si el estómago no se ve durante la evaluación inicial, se repite el examen, y una ecografía dirigida debe considerarse. La no visualización del estómago puede ser secundaria a discapacidad de deglución en el entorno de oligohidramnios o causas subyacentes como la atresia del esófago, anomalía craneofacial o anomalía del músculo esquelético o del CNS. Los fetos con hidropesía también pueden tener dificultades para la deglución.

El intestino, el hígado, la vesícula biliar, y el bazo pueden ser identificados en muchos fetos en el segundo y tercer trimestres. La apariencia del intestino cambia con la maduración del feto. En ocasiones, puede ser brillante o ecogénica, lo que quizás indique pequeñas cantidades de sangre intraamniótica deglutida, en especial con elevación de MSAFP comórbida. El intestino que aparece tan radiante como el hueso del feto confiere un ligero mayor riesgo de malformaciones gastrointestinales subyacentes, fibrosis quística, trisomía 21 e infección congénita como el citomegalovirus (figura 14-3, p. 287).

Atresia gastrointestinal

La atresia del intestino se caracteriza por obstrucción y dilatación del intestino próximo. En general, mientras más próxima sea la obstrucción, más probabilidades de llevar a hidramnios. A veces, los hidramnios de la obstrucción del intestino delgado próximo pueden ser suficientemente grave para resultar en peligro respiratorio materno o trabajo de parto prematuro y necesitar amniorreducción (capítulo 11, p. 230).

La *atresia del esófago* ocurre en aproximadamente 1 de cada 4 000 partos (Cragan, 2009; Pedersen, 2012). Se puede sospechar cuando el estómago no puede ser visualizado y está presente el hidramnios. No obstante, en hasta 90% de los casos, una *fístula traqueoesofágica* concomitante, permite que entre fluido al estómago, de forma tal que la detección es problemática. Más de la mitad tienen anomalías asociadas o síndromes genéticos. Múltiples malformaciones están presentes en 30% de los casos, y aneuploidía como trisomía 18 o 21, y otras anomalías gastrointestinales son las más frecuentes. Aproximadamente 10% de los casos con atresia del esófago ocurren como parte de la asociación con VAC-

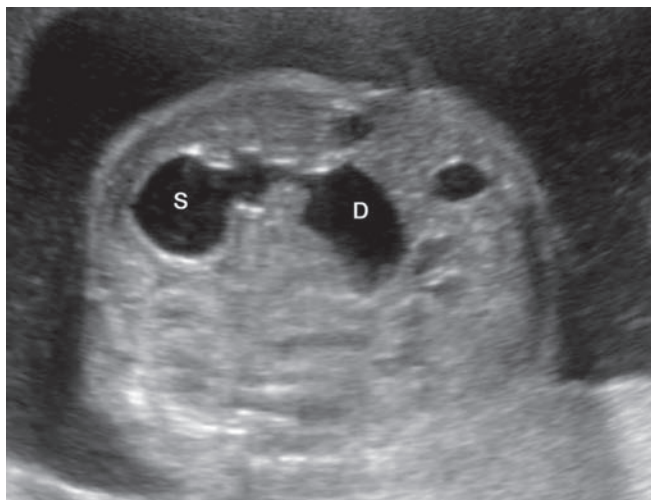


FIGURA 10-38 Atresia duodenal. El *signo de la doble burbuja* representa distensión del estómago (S) y la primera parte del duodeno (D), como se ve en esta imagen abdominal axial. Demostrando una continuidad entre el estómago y el duodeno próximo se confirma que la segunda “burbuja” es el duodeno próximo.

TERL, que son defectos vertebrales, atresia anal, defectos cardiacos, fistula traqueoesofágica, anomalías renales, y anomalías de las extremidades (*vertebral defects, anal atresia, cardiac defects, tracheoesophageal fistula, renal anomalies, and limb abnormalities*) (Pedersen, 2012).

La *atresia duodenal* se encuentra en alrededor de 1 de cada 10 000 partos (Best, 2012; Dolk, 2010). Éste se caracteriza por el *signo de la doble burbuja* que representa la distensión del estómago y la primera parte del duodeno (figura 10-38). Este resultado no está usualmente presente antes de las 22 a 24 semanas de gestación. Demostrando una continuidad entre el estómago y el duodeno próximo se confirma que la segunda “burbuja” es el duodeno próximo. Aproximadamente 30% de los fetos afectados tiene una anomalía cromosómica o síndrome genético, en particular trisomía 21. De los casos sin una alteración genética, un tercio tienen anomalías asociadas (Best, 2012). Las obstrucciones en el intestino delgado más distal con frecuencia resultan en múltiples espirales dilatadas que pueden tener actividad peristáltica ampliada.

Las obstrucciones del intestino grueso y la atresia anal son fácilmente menos diagnosticadas por la ecografía, porque el hidramnios no es un rasgo típico del intestino y puede no estar significativamente dilatada. Una vista transversal a través de la pelvis puede mostrar un recto agrandado como una estructura anecoica entre la vejiga y el sacro.

■ Riñones y tracto urinario

Los riñones del feto son visibles adyacentes a la columna vertebral, con frecuencia en el primer trimestre y por rutina a las 18 semanas de gestación (figura 10-39). La longitud de los riñones se aproxima a los 20 mm a las 20 semanas y crece alrededor de 1.1 mm cada semana de ahí en adelante (Chitty, 2003). Con el avance de la gestación, los riñones se tornan relativamente menos ecogénicos, y un borde de grasa perinéfrica ayuda a la visualización de sus márgenes.

La vejiga del feto es fácilmente visible en el segundo trimestre como una estructura redonda y anecoica en la línea media anterior de la pelvis. Con la aplicación del Doppler, la vejiga se delinea por las dos arterias vesicales superiores mientras se convierten en

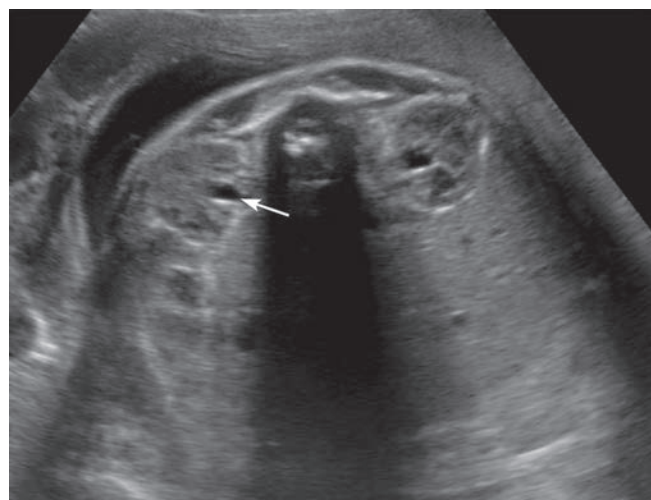


FIGURA 10-39 Riñones normales del feto. Los riñones son visibles adyacentes a la columna vertebral del feto en este feto de 29 semanas. Con el avance de la gestación, un borde de grasa perinéfrica ayuda a la visualización de los márgenes del riñón. Una cantidad fisiológica de orina es visible en las pelvis renales y está marcado en un riñón por una flecha.

las arterias umbilicales del cordón umbilical (figura 10-40 y capítulo 6, p. 117). Los uréteres fetales y la uretra no son visibles ecográficamente a menos que estén anormalmente dilatados.

La placenta y las membranas son las principales fuentes de fluido amniótico al principio del embarazo. Sin embargo, después de las 18 semanas de gestación, la mayoría del fluido se produce por los riñones (capítulo 11, p. 225). La producción del orina fetal se eleva de 5 mL/h a las 20 semanas hasta alrededor de 50 mL/h al término (Rabinowits, 1989). El volumen normal del fluido amniótico en la segunda mitad del embarazo sugiere evidencia del tracto urinario con al menos un riñón funcional. Pero, los oligohidramnios inexplicados sugieren un defecto del tracto urinario o anomalía de perfusión de la placenta.

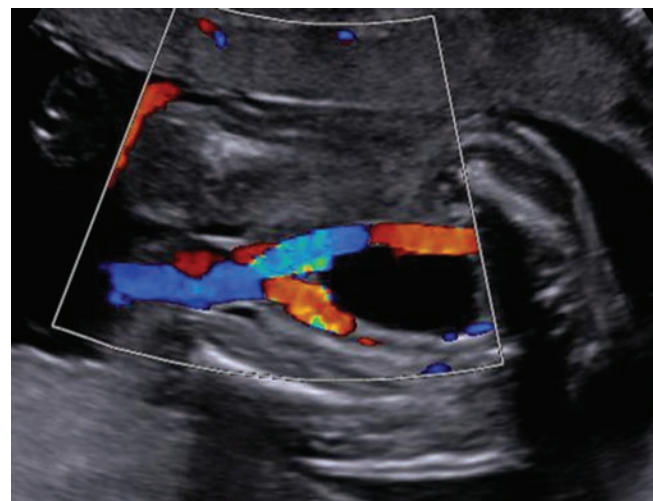


FIGURA 10-40 Vejiga normal del feto. La vejiga normal del feto es fácilmente visible como una estructura redonda y llena de líquido en la pelvis anterior, delineada por las dos arterias vesicales superiores cuando se convierten en las arterias umbilicales del cordón umbilical.

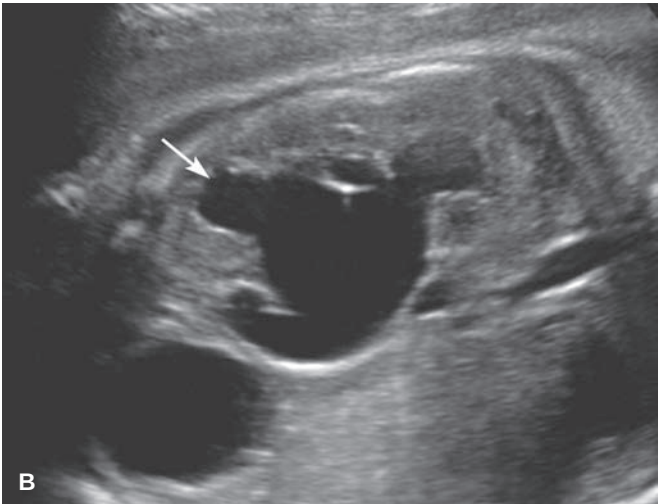


FIGURA 10-41 Dilatación de la pelvis renal. Este hallazgo común se identifica en 1 a 5% de embarazos. **A.** En este feto de 34 semanas con una dilatación ligera de la pelvis renal, el diámetro anterior-posterior de la pelvis renal medía 7 mm en el plano transverso. **B.** La imagen sagital del riñón en un feto de 32 semanas con dilatación severa de la pelvis renal secundaria a una obstrucción de la unión ureteropélvica. La flecha apunta hacia uno de los cálices redondos.

Dilatación de la pelvis renal

Este hallazgo está presente en 1 a 5% de fetos. También se le llama dilatación del tracto urinario o hidronefrosis. En 40 al 90% de los casos es efímera o fisiológica y no representa una anomalía subyacente (Ismaili, 2003; Nguyen, 2010). En aproximadamente un tercio de los casos, una anomalía del tracto urinario se confirma en el periodo neonatal. De estos, la *obstrucción de la unión ureteropélvica* (UPJ, *ureteropelvic junction*) y *reflujo vesicoureteral* (VUR, *vesicoureteral reflux*) son las más frecuentes.

La pelvis renal del feto se mide de anterior a posterior en un plano transverso, y se ubican calibradores en el borde interno de la colección del fluido (figura 10-41). Aunque varios umbrales se han definido, la pelvis se considera dilatada si excede los 4 mm en el segundo trimestre o 7 mm a las 32 semanas de gestación aproximadamente (Reddy, 2014). Por lo general, el umbral del segundo trimestre se utiliza para identificar embarazos que justifican una evaluación subsiguiente de tercer trimestre.

La Sociedad para la Urología Fetal categorizó la dilatación de la pelvis renal basado en un metaanálisis de más de 1 000 000 embarazos pesquisados (cuadro 10-10) (Lee, 2006; Nguyen, 2010). El grado de dilatación se correlaciona con la probabilidad de una anomalía subyacente. Otros hallazgos sugerentes de patología incluyen dilatación de los cálices, disminución cortical, o dilatación

en cualquier otro lado a lo largo del tracto urinario. Una pielectasis leve en el segundo trimestre se asocia con un riesgo ligeramente mayor para el síndrome de Down y es considerada un marcador suave para esto (figura 14-3, p. 287).

Obstrucción de la unión ureteropélvica. Esta afección es la anomalía más común asociada con la dilatación de la pelvis renal. El predominio de partos es 1 cada 1 000 a 2 000, y los varones se afectan tres veces más frecuentemente que las hembras (Williams, 2007; Woodward, 2002). La obstrucción es por lo regular funcional más que anatómica, y es bilateral hasta en un cuarto de casos. La probabilidad de obstrucción de la unión ureteropélvica aumenta de 5% con dilatación renal ligera hasta más de 50% con grave (Lee, 2006).

Sistema de recolección renal duplicado. En esta anomalía anatómica, los polos superior e inferior del riñón —llamados mitades— cada uno es drenado por un uréter separado (figura 10-42). La duplicación se encuentra en alrededor de 1 de 4 000 embarazos, es más común en las hembras, y es bilateral en 15 a 20% de los casos (James, 1998; Vergani, 1998; Whitten, 2001). Ecográficamente, una banda de tejido intermedio separa dos diferentes pelvis renales. El desarrollo de la hidronefrosis o dilatación ureteral puede ocurrir debido a la implantación anormal de uno o ambos uréteres dentro de la vejiga —una relación que refleja la regla anatómica de *Weigert-Meyer*. El uréter del polo superior puede desarrollar una obstrucción por un ureteroceles dentro de la vejiga, mientras que el polo inferior tiene un segmento intravesical acortado que se predispone a un reflujo ureteral (véase figura 10-42B). Por tanto, ambas mitades pueden dilatarse por diferentes etiologías, y ambas están en riesgo de perder la función.

Agenesia renal

La prevalencia de agenesia renal bilateral es aproximadamente 1 de 8 000 partos, mientras que la de la agenesia renal unilateral es 1 de 1 000 partos (Cragan, 2009; Dolk, 2010; Sheih, 1989; Wiesel, 2005). Cuando un riñón está ausente, la imagen por Doppler a color de la aorta descendente demuestra la ausencia de la arteria

CUADRO 10-10 Riesgo de anomalía urinaria posnatal de acuerdo con el grado de dilatación de la pelvis renal ^a			
Dilatación	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Anomalía posnatal
Leve	4 a <7 mm	7 a <9 mm	12%
Moderada	7 a ≤10 mm	9 a ≤15 mm	45%
Grave	>10 mm	>15 mm	88%

^a Clasificación de la Society for Fetal Urology. Modificado de Lee, 2006; Nguyen, 2010

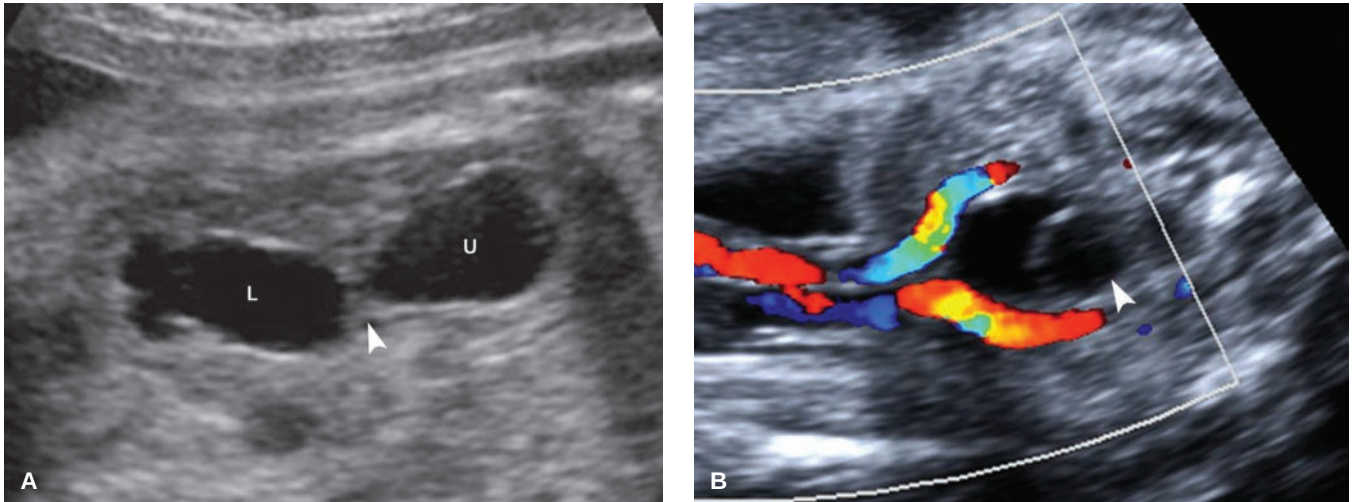


FIGURA 10-42 Sistema colector renal duplicado. Los restos superior e inferior del riñón son drenados cada uno por un uréter separado. **A.** La dilatación de la pelvis renal es visible tanto en los restos del polo superior (U) como en inferior (L), que están separados por una banda intermedia de tejido renal (punta de flecha). **B.** La vejiga, rodeada por las arterias umbilicales coloreadas, contiene un ureterocele (punta de flecha).

renal ipsilateral (figura 10-43). Adicionalmente, la glándula suprarrenal ipsilateral por lo regular se agranda para llenar la fosa renal, que se denomina el *signo suprarrenal acostado* (Hoffman, 1992). Como con otras anomalías fetales, la amniocentesis para un análisis de micromatrices cromosómico debe considerarse.

Si la agenesia renal es bilateral, no se produce orina, y el anhidramnios resultante lleva a hipoplasia pulmonar, contracturas de las extremidades y una cara particularmente comprimida. Cuando esta combinación resulta de la agenesia renal, se llama *síndrome de Potter*, por el Dr. Edith Potter, quien lo describió en 1946. Cuando estas anomalías resultan de una disminución grave del volumen del fluido amniótico de otra etiología, como el riñón displásico multiquístico bilateral o la enfermedad del riñón poliquístico recesivo autosómico, se le llama *secuencia de Potter*, el pronóstico para estas anomalías es extremadamente malo.

Riñón displásico multiquístico

Esta forma grave de displasia renal es el resultado de un riñón no funcional. Las nefronas y conductos recolectores no se forman normalmente, de forma tal que los conductos primitivos están rodeados de tejido fibro-muscular y el uréter está atrésico (Hains, 2009). Ecográficamente, el riñón contiene numerosos quistes de paredes lisas de variados tamaños que no se comunican con la pelvis renal y están rodeados por córtex ecogénico (figura 10-44).

El riñón displásico multiquístico unilateral (MCDK, *unilateral multicystic dysplastic kidney*) tiene una prevalencia de 1 en 4 000 partos. Anomalías renales contralaterales están presentes en 30 a 40% —más frecuentemente reflujo vesicoureteral u obstrucción de la unión ureteropélvica (Schreuder, 2009). Las anomalías no rena-

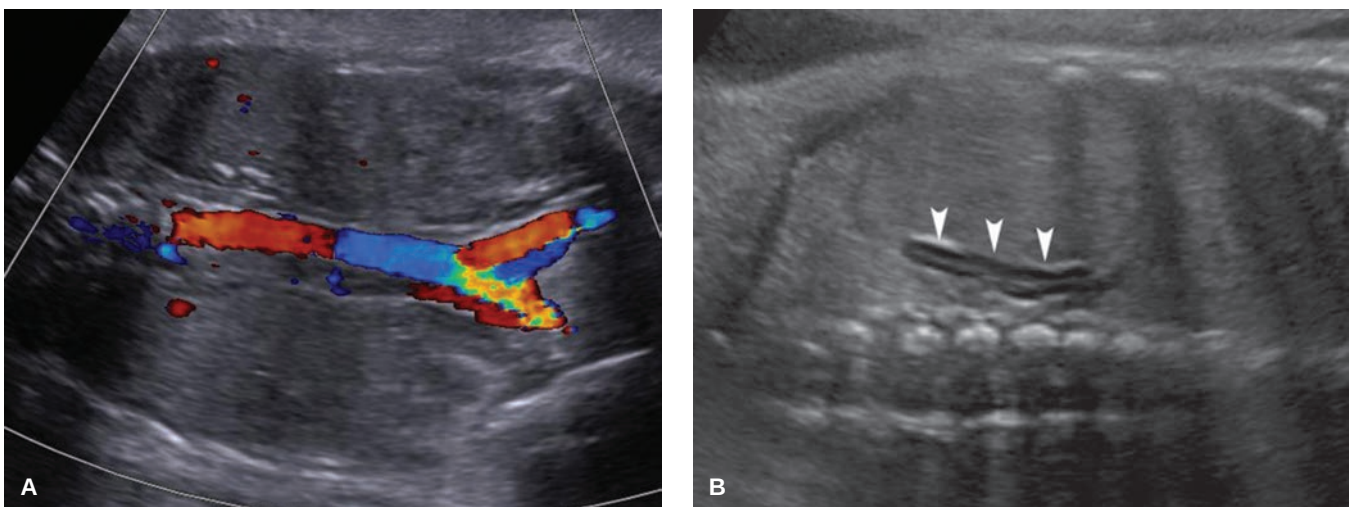


FIGURA 10-43 Agenesia renal. **A.** En esta imagen coronal del abdomen fetal, el Doppler a color muestra el curso de la aorta abdominal. El haz de luz del ultrasonido está perpendicular a la aorta, demostrando la ausencia de las arterias renales bilateralmente. **B.** Esta imagen coronal de un feto con agenesia renal unilateral muestra la glándula suprarrenal (puntas de flechas) que llena la fosa renal, denominada el signo suprarrenal “acostado”. La glándula suprarrenal tiene un córtex hipoeoico y médula hiperecoica.

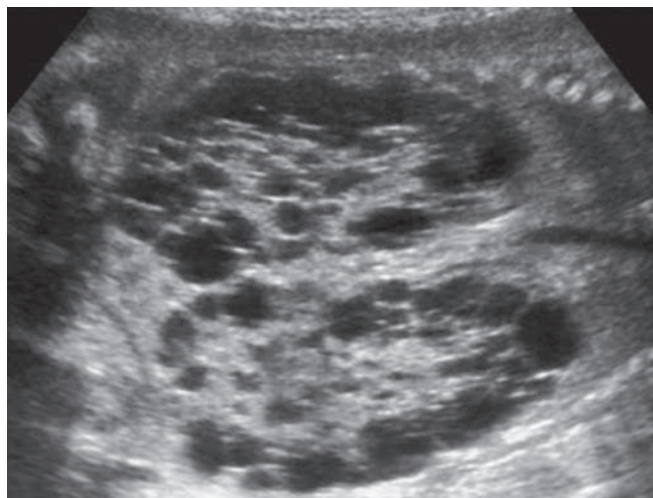


FIGURA 10-44 Riñones displásicos multiquisticos. Vista coronal del abdomen fetal demuestra marcadamente los riñones agrandados que contienen múltiples quistes de variados tamaños que no se comunican con la pelvis renal.

les han sido informadas en 25% de casos y la displasia quística puede ocurrir como un componente de muchos síndromes genéticos (Lazebnik, 1999; Schreuder, 2009). Si MCDK es aislado y unilateral, el pronóstico es generalmente bueno.

El MCDK bilateral se encuentra en alrededor de 1 en 12 000 partos. Se asocia con el volumen amniótico gravemente disminuido que comenzó temprano en la gestación. Esto lleva a la secuencia de Potter y un mal pronóstico (Lazebnik, 1999).

Enfermedad del riñón poliquístico

De las enfermedades hereditarias poliquísticas, sólo la forma infantil de la *enfermedad del riñón poliquístico recesivo autosómico* (ARPKD, *autosomal recessive polycystic kidney disease*) puede ser diagnosticada prenatalmente. La ARPKD es una enfermedad de los riñones y del hígado progresiva y crónica que resulta en dilatación de los conductos recolectores renales y en fibrosis hepática congénita (Turkbey, 2009). La frecuencia del portador de una mutación que causa enfermedad en el gen *PKHD1* se aproxima a 1 de 70, y la prevalencia de la enfermedad es 1 de 20 000 (Zerres, 1998). La variabilidad fenotípica de ARPKD tiene un rango desde hipoplasia pulmonar letal en el nacimiento a presentación en la infancia tardía o hasta en la adultez con manifestaciones predominantemente hepáticas. En la ecografía, la ARPKD infantil presenta riñones anormalmente grandes que se llenan y distienden al abdomen fetal y tienen una textura sólida, de cristal molido. El oligohidramnios grave confiere un mal pronóstico.

La *enfermedad del riñón poliquístico dominante autosómico* (ADPKD) que es mucho más común, con frecuencia no se manifiesta hasta la adultez (capítulo 53, p. 1031). Aún así, algunos fetos con ADPKD tienen un agrandamiento renal ligero y acogenicidad renal ampliada en el entorno del volumen del fluido amniótico normal. El diagnóstico diferencial para estos hallazgos incluye varios síndromes genéticos, aneuploidía, o variante normal.

Obstrucción de la salida de la vejiga

La obstrucción distal del tracto urinario es más frecuente en fetos masculinos, y la etiología más común son las *válvulas uretrales posteriores*. Como característica, la vejiga y la uretra próxima están dilatadas, denominado el signo de la “cerradura”, y la pared de la vejiga es gruesa (figura 10-45). El oligohidramnios, en particular



FIGURA 10-45 Válvula uretral posterior. En este feto de 19 semanas con una obstrucción grave de la salida de la vejiga, la misma está dilatada y con las paredes engrosadas con dilatación de la uretra próxima que asemeja una “cerradura”. Adyacente a la vejiga está un riñón agrandado con evidencia de una displasia quística, que le confiere un mal pronóstico.

antes de la mitad del embarazo, augura un mal pronóstico por la hipoplasia pulmonar. Desafortunadamente, el resultado puede ser perjudicial aún con un volumen del fluido amniótico normal. La evaluación incluye una búsqueda cuidadosa de anomalías asociadas, que pueden ocurrir en 40% de los casos, y de aneuploidía, que ha sido reportada en 5 a 8% (Hayden, 1988; Hobbins, 1984; Mann, 2010). Si tampoco está presente, los fetos masculinos afectados con oligohidramnios grave, que tienen electrolitos urinarios fetales y a su vez sugieren un pronóstico potencialmente favorable, pueden ser candidatos a terapia fetal. La evaluación y tratamiento de la obstrucción de la salida de la vejiga fetal se discute en el capítulo 16 (p. 325).

■ Anomalías óseas

La revisión del 2015 de la Nosología y Clasificación de los Trastornos Óseos Genéticos incluye unas impresionantes 436 anomalías óseas en 42 grupos, caracterizadas por anomalías genéticas, rasgos fenotípicos o criterios radiográficos (Bonafe, 2015). Los dos tipos de displasias óseas son *osteocondrodismplasias* —el desarrollo anormal generalizado del hueso y/o cartílago, y *disostosis* —que son anomalías de huesos individuales, por ejemplo la *polidactilia*. Además de estas *malformaciones*, las anomalías óseas incluyen *deformaciones*, como con algunos casos del pie deformado, y *disrupciones*, como los defectos de reducción de las extremidades.

Displasias óseas

La prevalencia de displasias óseas se aproxima a 3 de 10 000 partos. Dos grupos son responsables por más de la mitad de los casos: el grupo de la *condrodismplasia del factor 3 de crecimiento fibroblasto* (FGFR3, *fibroblast growth factor 3*) y el grupo de la *osteogénesis imperfecta* y la disminución de la densidad del hueso. Cada uno ocurre en 0.8 de 10 000 partos (Stevenson, 2012).

La evaluación de un embarazo con posible displasia ósea incluye un sondeo de cada hueso largo, así como las manos y pies, el tamaño y forma del cráneo, las clavículas, las escápulas, el tórax y la columna vertebral. Las tablas de referencia se usan para deter-

minar cuáles huesos largos están afectados y tener certidumbre del grado de acortamiento (apéndice, p. 1267). Cuando todos los huesos largos están involucrados, se denomina *micromelia*, mientras que si la implicación predominante es sólo los segmentos de los huesos largos distal, intermedio y próximo se denomina *rizomelia*, *mesomelia* y *acromelia*, respectivamente. El grado de osificación debe ser notado, así como la presencia de arqueos o fracturas. Cada una de éstas puede dar pistas para limitar el diagnóstico diferencial y sugerir en ocasiones una displasia ósea específica. Muchas, si no la mayoría, de las displasias óseas tienen un componente genético, y el conocimiento de mutaciones específicas ha avanzado drásticamente (Bonale, 2015).

Aunque la caracterización precisa puede eludir el diagnóstico prenatal, es frecuentemente posible determinar si una displasia ósea es letal. Las displasias letales muestran profundos acortamientos del hueso largo, con medidas <5o percentil, y muestran proporciones del largo del fémur hasta la circunferencia abdominal por debajo de 16% (Nelson, 2014; Rahemtullah, 1997; Ramus, 1998). Por lo general, otras anomalías ecográficas son evidentes. La hipoplasia es sugerida por una circunferencia torácica <80% del valor de la circunferencia abdominal, por una circunferencia torácica <2.5 percentil, y una circunferencia cardíaca >50% del valor de la circunferencia torácica (apéndice, p. 1266). Los embarazos afectados pueden desarrollar hidramnios y/o hidropesía (Nelson, 2014).

Las condrodisplasias FGFR3 incluyen *acondroplasia* y *displasia tanatofórica*. La acondroplasia, también llamada *acondroplasia heterocigótica*, es la displasia ósea no letal más común. Un impresionante 98% de los casos son debido a un punto de mutación específico en el gen FGFR3. Ésta tiene una herencia autosómica dominante, y 80% de casos resultan de una nueva mutación. La acondroplasia se caracteriza por un acortamiento de los huesos largos que es predominantemente *rizomelia*, una cabeza agrandada con protuberancia frontal, el puente nasal deprimido, lordosis lumbar exagerada, y una configuración de tridente de las manos. La inteligencia es típicamente normal. En la ecografía, las medidas del fémur y el húmero no pueden estar por debajo del 5to percentil hasta principios del tercer trimestre. Por tanto, esta afección no es frecuentemente diagnosticada hasta tarde en el embarazo. En homocigotos, que representan 25% de los hijos de padres heterocigotos, la afección se caracteriza por el acortamiento de los huesos largos es mayor y letal.

La otra clase principal de displasias FGFR3, *displasia tanatofórica* es el trastorno óseo letal más común. Ésta se caracteriza por micromelia grave, y los fetos afectados —en particular aquellos con tipo II— pueden desarrollar una deformidad del cráneo característica en forma de flor de trébol (*Kleeblattschädel*) debido a la craneosinostosis. Más de 99% de los casos puede ser confirmado con pruebas genéticas.

La *osteogénesis imperfecta* representa un grupo de displasias óseas tipificadas por hipomineralización. Hay múltiples tipos y más de 90% de casos se caracterizan por una mutación del gen COL1A1 o COL1A2. El tipo IIa, también llamado la forma perinatal, es letal. Éste presenta una profunda falta de osificación del cráneo, tal que la presión suave en el abdomen materno del transductor de ultrasonido resulta en una deformación visible del cráneo (figura 10-46). Otros rasgos incluyen fracturas múltiples en útero y costillas que aparecen “con cuentas”. La herencia es autosómica dominante, pues todos los casos resultan de nuevas mutaciones o mosaiquismo de las

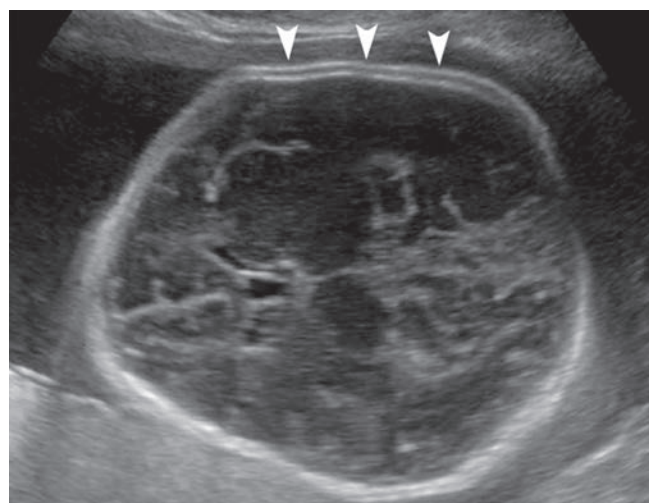


FIGURA 10-46 Osteogénesis imperfecta. El tipo IIa, que es letal, se caracteriza por tan profunda falta de osificación que la presión suave en el abdomen materno del transductor de ultrasonido resulta en una deformación visible (aplastamiento) del cráneo (puntas de flechas).

gónadas (capítulo 13, p. 264). Otra displasia ósea que resulta en hipomineralización es la hipofosfatasia, que es una herencia recesiva autosómica.

Pie deforme. Pie deforme varo equino

Este trastorno es notable por un tobillo deforme y tendón de Aquiles acortado. El pie afectado está anormalmente fijo y posicionado como *equino* (que apunta hacia abajo), *varo* (rotación hacia adentro) y aducción de la parte delantera del pie. La mayoría de los casos se consideran malformaciones, con un componente genético multifactorial, sin embargo, una asociación con factores ambientales y con amniocentesis temprana sugiere que la deformación también tiene un papel (Tredwell, 2001). Ecográficamente, la huella del pie es visible en el mismo plano que la tibia y el peroné (figura 10-47).

La prevalencia del pie deforme se aproxima a 1 en 1 000 partos, y la proporción masculino:femenino es 2:1 (Carey, 2003; Pavone, 2012). El pie deforme es bilateral en aproximadamente 500% de todos los casos (Mammen, 2004; Sharma, 2011). Frecuentemente las anomalías asociadas incluyen defectos del tubo neural, artrogriposis y distrofia miotónica y otros síndromes genéticos. En casos con anomalías asociadas, la aneuploidía se encuentra en aproxima-

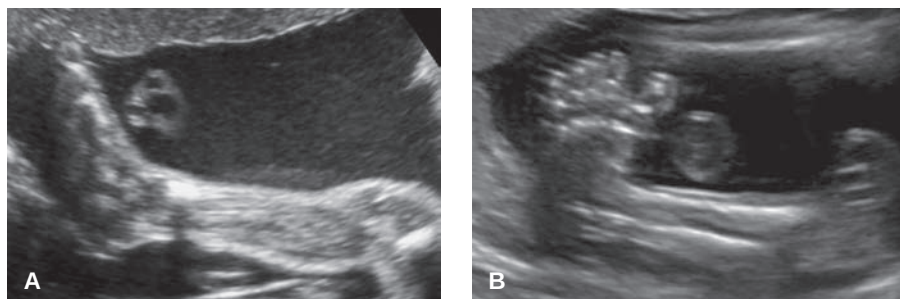


FIGURA 10-47 Posición del pie. **A.** Pierna inferior normal del feto, que demuestra la posición normal del pie. **B.** Con pie varo equino, la “huella” del pie es visible en el mismo plano que la tibia y el peroné.

damente 30%. En contraste, la proporción es <4% cuando el pie deforme aparece aislado (Lauson, 2010; Sharma, 2011). Por tanto una búsqueda cuidadosa de anomalías estructurales asociadas es justificada, y análisis de micromatriz cromosómica puede ser considerado.

Defectos por reducción de los miembros

La documentación de brazos y piernas es un componente del examen estándar. La ausencia o hipoplasia de todas o parte de una o más extremidades es un *defecto de reducción del miembro*. La prevalencia de partos es 4 a 8 de 10 000 (Kucik, 2012; Stoll, 2010; Vasluiian, 2013). Alrededor de la mitad de éstos son defectos aislados, hasta un tercio ocurren como parte de un síndrome reconocido, e individuos tienen otras anomalías coexistentes en los casos restantes (Stoll, 2010; Vasluiian, 2013). Las extremidades superiores están afectadas con mayor frecuencia que las inferiores. Por categorías, al denominado *defecto transversal del miembro* le falta parte o todo el miembro distal para crear un muñón (figura 10-48). Éste es más común que un *defecto longitudinal*, el cual es la ausencia completa o parcial del(os) hueso(s) largo(s) o sólo una parte de una extremidad dada.

La ausencia de una extremidad completa se denomina *amelia*. La *focomelia*, asociada con exposición a la talidomida, es una ausencia de uno o más huesos largos con las manos y los pies adjuntos al tronco (capítulo 12, p. 246). Los defectos de reducción de los miembros se asocian con numerosos síndromes genéticos, como el *síndrome de Roberts*, una afección recesiva autosómica caracterizada por *tetrafocomelia*. Una *deformidad de la mano*, usualmente por la ausencia del radio, se asocia con trisomía 18 y es también un componente del *síndrome trombocitopenia-ausencia del radio* (figura 13-5B, p. 258). Los defectos de reducción de los miembros pueden ocurrir en el entorno de una disrupción como la secuencia de la banda amniótica (capítulo 6, p. 116). Ellos también han sido asociados con toma de muestra de vellosidades coriónicas cuando se realiza antes de las 10 semanas de gestación (figura 14-6, p. 294).

ECOGRAFÍA DE TRES Y CUATRO DIMENSIONES

Durante las últimas dos décadas, la ecografía tridimensional (3-D) ha ido de una novedad a un rasgo estándar de la mayoría de los equipos de ultrasonido (figura 10-49). La ecografía 3-D no es utilizada *por rutina* durante un examen estándar ni se considera una modalidad requerida. Sin embargo, puede ser un componente de las evaluaciones especializadas.

La mayoría de los escaneos 3-D usan un transductor especial desarrollado para este propósito. Después que se identifica una región de interés, un volumen 3-D se adquiere que puede ser útil para visualizar imágenes oblicuas, coroneales, sagitales o axiales. Las “partes” secuenciales pueden ser generadas, similares a tomografías computarizadas (CT) o imágenes por MR. Diferentes escaneos en dos dimensiones (2-D), que parecen ser en “tiempo real”, la imagen 3-D es estática y obtenida por procesamiento de un volumen de imágenes almacenadas. Con la *ecografía cuatri-dimensional* (4-D), también conocida como ecografía 3-D en tiempo real, la construcción rápida de imágenes resultantes transmiten la impresión de que el escaneo es en tiempo real.

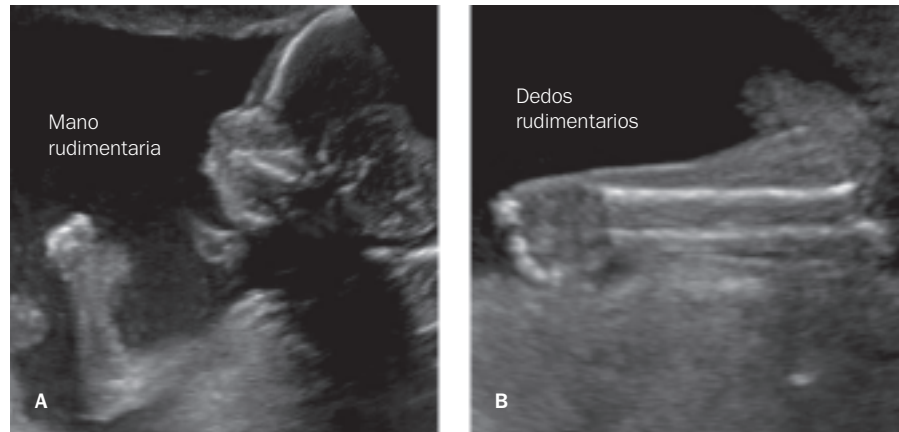


FIGURA 10-48 Defecto de reducción de la extremidad transversal. **A.** A las 18 semanas de gestación, sólo se veía una mano rudimentaria. **B.** A las 24 semanas, el radio y el cúbito eran normales en tamaño y apariencia, y eran evidentes pequeños dedos rudimentarios.

Para la imagen 4-D, una aplicación conocida como *correlación de imagen espaciotemporal* —STIC (*spatiotemporal image correlation*) mejora la visualización de la anatomía cardíaca. Durante un pase automático sobre el corazón, la aplicación STIC adquiere un volumen que incluye miles de imágenes 2D capturadas a una velocidad tan alta como 150 cuadros por segundo (Devore, 2003). Estas imágenes individuales se obtienen en diferentes locaciones del corazón, pero a la vez apuntan el tiempo. Estas vistas son subsiguientemente dispuestas de acuerdo con sus dominios espaciales y temporales. Esto permite el despliegue de una secuencia ordenada de conjuntos de secuencias en un continuo espiral de cine (o video clip) del ciclo cardíaco (Yeo, 2016). Por ejemplo, después de obtener un movimiento de volumen sobre la punta cardíaca, una aplicación como la Ecocardiografía de Navegación Inteligente Fetal (FINE, *Fetal Intelligent Navigation Echocardiography*) puede ser aplicada para visualizar videos de cada diferente vista cardíaca mostrada en la figura 10-28 (García, 2016). Se espera que tal tecnología



FIGURA 10-49 Cara del feto. Imagen tridimensional obtenida de la superficie de la cara y mano de un feto normal a las 32 semanas.

pueda eventualmente mejorar la detección de anomalías cardíacas fetales.

Para anomalías selectivas, como las de la cara y esqueleto, para tumores, y algunos casos de defectos del tubo neural, la ecografía 3-D puede añadir información útil (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016; Goncalves, 2005). Aún así, las comparaciones 3-D y ecografía convencional 2-D para el diagnóstico de la mayoría de las anomalías congénitas no han demostrado mejores índices de detección (Goncalves, 2006; Reddy, 2008). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016) concluye que la prueba de una ventaja clínica de la ecografía 3-D para el diagnóstico prenatal generalmente falta.

DOPPLER

Cuando las ondas sonoras tocan un objetivo móvil, la frecuencia de las mismas que refleja se mueve en proporción con la velocidad y dirección del objetivo móvil —un fenómeno conocido como el *cambio Doppler*. Puesto que la magnitud y dirección de la frecuencia del cambio dependen del relativo movimiento del objetivo móvil, el Doppler puede evaluar el flujo dentro de los vasos sanguíneos. La ecuación Doppler se muestra en la **figura 10-50**.

Un importante componente de la ecuación es el ángulo de insonación, abreviado como theta (θ). Éste es el ángulo entre las ondas sonoras del transductor y fluyen dentro del vaso. El error de medición aumenta cuando θ no está cerca de cero, es decir, cuando el flujo de sangre no se dirige *directamente* hacia o lejos del transductor. Por esta razón, las proporciones se utilizan a menudo para comparar diferentes componentes de forma de onda, permitiendo que el coseno θ cancele la ecuación. La **figura 10-51** es un esquema de la forma de onda Doppler y describe las tres relaciones comúnmente usadas. El más simple es la *relación sistólica-diaastólica* (*relación S/D*), que compara el flujo sistólico máximo (o pico) con el flujo diaastólico final para evaluar la impedancia corriente abajo para fluir. En la actualidad dos tipos de modalidades Doppler están disponibles para uso clínico.

El equipo *Doppler de onda continua* tiene dos tipos separados de cristales: uno transmite ondas sonoras de alta frecuencia y otro captura señales continuamente. En imágenes en modo-M, el Doppler de onda continua se utiliza para evaluar el movimiento a

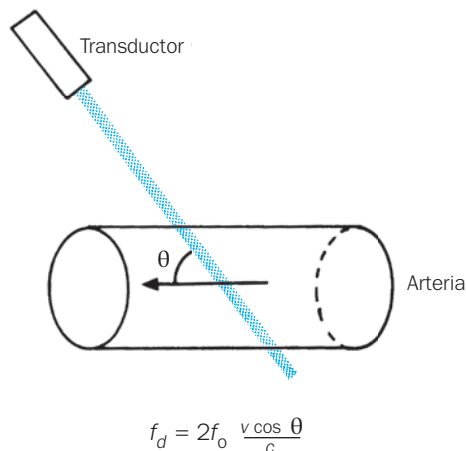


FIGURA 10-50 Ecuación Doppler. Ultrasonido que emana del transductor con frecuencia inicial f_o golpea la sangre que se mueve a velocidad v . La frecuencia reflejada f_d depende del ángulo θ entre el haz de sonido y el vaso.

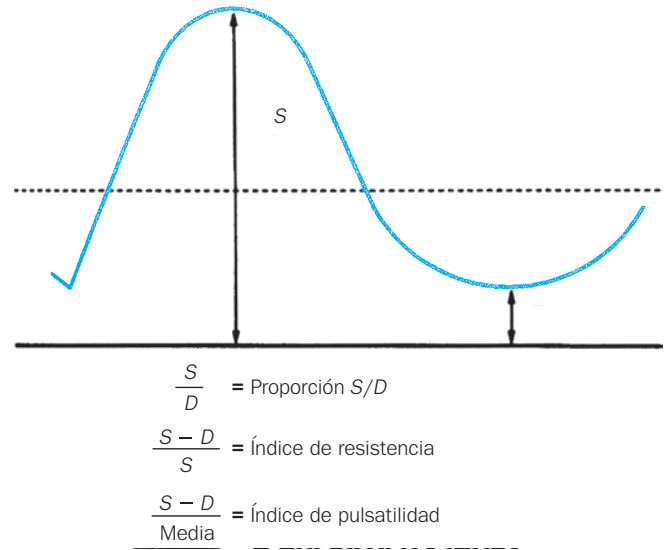


FIGURA 10-51 Índices de forma de onda sistólica-diaastólica Doppler de velocidad del flujo sanguíneo. S representa el flujo sistólico máximo o la velocidad, y D indica el flujo o velocidad diaastólica final. La media, que es la velocidad media promedio en el tiempo, se calcula a partir de la computación digitalizada de formas de onda.

través del tiempo, sin embargo, no puede visualizar vasos individuales.

El *Doppler de onda pulsada* utiliza sólo un cristal, que transmite la señal y luego espera hasta que se recibe la señal de retorno antes de transmitir otro. Permite una focalización precisa y visualización del vaso de interés. El Doppler de onda pulsada se puede configurar para permitir el mapeo del flujo de color, de manera que la sangre que fluye hacia el transductor se muestra en rojo y la que fluye alejada del transductor aparece en azul. Varias combinaciones de Doppler de onda pulsada, Doppler de flujo de color, y la ecografía en tiempo real están disponibles comercialmente.

Arteria umbilical

El Doppler de la arteria umbilical ha estado sujeto a más evaluación rigurosa que ningún examen anterior de la salud del feto. La arteria umbilical difiere de otros vasos en que normalmente tiene un flujo hacia adelante a través del ciclo cardíaco. Es más, la cantidad de flujo durante la diástole se incrementa mientras avanza la gestación. Y esto refleja la disminución de impedancia de la placenta. Como resultado, la relación S/D normalmente disminuye de alrededor de 4.0 a las 20 semanas de gestación hasta por lo regular menos de 3.0 después de las 30 semanas y finalmente a 2.0 a término. Por la impedancia corriente abajo para fluir, más flujo de final diastólico se observa en la inserción placentaria del cordón que en la pared ventral fetal. Por tanto, anomalías como la ausencia o la reversión del flujo final diastólico aparecerá primero en el sitio de inserción del cordón fetal. La Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia recomienda que las mediciones de Doppler de la arteria umbilical sean hechos en una espiral libre del cordón (Bhide, 2013). Sin embargo, la evaluación cercana a la inserción de la pared ventral puede optimizar la reproducibilidad de la medición cuando el flujo está disminuido (Berkley, 2012).

La forma de onda se considera anormal si la relación S/D es >95 o percentil para la edad gestacional. En casos extremos de restricción del crecimiento, el flujo de final diastólico puede hacerse

ausente o hasta reverso (figura 44-8, p. 854). Dicha inversión del flujo diastólico final se ha asociado con más del 70% de obliteración de las pequeñas arterias musculares en las vellosidades terciarias del lecho placentario (Kingdom, 1997; Morrow, 1989).

Como se describe en el capítulo 44 (p. 854) el manejo del Doppler de la arteria umbilical en la restricción del crecimiento fetal se ha asociado a mejorar los resultados en estos casos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015). No se recomienda para otras complicaciones que no sean la restricción del crecimiento. De forma similar, su uso para la detección de restricción del crecimiento no se aconseja (Berkley, 2012). Los resultados Doppler de arteria umbilical anormales debe dar lugar a una evaluación fetal completa, si no se ha hecho ya, porque mediciones anormales se asocian con anomalías fetales principales y aneuploidía (Westrom, 1991).

■ Conducto arterioso

La evaluación Doppler de los conductos arteriosos ha sido utilizada principalmente para monitorizar los fetos expuestos a la indometacina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). La indometacina, que se usa para la tocólisis, puede causar constricción o cierre ductal, en particular cuando se usa en el tercer trimestre (Huhta, 1987). El incremento del flujo pulmonar resultante puede causar hipertrofia reactiva de las arteriolas pulmonares y eventual desarrollo de hipertensión pulmonar. En una revisión de 12 pruebas controladas aleatorias que involucraron más de 200 embarazos expuestos, Koren y compañeros de trabajo (2006) informaron que los NSAID elevaban las probabilidades de constricción ductal en 15 veces. Cuando estos agentes se indican, su duración es típicamente limitada a menos de 72 horas. Y las mujeres que toman NSAID son monitorizadas de manera estrecha para que se descontinúe si se identifica la constricción ductal. Afortunadamente, la constricción ductal es a menudo reversible después de la discontinuación de NSAID.

■ Arteria uterina

El flujo de sangre uterina se estima que se eleve de 50 mL/min al principio de la gestación hasta 500 a 750 mL/min a término. La forma de onda Doppler de la arteria uterina se caracteriza por

flujo diastólico de altas velocidades y flujo marcadamente turbulento. Una mayor resistencia al flujo y el desarrollo de una *muesca diastólica* se asocian con el desarrollo más tarde de hipertensión gestacional, preeclampsia, y restricción del crecimiento fetal. Zeeman y colegas (2003) también encontraron que las mujeres con hipertensión crónica que habían elevado la impedancia de la arteria uterina a las 16 a 20 semanas de gestación estaban en mayor riesgo de desarrollar preeclampsia superpuesta. Sin importar la técnica, el mejor intervalo de prueba y definición de criterios para esta indicación no han sido estandarizados. Como el valor predictivo de la prueba Doppler de arteria uterina se considera bajo, su uso para la detección o para toma de decisiones clínicas no se recomienda ni en embarazos de alto ni de bajo riesgo (Seiscione, 2009).

■ Arteria cerebral media

El estudio Doppler en la arteria cerebral media (MCA) ha sido investigada y aplicada clínicamente para la detección de anemia fetal y evaluación de la restricción de crecimiento fetal. Anatómicamente, la vía de MCA es tal que el flujo a menudo se acerca al transductor "de cabeza", lo cual permite una determinación precisa de la velocidad del flujo (figura 10-52). La MCA se visualiza en una vista axial de la cabeza en la base del cráneo, idealmente dentro de 2 mm del origen de la arteria carótida interna. La medición de velocidad es óptima cuando el ángulo de insonancia está cercano a cero y no debe usarse más de 30 grados de corrección de ángulo. En general, la evaluación de la velocidad no se realiza en otros vasos fetales, porque un ángulo de insonancia más grande se necesita y confiere un error de medición significativo.

Cuando la anemia fetal está presente, se amplía la *velocidad sistólica máxima* debido a un mayor gasto cardíaco y disminución de la viscosidad sanguínea (Segata, 2004). Esto ha permitido la detección confiable, no invasiva de anemia fetal en casos de aloinmunización de grupo sanguíneo. Mari y colegas (2000) demostraron que el umbral de velocidad de pico sistólico de la arteria cerebral media de 1.50 MoM podría identificar confiablemente fetos con anemia moderada a severa. Como se discute en el capítulo 15 (p. 303), la velocidad sistólica máxima de MCA ha reemplazado las pruebas invasivas con amniocentesis como la prueba preferida

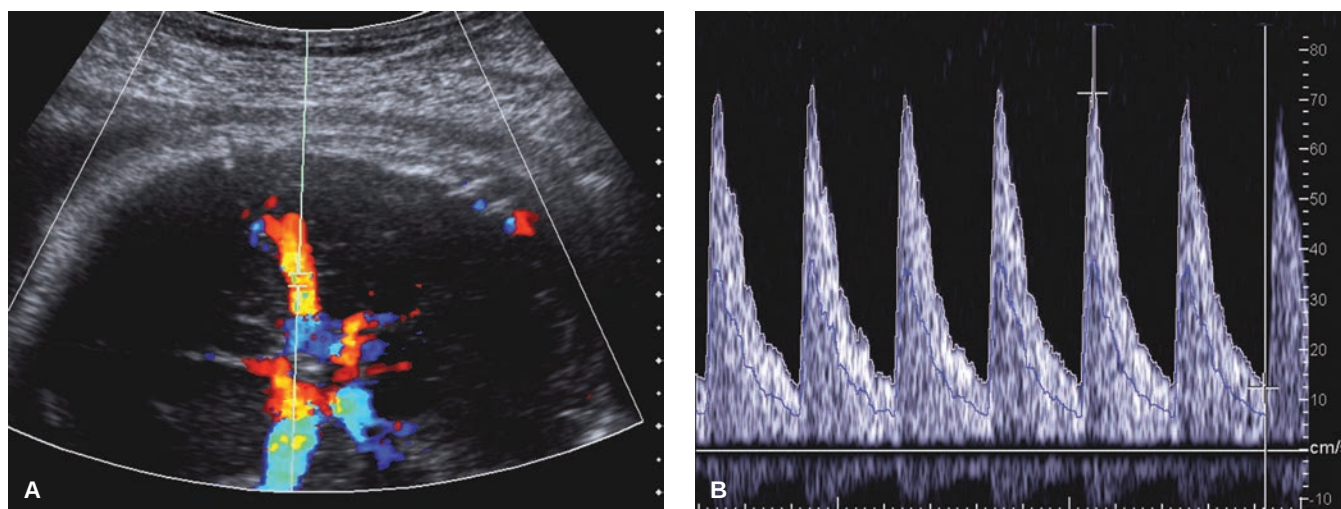


FIGURA 10-52 Doppler de la arteria cerebral media (MCA). **A.** Doppler a color del círculo de Willis, que demuestra la ubicación correcta para muestrear la MCA. **B.** La forma de onda demuestra una velocidad sistólica máxima de 70 cm/s en un feto de 32 semanas con anemia fetal grave secundaria a aloinmunización por Rh.

para la detección de anemia fetal (Sociedad para la Medicina Materno-Fetal, 2015).

El Doppler de MCA ha sido estudiado también como un adjunto en la evaluación de la restricción de crecimiento fetal. Se cree que la hipoxemia fetal sea el resultado de un incremento del flujo sanguíneo hacia el cerebro, el corazón y las glándulas suprarrenales, lo que lleva a un mayor flujo de final diastólico en MCA. Este fenómeno, “limitación del cerebro” es en realidad poco apropiado, porque no protege al feto sino más bien se asocia con la morbilidad y la mortalidad perinatal (Bahado-Singh, 1999; Cruz-Martinez, 2011). La utilidad de Doppler de CMA para ayudar al momento del parto es incierta. No ha sido evaluado en pruebas aleatorias o adoptado como práctica estándar en el manejo de la restricción del crecimiento (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015; Berkley, 2012).

■ Conducto venoso

El conducto venoso es visualizado cuando se ramifica de la vena umbilical aproximadamente al nivel del diafragma. La posición del feto representa más que un desafío en la visualización del conducto venoso que con la arteria umbilical o la arteria cerebral media. La forma de onda es bifásica y por lo regular tiene un flujo hacia adelante durante el ciclo cardíaco. El primer pico refleja la sístole ventricular, y el segundo es el llenado de la diástole ventricular. Éstos son seguidos por un nadir durante la contracción auricular —denominada *onda-a*.

Se cree que los hallazgos del Doppler en fetos pretérmino con restricción del crecimiento muestran un progreso en el cual las anomalías Doppler de la arteria umbilical son seguidas por unas en la arteria cerebral media y después en el conducto venoso. Sin embargo, manifestaciones de estas anomalías varían ampliamente (Berkley, 2012). Con una restricción fetal grave, la disfunción cardíaca puede llevar a que el flujo en la onda-a pueda disminuir, desaparecer o invertirse de manera eventual junto al flujo pulsátil en la vena umbilical (figura 10-53).

Las anomalías del conducto venoso tienen potencial para identificar fetos con restricción del crecimiento que están en gran riesgo de resultados adversos (Baschat, 2003, 2004; Bilardo, 2004; Figueras, 2009). Como hace notar la Sociedad para la Medicina Materno-Fetal, sin embargo, ellos no han sido suficientemente evaluados en pruebas aleatorias (Berkley, 2012). En resumen, la evaluación por Doppler de vasos que no sean el cordón umbilical no ha demostrado que mejore el resultado perinatal, y por tanto su papel en la práctica clínica permanece incierto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015).

VISUALIZACIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA

La resolución de la imagen por MR es con frecuencia superior a la de la ecografía porque no es obstaculizada por las interfaces óseas, la obesidad materna, oligohidramnios, o la cabeza agrandada del feto. Por tanto, puede servir como un anexo a la ecografía en la evaluación de posibles anomalías fetales. Ejemplos incluyen anomalías complejas del CNS fetal, tórax, sistema gastrointestinal, sistema genitourinario y sistema musculoesquelético. La MR también ha sido utilizada en la evaluación de masas pélvicas maternas e invasión de la placenta. La visualización por MR, no obstante, no es reciente, lleva mucho tiempo, y su uso es generalmente limitado a los centros de referencia con experiencia en imágenes fetales.

Para guiar su uso clínico, el Colegio Americano de Radiología y la Sociedad para la Radiología Pediátrica (2015) han desarrollado unos lineamientos de práctica para la visualización del feto por imágenes de MR. Este documento reconoce la primacía de la eco-

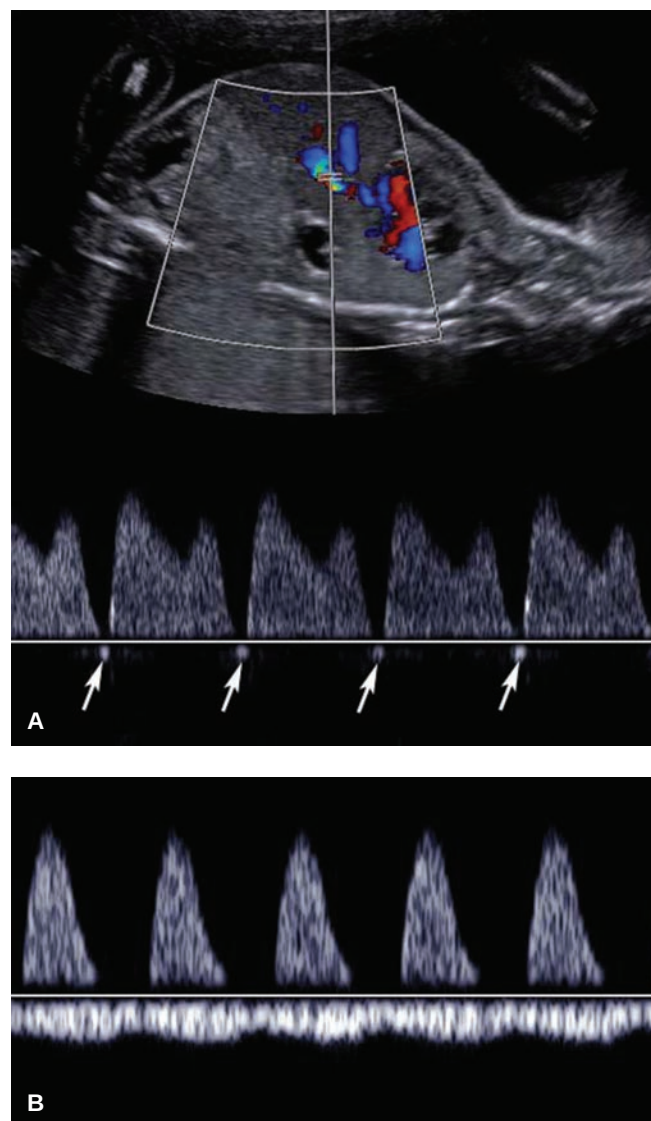


FIGURA 10-53 Anomalías del Doppler venoso. **A.** Reversión de flujo de una onda-a en el conducto venoso. Las flechas representan ondas-a debajo de la línea de base. Este hallazgo puede identificarse con disfunción cardíaca en el contexto de la restricción severa del crecimiento fetal. **B.** Flujo pulsátil en la vena umbilical. La ondulante forma de onda venosa umbilical debajo de la línea de base indica regurgitación tricúspide. Sobre la línea de base está la forma de onda de la arteria umbilical, en la que no hay flujo diastólico final visible. Debido a que la forma de onda venosa está por debajo la línea de base en esta imagen, no es posible determinar si se invierte el flujo diastólico final de la arteria umbilical.

grafía como la modalidad de detección preferida. Además, recomienda que las imágenes por MR fetal sean usadas para resolver problemas y de esta forma contribuir idealmente al diagnóstico prenatal, orientación, tratamiento y planificación del parto. Indicaciones específicas para las imágenes por MR fetal se relacionan en el **cuadro 10-11** y se discuten subsiguientemente.

■ Seguridad

Las imágenes por MR no utilizan radiación ionizante, pero las inquietudes teóricas incluyen los efectos de los campos electromag-

CUADRO 10-11 Condiciones del feto para el cual la visualización por resonancia magnética puede ser indicada^a**Cerebro y columna vertebral**

Ventriculomegalia
 Agenesia del cuerpo calloso
 Anomalías de la cavidad del septo pelúcido
 Holoprosencefalia
 Anomalías de la fosa posterior
 Malformación cortical cerebral o anomalías migratorias
 Cefalocele
 Masas sólidas o quísticas
 Malformaciones vasculares
 Hidranencefalia
 Infartos
 Hemorragias
 Complicaciones del embarazo de gemelos monocoriónico
 Defectos del tubo neural
 Teratoma sacrococcígeo
 Agenesia del sacro (regresión caudal)
 Sirenomelia
 Anomalías vertebrales
 Historia familiar que confiere riesgo de anomalía cerebral

Cráneo, cara y cuello

Malformaciones venolinfáticas
 Hemangiomas
 Bocio
 Teratomas
 Fisuras faciales
 Otras anomalías con potencial obstrucción de las vías respiratorias

Tórax

Malformación adenomatoidea quística congénita
 Separación pulmonar extralobular
 Quiste broncogénico o sobrehinchazón lobular congénita
 Hernia diafragmática
 Efusiones
 Masas del mediastino
 Evaluación para la atresia del esófago
 Evaluación de hipoplasia pulmonar secundaria a hernia diafragmática, oligohidramnios, masa torácica, o displasia ósea

Abdomen, pelvis y retroperitoneo

Evaluación de masa quística abdominopélvica
 Evaluación de tumor (teratoma sacrococcígeo, neuroblastoma, hemangioma, masas suprarrenal o renal)
 Anomalías complejas genitourinarias (obstrucción de la salida de la vejiga, extrofia de la vejiga, extrofia cloacal)
 Evaluar anomalías renales con oligohidramnios
 Diagnosticar anomalías de los intestinos (malformaciones anorrectales, obstrucciones complejas)

Complicaciones de gemelos monocoriónicos

Determinar anatomía vascular previo a tratamiento con láser
 Valorar morbilidad después de la muerte de un co-gemelo monocoriónico
 Evaluar gemelos conjuntos

Valoración de cirugía fetal

Anatomía del cerebro fetal antes y después de la intervención quirúrgica
 Anomalías para las cuales se planifica la cirugía fetal

^a En algunos casos, la visualización por resonancia magnética (MR) se indica sólo si la anomalía es posible pero no puede ser adecuadamente caracterizada ecográficamente, lo cual es valorado con base en cada caso.

Datos del American College of Radiology, 2015

néticos fluctuantes y los altos niveles de intensidad sonora. La fuerza del campo magnético se mide en *teslas* (T), y la mayoría de los estudios de imágenes durante el embarazo se realizan utilizando 1.5 T. Algunos estudios preliminares defienden el uso de 3 T para la visualización fetal con el objetivo de mejorar potencialmente la relación señal-a-ruido y por tanto la claridad de imagen (Victoria, 2016). Para seguridad, todas las pruebas clínicas tienen que adherirse al índice de absorción específico, que es regulado por la Administración de Alimentos y Medicamentos, y el principio ALARA debe seguirse. Por tanto, para exámenes clínicos de rutina, se recomienda el campo de fuerza más bajo de 1.5 T (Prayer, 2017).

Estudios humanos y de tejido apoyan la seguridad de las imágenes fetales por MR. La exposición repetitiva no afecta la proliferación celular (Wiskirchen, 1999). Los patrones del ritmo del corazón fetal han sido evaluados antes y durante la visualización por MR, y no se observaron significativas diferencias (Vadegar, 2000). Los niños expuestos a la MR cuando fetos no muestran una incidencia mayor de enfermedad o discapacidad cuando se examinaron a la edad de 9 meses o 3 años (Baker, 1994; Clements, 2000).

Glover y asociados (1995) intentaron imitar el nivel del sonido experimentado por el oído del feto al hacer que una adulta voluntaria se tragara un micrófono mientras el estómago se llenaba con un litro de fluido para representar la bolsa amniótica. La intensidad del sonido fue atenuada al menos 30 dB de la superficie del cuerpo al estómago lleno de fluido y redujeron la presión de sonido de 120 dB hasta por debajo de 90 dB. Este nivel es considerablemente menor que los 135 dB experimentados de la estimulación vibroacústica usada en valoraciones de bienestar preparto (cap. 17, p. 337). La prueba de la función coclear en infantes expuestos a visualización por MR de 1.5 T cuando fetos no mostraron dificultades en la escucha (Reeves, 2010).

El Colegio Americano de Radiología (2013) concluye que basado en la evidencia disponible, las imágenes por MR no tienen efectos nocivos documentados sobre los fetos en desarrollo. Por consiguiente, la visualización por MR puede ser realizada en el embarazo si los datos son necesarios para cuidar el feto o la madre. Las trabajadoras de la salud que están embarazadas pueden trabajar en y alrededor de la unidad de MR, pero se recomienda que no permanezcan en la habitación del escáner magnético de MR —conocido por Zona IV— mientras un examen esté en progreso.

Los agentes de contraste de MR basados en gadolinio son gadolinio (Gd³⁺) quelatos. Estos agentes de contraste entran con facilidad en la circulación del feto y se excretan a través de la micción fetal en el fluido amniótico, donde pueden permanecer por un periodo indeterminado antes de ser ingerido y reabsorbido. Cuanto más largo sea el tiempo que la molécula de gadolinio-quelato permanece en un espacio protegido como el saco amniótico, mayor es el potencial de disociación del tóxico Gd³⁺ ion. En consecuencia, el contraste de gadolinio se debe evitar durante embarazo debido a este potencial de disociación. El uso rutinario de gadolinio no es recomendado a menos que haya beneficios abrumadoramente potenciales (American College of Radiology, 2013). En adultos con enfermedad renal, este agente de contraste ha sido asociado con desarrollo de fibrosis sistémica nefrogénica, una complicación potencialmente grave.

Técnica

Antes del examen de MR, todas las mujeres completan un cuestionario escrito de seguridad que incluye información sobre implantes metálicos, marcapasos, u otro artefacto que contenga metal o hierro que pueda alterar el estudio (American College of Radiology,

gy, 2013). El suplemento de hierro puede causar un artefacto en el colon pero no afecta por lo general la resolución de las imágenes del feto. En más de 4 000 de RM procedimientos realizados en el Hospital Parkland en el embarazo durante los últimos 15 años, la ansiedad materna secundaria a claustrofobia y/o miedo del equipo de MR se ha desarrollado en menos de 1% de nuestros pacientes. Para reducir la ansiedad materna en este pequeño grupo, una sola dosis oral de diazepam, de 5 a 10 mg, o el lorazepam, 1 a 2 mg, puede administrarse.

Para comenzar un examen de MR, las mujeres son ubicadas en una posición de decúbito supino o lateral izquierda. En la mayoría de las circunstancias se usa una correa en el torso para enviar y recibir los pulsos de la radiofrecuencia, pero una cuerda en el cuerpo solamente para acomodar a grandes constituciones maternas. Una serie de localizadores de tres planos, o vistas exploradoras, se obtienen relativos a los planos axial, sagital y coronal de la madre. El útero grávido se visualiza en el plano axial materno (cortes de 7 mm, 0 gap) con una adquisición rápida ponderada en T2. Por lo general, éstos pueden ser una secuencia de eco de giro rápido de disparo único (SSFSE), eco de giro de turbo de un disparo único de adquisición de Half-Fourier (HASTE), o adquisición rápida con aumento de relajación (RARE), dependiendo de la marca de la máquina. A continuación se realiza una adquisición rápida ponderada en T1 como eco gradiente degradado (SPGR) (7 mm de espesor, 0 gap). Estas adquisiciones de grandes campos de visión a través del abdomen materno y la pelvis son particularmente buenas para identificar la anatomía fetal y materna.

Se obtienen imágenes ortogonales dirigidas de las estructuras maternas y fetales. En estos casos, cortes de grosor de 3 a 5 mm, 0 brecha y adquisiciones ponderadas T2 se realizan en los planos coronal, sagital y axial. En dependencia de la anatomía y la anomalía subyacente posible, las imágenes ponderadas T1 se pueden realizar para evaluación de hemorragia subaguda, grasa, o locación de estructuras normales que aparecen brillantes en estas secuencias, como el hígado y meconio en el colon (Brugger, 2006; Zaretsky, 2003b).

Las imágenes de recuperación de inversión T1 cortas (STIR, *short T1 inversion recovery*) e imágenes ponderadas T2 de frecuencia selectiva, saturadas de grasa pueden suministrar diferenciación en casos en los que el contenido de agua en la anomalía es similar a la de una estructura normal. Un ejemplo es una masa torácica comparada con un pulmón normal. La visualización ponderada por difusión puede ser empleada para evaluar la difusión restringida, que puede verse en isquemias, tumores celulares o sangre coagulada (Brugger, 2006; Zaretsky, 2003b). Nuestras series también incluye un cerebro axial de secuencia ponderada T2 de 3 a 5 mm para obtener biometría de la cabeza para el estimado de la edad gestacional usando el diámetro biparietal y la circunferencia cefálica (Reichel, 2003).

■ Evaluación de la anatomía del feto

Siempre que una anomalía del feto se identifica, los hallazgos del órgano afectado y otros sistemas de órganos deben ser completamente caracterizados. En consecuencia, un sondeo anatómico del feto se completa por lo general durante cada examen por MR. En un estudio prospectivo reciente, casi 95% de los componentes anatómicos recomendados por la Sociedad Internacional de Ultrasonido en

Obstetricia y Ginecología fueron visibles a las 30 semanas de gestación (Millischer, 2013). La aorta y la arteria pulmonar fueron los más difíciles de evaluar. Zaretsky y colegas (2003a) encontraron igualmente que con la exclusión de las estructuras cardíacas, la evaluación anatómica del feto fue posible en 99% de los casos.

Sistema nervioso central

Para las anomalías intracraneales, las imágenes ponderadas T2 muy rápidas producen excelentes contrastes de tejido y las estructuras que contienen CSF son hiperintensas o brillantes. Esto permite detalles exquisitos de la fosa posterior, estructuras de línea media, y córtex cerebral. Las imágenes ponderadas T1 se utilizan para identificar la hemorragia.

La biometría del CNS obtenida con imágenes de MR es comparable con la que se obtiene usando la ecografía (Twickler, 2002). Nomogramas han sido publicados para múltiples estructuras craneales, incluyendo el cuerpo calloso y la longitud de la vermis del cerebelo (Garel, 2004; Tilea, 2009).

Las imágenes por MR proveen información añadida valiosa para las anomalías cerebrales sospechadas ecográficamente (Benacerraf, 2007; Li, 2012). En estudios anteriores, las imágenes por MR cambiaban el diagnóstico en 40 a 50% de casos y afectaba el manejo en 15 a 50% (Levine, 1999b; Simon, 2000; Twickler, 2003). La información adicional es más probable que sea obtenida cuando el examen se realiza más allá de las 24 semanas de gestación. Más recientemente, Griffiths y asociados (2017) reportaron que la evaluación por MR de posibles anomalías en el cerebro del feto identificó hallazgos adicionales en casi 50% y cambiaban pronósticos en 20%.

Los fetos con una anomalía del cerebro pueden tener un significativo retraso en el desarrollo cortical. Levine y colegas (1999a) demostraron que las imágenes por MR representan exactamente la rotación cerebral y patrones de surcados (figura 10-54). La ecografía permite una evaluación limitada de anomalías migratorias sutiles, y la visualización por MR ofrece mayor exactitud, particularmente más adelante en la gestación.

Para la ventriculomegalia, las imágenes del feto se seleccionan para ayudar a identificar dismorfología del CNS subyacente asociada (p. 193). En casos de displasia septo-óptica, la visualización por MR puede confirmar la ausencia del septo pelúcido y mostrar trac-

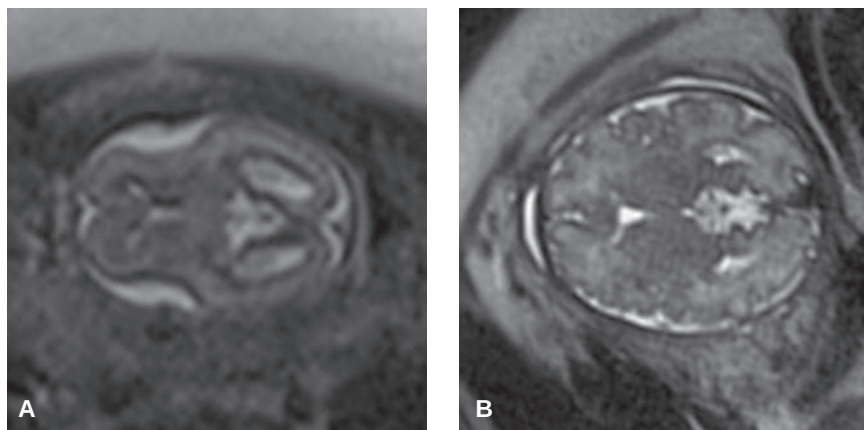


FIGURA 10-54 Imágenes axiales del cerebro del feto a las 23 semanas de gestación (A) y 33 semanas (B) demuestran la progresión normal de rotación y surcado durante el desarrollo del feto. Estas imágenes fueron obtenidas utilizando una secuencia de eco de giro turbo de una toma única de adquisición de Half-Fourier (HASTE) porque es relativamente insensible al movimiento.

tos ópticos hipoplásicos (figura 10-55). En otros fetos, las imágenes por MR pueden ayudar con la identificación de agenesia o digénesis del cuerpo calloso y caracterizar anomalías migratorias (Benacerraf, 2007; Li, 2012; Twickler, 2003).

Otra indicación de imagen de MR del feto es la evaluación de posible hemorragia intraventricular (IVH, *intraventricular hemorrhage*). Los factores de riesgos de IVH fetal incluyen ventriculomegalia de apariencia atípica, trombocitopenia aloinmune neonatal, y una gestación monocoriónica multilateral complicada por deceso de un feto o por síndrome grave de transfusión gemelo-gemelo (Hu, 2006). Si se ve la hemorragia, las características de las imágenes de MR pueden indicar cuáles estructuras están involucradas y aproximadamente cuándo ocurrió el sangramiento. En el contexto de infecciones congénitas del feto, las imágenes por MR pueden delinear los grados variables de anomalía del parénquima neural y subsiguiente mal desarrollo (Soares de Oliveira-Szejnfeld, 2016).

Aparte de las estructuras cerebrales, pueden ser más caracterizados posibles dismorfismos vertebrales, incluyendo defectos del tubo neural, para la planificación quirúrgica. La figura 10-56 demuestra un dismorfismo complejo cubierto de piel con atadura asociada de la médula espinal. Este mielocistocele terminal se beneficiará con una intervención temprana y parto subsiguiente.

Tórax

Muchas anomalías torácicas se ven rápidamente con una ecografía dirigida. Las imágenes MR, sin embargo, pueden ayudar a delinear la ubicación y tamaño de las lesiones torácicas que ocupan espacio y cuantificar los volúmenes de tejido restante del pulmón. Las imágenes por MR pueden ayudar a caracterizar el tipo de malformación adenomatoidea quística congénita y a visualizar el suministro de sangre en la separación pulmonar (p. 200). Con hernia diafragmática congénita, las imágenes por MR pueden ayudar a verificar la cantidad de órganos abdominales dentro del tórax. Esto incluye el volumen del hígado herniado, y los del tejido del pulmón comprimidos (figura 10-57) (Debus, 2013; Lee, 2011; Mehollin-Ray, 2012). También en fetos con hernia del diafragma, la MR puede ayudar a identificar otras anomalías en el sistema de órganos, que pueden afectar grandemente el pronóstico del feto (kul, 2012). De forma similar la MR se utiliza para la evaluación del tórax en la displasia ósea, y para medir los volúmenes del pulmón en embarazos con prolongado oligohidramnios secundario a la enfermedad renal o ruptura de las membranas (Messerschmidt, 2011; Zaretsky, 2005).

Abdomen

Cuando la visualización ecográfica de las anomalías abdominales está limitada por

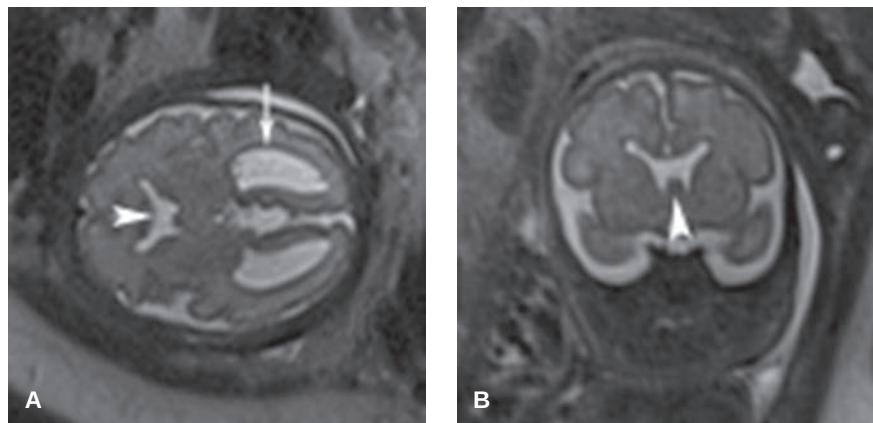


FIGURA 10-55 Displasia del septo óptico. Imágenes axial (A) y coronal (B) a las 30 semanas de gestación confirman la ausencia de un *cavum septum pellucidum* (puntas de flechas) en ambas, hay también una ligera ventriculomegalia asociada (flecha).

oligohidramnios o por obesidad materna, la MR puede añadir valor a las imágenes (Claire, 2003). Hawkins y colaboradores (2008) hallaron que la falta de señal en una vejiga del feto contraída en secuencias ponderadas con T2 estaba asociada con anomalías renales del feto (figura 10-58). Las diferencias en las señales características entre el meconio en el colon del feto y orina en la vejiga pueden permitir la definición de anomalías abdominales quísticas (Farhataziz, 2005). Dados los patrones predecibles de acumulación de meconio en el tracto gastrointestinal y la alta intensidad de la señal en las secuencias ponderadas T1, la MR es un instrumento complementario en el diagnóstico de anomalías gastrointestinales y malformaciones cloacales complejas (Furey, 2016). Las calcificaciones peritoneales relacionadas con peritoni-

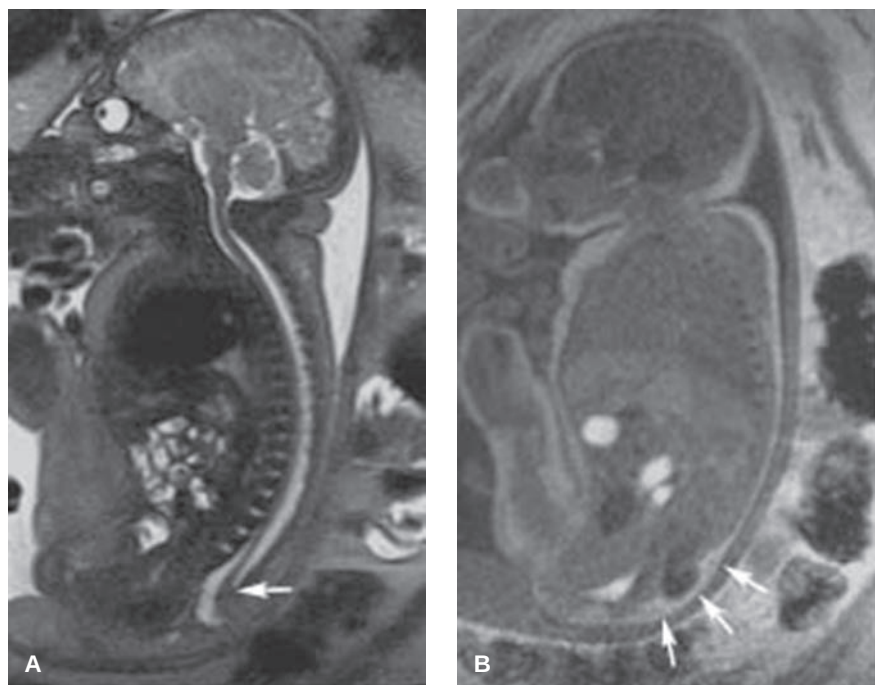


FIGURA 10-56 Mielocistocele terminal, 36 semanas de gestación. A. En esta imagen sagital ponderada T2, la médula espinal está atada, expandida en el quiste terminal (flecha). B. Vista en esta imagen ponderada T1, el meningocele y el quiste terminal están cubiertos por grasa subcutánea (flechas) y piel.

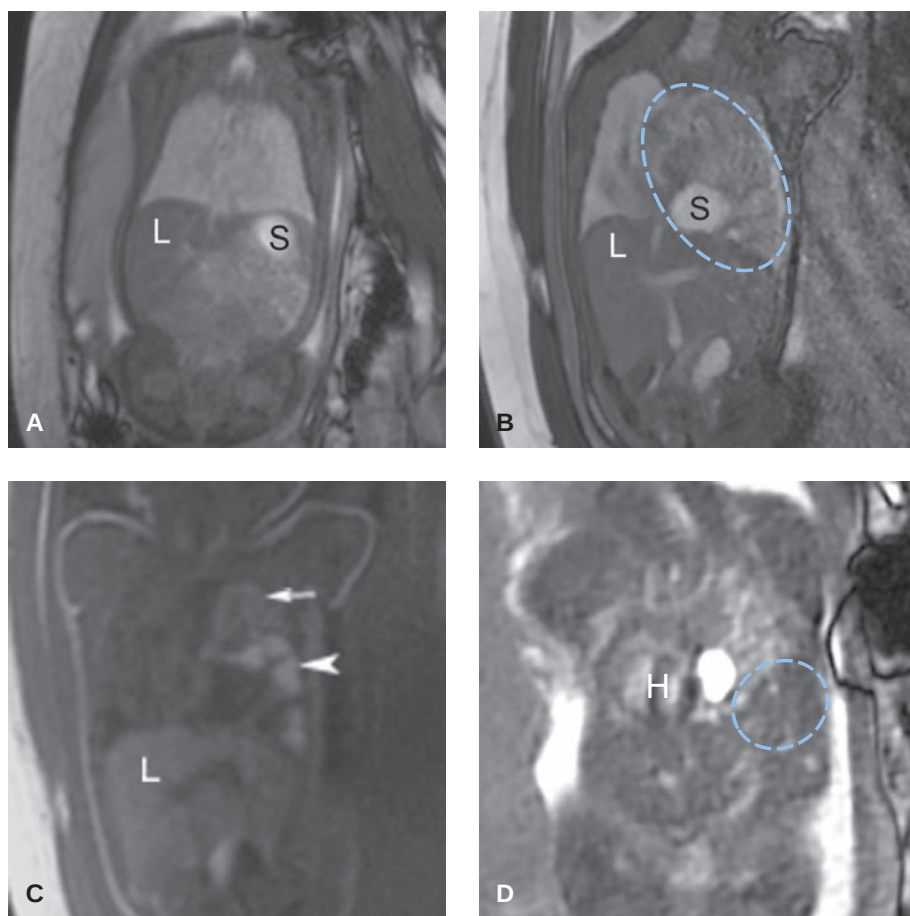


FIGURA 10-57 **A.** Imagen coronal de pulmones normales en una secuencia balanceada a las 29 semanas de gestación. El hígado (L) y estómago (S) yacen debajo del diafragma. **B.** Hernia del diafragma congénita (CDH, *congenital diaphragmatic hernia*) del lado izquierdo (*elipsis de puntos*) vista en una secuencia balanceada a las 33 semanas. **C.** La secuencia ponderada T1 confirma la posición subdiafragmática del hígado y delinea mejor el intestino delgado (*flecha*) y el colon que contiene meconio (*punta de flecha*) que se han herniado en el tórax. **D.** Otra imagen de una CDH del lado izquierdo a las 22 semanas demuestra un pulmón que no es normal, el corazón (H) desplazado hacia el lado derecho del tórax, y un hígado elevado (*elipsis punteada*).

tis por meconio son con mayor facilidad evidentes ecográficamente, mientras que los pseudoquistes y las anomalías resultantes de la migración del meconio son mejor delineadas con las imágenes por MR.

■ Anexo a la terapia del feto

Como las indicaciones para la terapia del feto han aumentado, las imágenes MR se utilizan preoperatoriamente para perfilar las anomalías. En algunos centros, antes de una ablación por láser de anastomosis de la placenta para el síndrome de transfusión gemelo-gemelo, se realiza una visualización por MR para valorar el cerebro del feto por IVH o por leucomalacia periventricular (capítulo 45, p. 878) (Hu, 2006; Kline-Fath, 2007). Debido a su precisión al visualizar el cerebro y hallazgos en la columna vertebral en casos de mielomeningocele, es utilizada con frecuencia preoperatoriamente. Para los teratomas sacrocoxis, si se considera la cirugía del feto, la imagen por MR puede identificar la extensión del tumor en la pelvis del feto (Avni, 2002; Neubert, 2004; Perrone, 2017). Con una masa del cuello del feto para la cual un procedimiento EXIT se considera, imágenes de MR pueden delimitar la extensión de la lesión y sus efectos en la cavidad bucal, hipofaringe y tráquea (Hirose, 2003; Lazar, 2012; Ogammo, 2005; Shiraishi, 2000). Finalmente, las imágenes por MR pueden también calcular el índice mandibular cuando el procedimiento EXIT puede ser necesario en la micrognatia (MacArthur, 2012; Morris, 2009). La terapia del feto se discute en el capítulo 16 (p. 327).

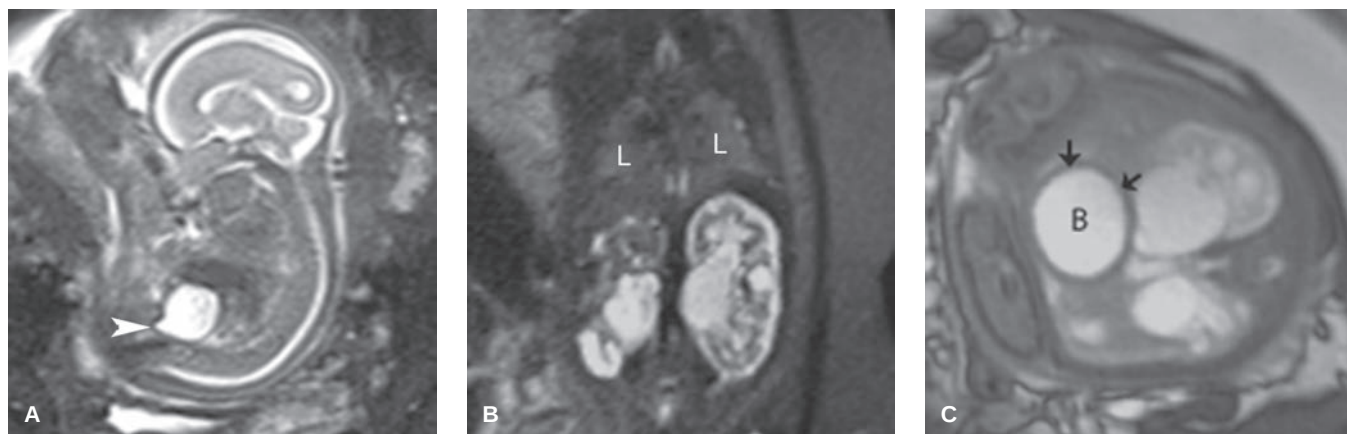


FIGURA 10-58 **A.** Imagen sagital corta de recuperación inversión T1 (STIR) a través de un feto con válvula uretral posterior con 23 semanas de gestación. Nótese la característica dilatación de la uretra posterior (*punta de flecha*). **B.** A las 31 semanas, una imagen coronal muestra progresión de hidronefrosis grave, cambios quísticos en el parénquima, hidroureter, y anhidramnios. Los pulmones (L) muestran una señal disminuida y son pequeños. **C.** Una secuencia axial balanceada muestra una vejiga distendida (B) con la pared engrosada (*flechas*).

■ Placenta

La importancia clínica de identificar a las mujeres con placenta acreta se discute en el capítulo 41 (p. 777). La ecografía es generalmente utilizada para identificar la invasión de la placenta en el miometrio, sin embargo, la evaluación por MR es un complemento para casos indeterminados. Los hallazgos en relación con la invasión incluyen bandas intraplacentarias oscuras en las imágenes ponderadas T2, bultos focales, y heterogeneidad de la placenta (Lyendecker, 2012). Cuando se utiliza con un papel complementario, la sensibilidad de las imágenes por MR es alta para la detección de la invasión de la placenta, aunque la profundidad de la misma es difícil de predecir. Los factores de riesgo clínicos y los hallazgos ecográficos deben tenerse en cuenta cuando se interprete las imágenes de MR de la placenta.

■ Conceptos emergentes

De estos, la visualización por tensor de difusión de MR y la tractografía pueden permitir mayor comprensión del desarrollo neural y una definición más precisa de la anomalía y la patología (Kasprian, 2008; Mitter, 2015). La extracción automática y semiautomática de datos cuantitativos de las imágenes por MR de adquisiciones volumétricas del cerebro del feto y la placenta pueden permitir subanálisis de conjuntos de datos masivos anteriormente imposibles con laboriosa segmentación manual (Tourbier, 2017; Wang, 2016). Utilizando MR multiparamétrica de la placenta *in vivo* sin riesgo para la madre o el feto, expandirá nuestra comprensión de la función y la fisiopatología. Por último, aunque la ecocardiografía siempre será de primordial importancia en la valoración del corazón del feto, las imágenes por MR pueden contribuir al análisis cardíaco volumétrico de la aorta, que es difícil con frecuencia examinar completamente ecográficamente (Lloyd, 2017).

REFERENCIAS

- Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, *et al.* Fetal cystic adenomatoid malformation: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 1985;20:483.
- Al-Kaff A, MacDonald SC, Kent N, *et al.* Delivery planning for pregnancies with gastroschisis: findings from a prospective national registry. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4):557.e1.
- Altman RP, Randolph JG, Lilly JR, *et al.* Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section survey—1973. *J Pediatr Surg* 1974;9:389.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal growth restriction. *Practice Bulletin* núm. 134, May 2013, Reaffirmed 2015.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Ultrasound in pregnancy. *Practice Bulletin* núm. 175, December 2016.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of suboptimally dated pregnancies. *Committee Opinion* núm. 688, March 2017^a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Methods for estimating the due date. *Committee Opinion* núm. 700, May 2017b.
- American College of Radiology. Expert Panel on MR Safety: ACR guidance document on MR safe practices. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:501.
- American College of Radiology and Society for Pediatric Radiology. ACR-SPR practice guideline for the safe and optimal performance of fetal magnetic resonance imaging. Resolution No. 11, 2015. Disponible en: <https://www.acr.org/~media/CB384A65345F402083639E6756CE513F.pdf>. Consultado en Julio 10, 2017.
- American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM): Official statements. Prudent use in pregnancy. 2012. Disponible en: <http://www.aium.org/officialStatements/33>. Consultado en Julio 10, 2017.
- American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM): Official statements. Statement on the safe use of Doppler ultrasound during 11–14 weeks scans (or earlier in pregnancy). 2016. Disponible en: <http://www.aium.org/officialStatements/42>. Consultado en Septiembre 16, 2017.
- American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM). Practice guideline for the performance of fetal echocardiography. *J Ultrasound Med* 2013a;32(6):1067.
- American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM). Practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med* 2013b;32(6):1083.
- Avni FE, Guibaes L, Robert Y, *et al.* MR imaging of fetal sacrococcygeal teratoma: diagnosis and assessment. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(1):179.
- Axt-Fliehdner R, Schwarze A, Smrcek J, *et al.* Isolated ventricular septal defects dated by color Doppler imaging: evolution during fetal and first year of postnatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:266.
- Azizkhan RG, Crombleholme TM. Congenital cystic lung disease: contemporary antenatal and postnatal management. *Pediatric Surg Int* 2008;24:643.
- Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, *et al.* The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(3):750.
- Baker PN, Johnson IR, Harvey PR, *et al.* A three-year follow-up of children imaged in utero with echo-planar magnetic resonance. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:32.
- Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:111.
- Baschat AA. Relationship between placental blood flow resistance and precordial venous Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:561.
- Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B, *et al.* What does magnetic resonance imaging add to the prenatal sonographic diagnosis of ventriculomegaly? *J Ultrasound Med* 2007;26:1513.
- Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A, *et al.* Society for Maternal-Fetal Medicine Clinical Guideline: Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(4):300.
- Best KE, Tennant PWG, Addor M, *et al.* Epidemiology of small intestinal atresia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(5):F353.
- Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, *et al.* ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(2):233.
- Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, *et al.* Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:119.
- Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, *et al.* Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet* 2015;167A(12):2869.
- Bromley B, Shipp TD, Lyons J, *et al.* Detection of fetal structural anomalies in a basic first-trimester screening program for aneuploidy. *J Ultrasound Med* 2014;33(10):1737.
- Bronshtein M, Ornoy A. Acrania: anencephaly resulting from secondary degeneration of a closed neural tube: two cases in the same family. *J Clin Ultrasound* 1991;19(4):230.
- Brugger PC, Stühr F, Lindner C, *et al.* Methods of fetal MR: beyond T2-weighted imaging. *Euro J Radiol* 2006;57(2):172.
- Burge D, Wheeler R. Increasing incidence of detection of congenital lung lesions. *Pediatr Pulmonol* 2010;45(1):103.
- Caire JT, Ramus RM, Magee KP, *et al.* MRI of fetal genitourinary anomalies. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1381.
- Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, *et al.* National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999–2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76(11):747.
- Carey M, Bower C, Mylvaganam A, *et al.* Talipes equinovarus in Western Australia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;17:187.
- Cavoretto P, Molina F, Poggi S, *et al.* Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:769.
- Centers for Disease Control and Prevention. Workplace solutions. Preventing work-related musculoskeletal disorders in sonography. *DHHS (NIOSH) Publication* núm. 2006-148, 2006.
- Chitty LS, Altman DG. Charts of fetal size: kidney and renal pelvis measurements. *Prenat Diagn* 2003;23:891.
- Christensen N, Andersen H, Garne E, *et al.* Atrioventricular septal defects among infants in Europe: a population-based study of prevalence, associated anomalies, and survival. *Cardiol Young* 2013;23(4):560.
- Clements H, Duncan KR, Fielding K, *et al.* Infants exposed to MRI in utero have a normal paediatric assessment at 9 months of age. *B J Radiol* 2000;73(866):190.

- Colvin J, Bower C, Dickinson JE, *et al.* Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatr* 2005;116:e356.
- Copel JA, Liang R, Demasio K, *et al.* The clinical significance of the irregular fetal heart rhythm. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:813.
- Cragan JD, Gilboa SM. Including prenatal diagnoses in birth defects monitoring: experience of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:20.
- Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, *et al.* Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011;117:618.
- Curran PF, Jelin EB, Rand L, *et al.* Prenatal steroids for microcystic congenital adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg* 2010;45:145.
- Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM, *et al.* Effect of maternal obesity on the ultrasound detection of anomalous fetuses. *Obstet Gynecol* 2009;113(5):1001.
- De Biasio P, Ginocchio G, Aicardi G, *et al.* Ossification timing of sacral vertebrae by ultrasound in the mid-second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2003;23:1056.
- Debus A, Hagelstein C, Kilian A, *et al.* Fetal lung volume in congenital diaphragmatic hernia: association of prenatal MR imaging findings with postnatal chronic lung disease. *Radiology* 2013;266(3):887.
- Derikx JP, De Backer A, Van De Schoot L, *et al.* Factors associated with recurrence and metastasis in sacrococcygeal teratoma. *Br J Surg* 2006;93:1543.
- Devaseelan P, Cardwell C, Bell B, *et al.* Prognosis of isolated mild to moderate fetal cerebral ventriculomegaly: a systematic review. *J Perinat Med* 2010;38:401.
- De Veciana M, Major CA, Porto M, *et al.* Prediction of an abnormal karyotype in fetuses with omphalocele. *Prenat Diagn* 1994;14:487.
- DeVore GR, Falkensammer P, Sklansky MS, *et al.* Spatio-temporal image correlation (STIC): new technology for evaluation of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:380.
- Dolk H, Loane M, Garne E, *et al.* The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010;686:349.
- Duncombe GJ, Dickinson JE, Kikiros CS, *et al.* Prenatal diagnosis and management of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(4):950.
- Ecker JL, Shipp TD, Bromley B, *et al.* The sonographic diagnosis of Dandy-Walker and Dandy-Walker variant: associated findings and outcomes. *Prenat Diagn* 2000;20:328.
- EUROCAT. Prenatal Detection Rates. Disponible en: [http://www.eurocat-network.eu/prenatalscreeninganddiagnosis/prenataldetection\(pd\)rates](http://www.eurocat-network.eu/prenatalscreeninganddiagnosis/prenataldetection(pd)rates). Consultado en Julio 10, 2017.
- Farhatziz N, Engels JE, Ramus RM, *et al.* Fetal MRI of urine and meconium by gestational age for the diagnosis of genitourinary and gastrointestinal abnormalities. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1891.
- Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM, *et al.* Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(1 Suppl):S1.
- Figueras F, Benavides A, Del Rio M, *et al.* Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33(1):39.
- Food and Drug Administration. Avoid fetal "keepsake" images, heartbeat monitors. 2014. Disponible en: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm095508.htm>. Consultado en Julio 10, 2017.
- Franklin O, Burch M, Manning N, *et al.* Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 2002;87:67.
- Furey EA, Bailey AA, Twickler DM, *et al.* Fetal MR imaging of gastrointestinal abnormalities. *Radiographics* 2016;36(3):904.
- Gaglioti P, Oberto M, Todros T, *et al.* The significance of fetal ventriculomegaly: etiology, short-and long-term outcomes. *Prenat Diagn* 2009;29(4):381.
- Gallot D, Boda C, Ughetto S, *et al.* Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:276.
- García M, Yeo L, Romero R, *et al.* Prospective evaluation of the fetal heart using Fetal Intelligent Navigation Echocardiography (FINE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47(4):450.
- Garel C (ed.). *Development of the fetal brain. In MRI of the Fetal Brain: Normal Development and Cerebral Pathologies*. New York: Springer; 2004.
- Garne E, Loane M, Dolk H, *et al.* Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94(3):134.
- Glass HC, Shaw GM, Ma C, *et al.* Agenesis of the corpus callosum in California 1983-2003: a population-based study. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2495.
- Glover P, Hykin J, Gowland P, *et al.* An assessment of the intrauterine sound intensity level during obstetric echo-planar magnetic resonance imaging. *Br J Radiol* 1995;68:1090.
- Goldstein I, Reece EA, Pilu G, *et al.* Cerebellar measurements with ultrasonography in the evaluation of fetal growth and development. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1065.
- Goncalves LF, Lee W, Espinoza J, *et al.* Three- and 4-dimensional ultrasound in obstetric practice: does it help? *J Ultrasound Med* 2005;24:1599.
- Goncalves LF, Nien JK, Espinoza J, *et al.* What does 2-dimensional imaging add to 3- and 4-dimensional obstetric ultrasonography? *J Ultrasound Med* 2006;25:691.
- Griffiths PD, Bradburn M, Campbell MJ, *et al.* Use of MRI in the diagnosis of fetal brain abnormalities in utero (MERIDIAN): a multicenter, prospective cohort study. *Lancet* 2017;389(10068):538.
- Gucciaro L, Uyttendaele A, de Wever I, *et al.* Prenatal assessment and management of sacrococcygeal teratoma. *Prenat Diagn* 2011;31:678.
- Hains DS, Bates CM, Ingraham S, *et al.* Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. *Pediatr Nephrol* 2009;24:233.
- Hartman RJ, Rasmussen SJ, Botto LD, *et al.* The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol* 2011;32:1147.
- Hawkins JS, Dashe JS, Twickler DM, *et al.* Magnetic resonance imaging diagnosis of severe fetal renal anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:328.e1.
- Hayden SA, Russ PD, Pretorius DH, *et al.* Posterior urethral obstruction. Prenatal sonographic findings and clinical outcome in fourteen cases. *J Ultrasound Med* 1988;7:371.
- Hirose S, Sydorak RM, Tsao K, *et al.* Spectrum of in utero management strategies for giant fetal cervical teratoma. *J Pediatr Surg* 2003;38(3):446.
- Hobbins JC, Robero R, Grannum P, *et al.* Antenatal diagnosis of renal anomalies with ultrasound: I. Obstructive uropathy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:868.
- Hoffman CK, Filly RA, Callen PW, *et al.* The "lying down" adrenal sign: a sonographic indicator of renal agenesis or ectopia in fetuses and neonates. *J Ultrasound Med* 1992;11:533.
- Howe DT, Rankin J, Draper ES, *et al.* Schizencephaly prevalence, prenatal diagnosis and clues to etiology: a register-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39(1):75.
- Hu LS, Caire J, Twickler DM, *et al.* MR findings of complicated multiple gestations. *Obstet Gynecol* 2006;36(1):76.
- Huhta JC, Moise KJ, Fisher DJ, *et al.* Detection and quantitation of constriction of the fetal ductus arteriosus by Doppler echocardiography. *Circulation* 1987;75:406.
- Iams JD, Grobman WA, Lozitska A, *et al.* Adherence to criteria for transvaginal ultrasound imaging and measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(4):365.e1.
- International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the "basic examination" and the "fetal neurosonogram." *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:109.
- International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. ISUOG statement on ultrasound exposure in the first trimester and autism spectrum disorders. 2016. Disponible en: http://www.isuog.org/NR/rdonlyres/57A3E1B7-5022-4D7F-BE0E-93E1D239F29D/0/ISUOG_statement_on_ultrasound_exposure_in_the_first_trimester_and_autism_spectrum_disorders.pdf. Consultado en Julio 28, 2017.
- Ismaili K, Hall M, Donner C, *et al.* Results of systematic screening for minor degrees of fetal renal pelvis dilatation in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:242.
- James CA, Watson AR, Twining P, *et al.* Antenatally detected urinary tract abnormalities: changing incidence and management. *Eur J Pediatr* 1998;157:508.
- Janga D, Akinfenwa O. Work-related repetitive strain injuries amongst practitioners of obstetric and gynecologic ultrasound worldwide. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(2):353.
- Jani JC, Peralta CFA, Nicolaides KH, *et al.* Lung-to-head ratio: a need to unify the technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:2.
- Johnson MP, Johnson A, Holzgreve W, *et al.* First-trimester simple hygroma: cause and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:156.
- Jones AM, Isenburg J, Salemi JL, *et al.* Increasing prevalence of gastroschisis—14 states, 1995-2012. *MMWR* 2016;65(2):23.

- Joó JG, Tóth Z, Beke A, *et al.* Etiology, prenatal diagnoses and outcome of ventriculomegaly in 230 cases. *Fetal Diagn Ther* 2008;24(3):254.
- Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, *et al.* Systematic review of first trimester ultrasound screening in detecting fetal structural anomalies and factors affecting screening performance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(4):429.
- Kasprian G, Brugger PC, Weber M, *et al.* In utero tractography of fetal white matter development. *Neuroimage* 2008;43:213.
- Kharrat R, Yamamoto M, Roume J, *et al.* Karyotype and outcome of fetuses diagnosed with cystic hygroma in the first trimester in relation to nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn* 2006;26:369.
- Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P, *et al.* Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:271.
- Kitchanan S, Patole SK, Muller R, *et al.* Neonatal outcome of gastroschisis and exomphalos: a 10-year review. *J Paediatr Child Health* 2000;36:428.
- Kline-Fath BM, Calvo-García MA, O'Hara SM, *et al.* Twin-twin transfusion syndrome: cerebral ischemia is not the only fetal MR imaging finding. *Pediatr Radiol* 2007;37(1):47.
- Knott-Craig CJ, Elkins RC, Lane MM, *et al.* A 26-year experience with surgical management of tetralogy of Fallot: risk analysis for mortality or late reoperation. *Ann Thorac Surg* 1998;66:506.
- Koren G, Florescu A, Costei AM, *et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006;40(5):824.
- Kucik JE, Alverson CJ, Gliboa SM, *et al.* Racial/ethnic variations in the prevalence of selected major birth defects, Metropolitan Atlanta, 1994–2005. *Public Health Reports* 2012;127(1):52.
- Kul S, Korkmaz HA, Cansu A, *et al.* Contribution of MRI to ultrasound in the diagnosis of fetal anomalies. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:882.
- Lauson S, Alvarez C, Patel MS, *et al.* Outcome of prenatally diagnosed isolated clubfoot. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:708.
- Lazar DA, Cassady CI, Olutoye OO, *et al.* Tracheoesophageal displacement index on predictors of airway obstruction for fetuses with neck masses. *J Pediatr Surg* 2012;47:46.
- Lazebnik N, Bellinger MF, Ferguson JE, *et al.* Insights into the pathogenesis and natural history of fetuses with multicystic dysplastic kidney disease. *Prenat Diagn* 1999;19:418.
- Lee RS, Cendron M, Kinnamond DD, *et al.* Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2006;118:586.
- Lee TC, Lim FY, Keswani SG, *et al.* Late gestation fetal magnetic resonance imaging-derived total lung volume predicts postnatal survival and need for extracorporeal membrane oxygenation support in isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2011;46(6):1165.
- Levine D, Barnes PD. Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging. *Radiology* 1999a;210:751.
- Levine D, Barnes PD, Madsen JR, *et al.* Central nervous system abnormalities assessed with prenatal magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 1999b;94:1011.
- Leyendecker JR, DuBose M, Hosseinzadeh K, *et al.* MRI of pregnancy-related issues: abnormal placentation. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(2):311.
- Li Y, Estroff JA, Khwaja O, *et al.* Callosal dysgenesis in fetuses with ventriculomegaly: levels of agreement between imaging modalities and postnatal outcome. *Ultra Obstet Gynecol* 2012;40(5):522.
- Lloyd DF, Rutherford MA, Simpson JM, *et al.* The neurodevelopmental implications of hypoplastic left heart syndrome in the fetus. *Cardiol Young* 2017;27(2):217.
- Lodeiro JG, Feinstein SJ, Lodeiro SB, *et al.* Fetal premature auricular contractions associated with hydralazine. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:105.
- Long A, Moran P, Robson S, *et al.* Outcome of fetal cerebral posterior fossa anomalies. *Prenat Diagn* 2006;26:707.
- Maarse W, Berge SJ, Pistorius L, *et al.* Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in detecting prenatal cleft lip and palate: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:495.
- Maarse W, Pistorius LR, Van Eeten WK, *et al.* Prenatal ultrasound screening for orofacial clefts. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:434.
- MacArthur CJ. Prenatal diagnosis of fetal cervicofacial anomalies. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;20(6):482.
- Mahle WT, Clancy RR, McGaurn SP, *et al.* Impact of prenatal diagnosis on survival and early neurologic morbidity in neonates with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 2001;107:1277.
- Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, *et al.* First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstet Gynecol* 2005;106:288.
- Mammen L, Benson CB. Outcome of fetuses with clubfeet diagnosed by prenatal sonography. *J Ultrasound Med* 2004;23:497.
- Mann S, Johnson MP, Wilson RD, *et al.* Fetal thoracic and bladder shunts. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:28.
- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, *et al.* Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative group for Doppler assessment of the blood velocity in anemic fetuses. *N Engl J Med* 2000;342:9.
- Mehollin-Ray AR, Cassady CI, Cass DL, *et al.* Fetal MR imaging of congenital diaphragmatic hernia. *Radiographics* 2012;32(4):1067.
- Messerschmidt A, Pataia A, Helber H, *et al.* Fetal MRI for prediction of neonatal mortality following preterm premature rupture of the fetal membranes. *Pediatr Radiol* 2011;41:1416.
- Millischer AE, Sonigo P, Ville Y, *et al.* Standardized anatomical examination of the fetus at MRI. A feasibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(5):553.
- Mitter C, Jakab A, Brugger PC, *et al.* Validation of in utero tractography of human fetal commissural and internal capsule fibers with histological structure tensor analysis. *Front Neuroanat* 2015;24:164.
- Morris LM, Lim F-Y, Elluru RG, *et al.* Severe micrognathia: indications for EXIT-to-Airway. *Fetal Diagn Ther* 2009;26(30):162.
- Morrow RJ, Abramson SL, Bull SB, *et al.* Effect of placental embolization of the umbilical artery velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1989;151:1055.
- Mullaserry D, Ba'ath ME, Jesudason EC, *et al.* Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:609.
- Nelson DB, Dashe JS, McIntire DD, *et al.* Fetal skeletal dysplasias: sonographic indices associated with adverse outcomes. *J Ultrasound Med* 2014;33(6):1085.
- Nelson DB, Martin R, Twickler DM, *et al.* Sonographic detection and clinical importance of growth restriction in pregnancies with gastroschisis. *J Ultrasound Med* 2015;34(12):2217.
- Nelson JS, Stebbins RC, Strassle PD, *et al.* Geographic distribution of live births with tetralogy of Fallot in North Carolina 2003 to 2012. *Birth Defect Res A Clin Mol Teratol* 2016;106(11):881.
- Nembhard WN, Waller DK, Sever LE, *et al.* Patterns of first-year survival among infants with selected congenital anomalies in Texas, 1995–1997. *Teratology* 2001;64:267.
- Neubert S, Trautmann K, Tanner B, *et al.* Sonographic prognostic factors in prenatal diagnosis of SCT. *Fetal Diagn Ther* 2004;19(4):319.
- Nguyen HT, Herndon CDA, Cooper C, *et al.* The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2010;6:212.
- Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, *et al.* Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet* 1986;2:72.
- Oei SG, Vosters RP, van der Hagen NL, *et al.* Fetal arrhythmia caused by excessive intake of caffeine by pregnant women. *BMJ* 1989;298:568.
- Offerdal K, Jebens N, Swertsen T, *et al.* Prenatal ultrasound detection of facial cleft: a prospective study of 49,314 deliveries in a non-selected population in Norway. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:639.
- Ogamo M, Sugiyama T, Maeda T, *et al.* The ex utero intrapartum treatment (EXIT) procedure in giant fetal neck masses. *Fetal Diagn Ther* 2005;20(3):214.
- Oluyomi-Obi T, Kuret V, Puligandla P, *et al.* Antenatal predictors of outcome in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia (CDH). *J Pediatr Surg* 2017;52(5):881.
- Orioli IM, Catilla EE. Epidemiology of holoprosencephaly: prevalence and risk factors. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2010;154C:13.
- Overcash RT, DeUgarte DA, Stephenson ML, *et al.* Factors associated with gastroschisis outcomes. *Obstet Gynecol* 2014;124(3):551.
- Paladini D, Alfirevic Z, Carvalho JS, *et al.* ISUOG consensus statement on current understanding of the association of neurodevelopmental delay and congenital heart disease: impact on prenatal counseling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49(2):287.
- Paladini D, Russo M, Teodoro A, *et al.* Prenatal diagnosis of congenital heart disease in the Naples area during the years 1994–1999—the experience of a joint fetal-pediatric cardiology unit. *Prenatal Diagn* 2002;22(7):545.
- Pavone V, Bianca S, Grosso G, *et al.* Congenital talipes equinovarus: an epidemiological study in Sicily. *Acta Orthop* 2012;83(3):294.
- Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, *et al.* Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Arch Dis Child* 2012;97:227.

- Peranteau WH, Boelig MM, Khalek N, *et al.* Effect of single and multiple courses of maternal betamethasone on prenatal congenital lung lesion growth and fetal survival. *J Pediatr Surg* 2016;51(1):28.
- Perrone EE, Jarboe MD, Maher CO, *et al.* Early delivery of sacrococcygeal teratoma with intraspinal extension. *Fetal Diagn Ther* May 3, 2017. [Epub ahead of print].
- Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, *et al.* Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med* 1987;32:601.
- Pilu G. Prenatal diagnosis of cerebrospinal anomalies. In: Fleischer AC, Toy EC, Lee W, *et al.* (eds.). *Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles and Practice*. 7a. ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
- Prayer D, Malinger G, Brugger PC, *et al.* ISUOG Practice Guidelines: performance of fetal magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49(5):671.
- Rabinowitz R, Peters MT, Vyas S, *et al.* Measurement of fetal urine production in normal pregnancy by real-time ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1264.
- Rahemtullah A, McGillivray B, Wilson RD, *et al.* Suspected skeletal dysplasias: femur length to abdominal circumference ratio can be used in ultrasonographic prediction of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:864.
- Ramos GA, Romine LE, Gindes L, *et al.* Evaluation of the fetal secondary palate by 3-dimensional sonography. *J Ultrasound Med* 2010;29:357.
- Ramus RM, Martin LB, Twickler DM, *et al.* Ultrasonographic prediction of fetal outcome in suspected skeletal dysplasias with use of the femur length-to-abdominal circumference ratio. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(5):1348.
- Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, *et al.* Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging workshop. *Obstet Gynecol* 2014;123(5):1070.
- Reddy UM, Filly RA, Copel JA, *et al.* Prenatal imaging: ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 2008;112:145.
- Reeves MJ, Brandreth M, Whitby EH, *et al.* Neonatal cochlear function: measurement after exposure to acoustic noise during in utero MR imaging. *Radiology* 2010;257(3):802.
- Reichel TF, Ramus RM, Caire JT, *et al.* Fetal central nervous system biometry on MR imaging. *Am J Roentgenol* 2003;180(4):1155.
- Roll SC, Evans KD, Huttmire CD, *et al.* An analysis of occupational factors related to shoulder discomfort in diagnostic medical sonographers and vascular technologists. *Work* 2012;42(3):355.
- Romosan G, Henriksson E, Rylander A, *et al.* Diagnostic performance of routine ultrasound screening for fetal malformations in an unselected Swedish population 2000-2005. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:526.
- Rydberg C, Tunon K. Detection of fetal abnormalities by second-trimester ultrasound screening in a non-selected population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(2):176.
- Salomon LJ, Alfrevic Z, Berghella V, *et al.* Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(1):116.
- Sanford A, Saadai P, Lee H, *et al.* Congenital high airway obstruction sequence (CHAOS): a new case and a review of phenotypic features. *Am J Med Genet* 2012;158A(12):3126.
- Santiago-Munoz PC, McIntire DD, Barber RG, *et al.* Outcomes of pregnancies with fetal gastroschisis. *Obstet Gynecol* 2007;110:663.
- Schreuder MF, Westland R, van Wijk JA, *et al.* Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1810.
- Sciscione AC, Hayes EJ, Society for Maternal-Fetal Medicine. Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(2):121.
- Segata M, Mari G. Fetal anemia: new technologies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:153.
- Sharma R, Stone S, Alzouebi A, *et al.* Perinatal outcome of prenatally diagnosed congenital talipes equinovarus. *Prenat Diagn* 2011;31:142.
- Sheih CP, Liu MB, Hung CS, *et al.* Renal abnormalities in schoolchildren. *Pediatrics* 1989;84:1086.
- Shipp TD, Bromley B, Hornberger LK, *et al.* Levorotation of the fetal cardiac axis: a clue for the presence of congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 1995;85:97.
- Shiraishi H, Nakamura M, Ichihashi K, *et al.* Prenatal MRI in a fetus with a giant neck hemangioma: a case report. *Prenat Diagn* 2000;20(12):1004.
- Shulman LP, Emerson DS, Felker RE, *et al.* High frequency of cytogenetic abnormalities in fetuses with cystic hygroma diagnosed in the first trimester. *Obstet Gynecol* 1992;80:80.
- Simon EM, Goldstein RB, Coakley FV, *et al.* Fast MR imaging of fetal CNS anomalies in utero. *Am J Neuroradiol* 2000;21:1688.
- Soares de Oliveira-Szejnfeld P, Levine D, Melo AS, *et al.* Congenital brain abnormalities and Zika virus: what the radiologist can expect to see prenatally and postnatally. *Radiology* 2016;281:203.
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Mari G, Norton ME, *et al.* SMFM Clinical Guideline núm. 8: The fetus at risk for anemia-diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(6):697.
- Society for Maternal-Fetal Medicine: SMFM resolution on ultrasound practice accreditation. 2013. Disponible en: <https://www.smfm.org/publications/150-smfm-resolution-on-ultrasound-practice-accreditation>. Consultado en Julio 28, 2017.
- Solomon BD, Rosenbaum KN, Meck JM, *et al.* Holoprosencephaly due to numeric chromosome abnormalities. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2010;154C:146.
- Sotiriadis A, Makrydimas G. Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: an integrative review. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(4):337.e1.
- South AP, Stutey KM, Meinen-Derr J, *et al.* Metaanalysis of the prevalence of intrauterine fetal death in gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(2):114.e1.
- Stegé G, Fenton A, Jaffray B, *et al.* Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr* 2003;112: 532.
- Stevenson DA, Carey JC, Byrne JL, *et al.* Analysis of skeletal dysplasias in the Utah population. *Am J Med Genet* 2012;158A:1046.
- Stocker JT. Congenital pulmonary airway malformation: a new name and expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Histopathology* 2002;41(Suppl):424.
- Stocker JT, Madewell JE, Drake RM, *et al.* Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol* 1977;8:155.
- Stoll C, Alembik Y, Dott B, *et al.* Associated malformations in patients with limb reduction deficiencies. *Eur J Med Genet* 2010;53(5):286.
- Swamy R, Embleton N, Hale J, *et al.* Sacrococcygeal teratoma over two decades: birth prevalence, prenatal diagnosis and clinical outcomes. *Prenat Diagn* 2008;28:1048.
- Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, *et al.* Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:90.
- Szabo N, Gergev G, Kobor J, *et al.* Corpus callosum abnormalities: birth prevalence and clinical spectrum in Hungary. *Pediatr Neurol* 2011; 44:420.
- Tilea B, Alberti C, Adamsbaum C, *et al.* Cerebral biometry in fetal magnetic resonance imaging: new reference data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33(2):173.
- Tourbier S, Velasco-Annis C, Taimouri V, *et al.* Automated template-based brain localization and extraction for fetal brain MRI reconstruction. *Neuroimage* 2017;155:460.
- Tredwell SJ, Wilson D, Wilmink MA, *et al.* Review of the effect of early amniocentesis on foot deformity in the neonate. *J Pediatr Orthol* 2001;21: 636.
- Trivedi N, Levy D, Tarsa M, *et al.* Congenital cardiac anomalies: prenatal readings versus neonatal outcomes. *J Ultrasound Med* 2012;31:389.
- Turkbey B, Ocak I, Daryanani K, *et al.* Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis. *Pediatr Radiol* 2009; 39:100.
- Twickler DM, Magee KP, Caire J, *et al.* Second-opinion magnetic resonance imaging for suspected fetal central nervous system abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:492.
- Twickler DM, Reichel T, McIntire DD, *et al.* Fetal central nervous system ventricle and cisterna magna measurements by magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:927.
- Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, *et al.* Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2001;103:1269.
- Vadegar SH, Moore RJ, Strachan BK, *et al.* Effect of fetal magnetic resonance imaging on fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182: 666.
- Vasluian E, van der Sluis CK, van Essen AJ, *et al.* Birth prevalence for congenital limb defects in the northern Netherlands: a 30-year population-based study. *BMC Musculoskel Disord* 2013;14:323.
- Vergani P, Ceruti P, Locatelli A, *et al.* Accuracy of prenatal ultrasonographic diagnosis of duplex renal system. *J Ultrasound Med* 1998;18:463.
- Victoria T, Johnson AM, Edgar JC, *et al.* Comparison between 1.5-T and 3-T MRI for fetal imaging: is there an advantage to imaging with a higher field strength? *AJR Am J Roentgenol* 2016;206:195.

- Walker SJ, Ball RH, Babcock CJ, *et al.* Prevalence of aneuploidy and additional anatomic abnormalities in fetuses and neonates with cleft lip with or without cleft palate. A population-based study in Utah. *J Ultrasound Med* 2001;20(11):1175.
- Wang G, Zuluaga MA, Pratt R, *et al.* Slic-Seg: a minimally interactive segmentation of the placenta from sparse and motion-corrupted fetal MRI in multiple views. *Med Image Anal* 2016;24:137.
- Wax JR, Benacerraf BR, Copel J, *et al.* Consensus report on the 76811 scan: modification. *J Ultrasound Med* 34(10):1915.
- Wax J, Minkoff H, Johnson A, *et al.* Consensus report on the detailed fetal anatomic ultrasound examination: indications, components, and qualifications. *J Ultrasound Med* 2014;33(2):189.
- Wenstrom KD, Weiner CP, Williamson RA, *et al.* Diverse maternal and fetal pathology associated with absent diastolic flow in the umbilical artery of high-risk fetuses. *Obstet Gynecol* 1991;77:374.
- Whitten SM, Wilcox DT. Duplex systems. *Prenat Diagn* 2001;21:952.
- Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, *et al.* Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Euro J Med Genet* 2005;48:131.
- Wilhelm L, Borgers H. The "equals sign": a novel marker in the diagnosis of fetal isolated soft palate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36: 439.
- Williams B, Tareen B, Resnick M, *et al.* Pathophysiology and treatment of ureteropelvic junction obstruction. *Curr Urol Rep* 2007;8:111.
- Wiskirchen J, Groenewael EF, Kehlbach R, *et al.* Long-term effects of repetitive exposure to a static magnetic field 1.5 T on proliferation of human fetal lung fibroblasts. *Magn Reson Med* 1999;41:464.
- Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int* 2002;89:149.
- Worley KC, Dashe JS, Barber RG, *et al.* Fetal magnetic resonance imaging in isolated diaphragmatic hernia: volume of herniated liver and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(3):318.e1.
- Yamada S, Uwabe C, Fujii S, *et al.* Phenotypic variability in human embryonic holoprosencephaly in the Kyoto collection. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2004;70:495.
- Yeo L, Romero R. How to acquire cardiac volumes for sonographic examination of the fetal heart, part I. *J Ultrasound Med* 2016;35(5): 1021.
- Yildirim G, Gungorduk K, Aslan H, *et al.* Prenatal diagnosis of extralobar pulmonary sequestration. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:181.
- Zaretsky M, Ramus R, McIntire D, *et al.* MRI calculation of lung volumes to predict outcome in fetuses with genitourinary abnormalities. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:1328.
- Zaretsky MV, McIntire DD, Twickler DM, *et al.* Feasibility of the fetal anatomic and maternal pelvic survey by magnetic resonance imaging at term. *Am J Obstet Gynecol* 2003a;189:997.
- Zaretsky MV, Twickler DM. Magnetic imaging in obstetrics. *Clin Obstet Gynecol* 46:868, 2003b.
- Zeeman GG, McIntire DD, Twickler DM, *et al.* Maternal and fetal artery Doppler findings in women with chronic hypertension who subsequently develop superimposed pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14:318.
- Zerres K, Mucher G, Becker J, *et al.* Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease: molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet* 1998;6:137.

CAPÍTULO 11

Líquido amniótico

VOLUMEN DE LÍQUIDO AMNIÓTICO NORMAL	225
HIDRAMNIOS	227
OLIGOHIDRAMNIOS	230

En general, se está de acuerdo en que el líquido amniótico representa en gran medida una trasudación de los vasos maternos, pero muchas autoridades consideran que una parte de él se deriva de la secreción urinaria del feto.

—J. Whitridge Williams (1903)

En el momento en que Williams escribió esto, se pensó que el riñón fetal no era funcional. Desde ese momento, sin embargo, mucho se ha aprendido de este complejo multifuncional: el *líquido amniótico*. El líquido amniótico cumple varias funciones durante el embarazo. La respiración fetal del líquido amniótico es esencial para el normal crecimiento del pulmón, y la deglución fetal permite el desarrollo tracto gastrointestinal (GI, *gastrointestinal*). El líquido amniótico también crea un espacio físico para el movimiento fetal que es necesario para la maduración neuromusculoesquelética. Protege aún más contra la compresión del cordón umbilical y protege al feto del trauma. El líquido amniótico incluso tiene propiedades bacteriostáticas. Las anomalías del volumen pueden ser resultado de la patología fetal o placentaria, lo que indica un problema con la producción de fluidos o su circulación. Estos volúmenes extremos consiguen estar asociados con un mayor riesgo de un resultado adverso del embarazo.

VOLUMEN DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO NORMAL

El volumen de líquido amniótico aumenta desde aproximadamente 30 mL a las 10 semanas a 200 mL cerca de las 16 semanas y alcanza 800 mL a mediados del tercer trimestre (Brace, 1989; Magann, 1997). El Líquido es aproximadamente 98% de agua. Un feto a término contiene cerca de 2 800 mL de agua y la placenta 400 mL, de modo que, al término, el útero contiene casi 4 litros de agua (Modena, 2004). El volumen de líquido anormalmente disminuido se denomina *oligohidramnios*, mientras que el volumen de líquido con incremento anormal se denomina *hidramnios* o *polihidramnios*.

■ Fisiología

Al principio del embarazo, la cavidad amniótica está llena de un líquido que es similar en composición al líquido extracelular. Durante la primera mitad del embarazo, la transferencia de agua y otras moléculas pequeñas tiene lugar a través del amnios —*flujo transmembranoso*—; a través de los vasos fetales en la superficie de la placenta —*flujo intramembranoso*—; y a través de la piel fetal —*flujo transcutáneo*. La producción fetal de orina comienza entre las 8 y 11 semanas de gestación, pero esto no se convierte en un componente principal del líquido amniótico hasta el segundo trimestre, lo que explica por qué los fetos con anomalías letales renales pueden no manifestar oligohidramnios graves hasta después de las 18 semanas. El transporte de agua a través de la piel del feto continúa hasta que la queratinización ocurra de las 22 a 25 semanas. Esto explica por qué los recién nacidos extremadamente prematuros logran experimentar pérdida significativa de líquidos a través de su piel.

Con el avance de la gestación, cuatro vías juegan un papel importante en la regulación del volumen del líquido amniótico (**cuadro 11-1**). Primero, la micción fetal es la principal fuente de líquido amniótico en la segunda mitad del embarazo. Al término, la producción de orina fetal puede exceder 1 litro por día, y todo el volumen de líquido amniótico se recircula diariamente. La osmolaridad de la orina fetal es similar a la del líquido amniótico y significativamente hipotónico al del plasma materno y fetal. Específicamente, la osmolaridad materna y del plasma fetal se aproxi-

CUADRO 11-1 Regulación del volumen del líquido amniótico en embarazo a término		
Vías	Efecto en el volumen	Volumen diario aproximado (mL)
Micción fetal	Producción	1 000
Deglución fetal	Reabsorción	750
Secreción pulmonar fetal	Producción	350
Flujo intramembranoso a través de los vasos en la superficie placentaria	Reabsorción	400
Flujo transmembranoso a través la membrana amniótica	Reabsorción	Mínima
Datos de Magann, 2011; Modena, 2004; Moore, 2010.		

man a 280 mOsm/mL, mientras que la del líquido amniótico es de aproximadamente 260 mOsm/L. La hipotonicidad del líquido amniótico es responsable de la transferencia significativa de fluido *intramembranoso* a través y hacia los vasos fetales en la superficie de la placenta. Esta transferencia alcanza los 400 mL por día y es un segundo regulador del volumen de líquido (Mann, 1996). En el contexto de la deshidratación materna, el aumento resultante de la osmolaridad materna favorece la transferencia de líquidos del feto a la madre, y luego del compartimiento de líquido amniótico al feto (Moore, 2010).

Una tercera fuente importante de regulación del líquido amniótico es el tracto respiratorio. Aproximadamente 350 mL de fluido pulmonar es producido a diario al final de la gestación, y la mitad es deglutido inmediatamente. Por último, la deglución fetal es el mecanismo principal para la reabsorción de líquido amniótico y promedia de 500 a 1 000 mL por día (Mann, 1996). El trastorno de deglución, secundario a una anomalía del sistema nervioso central o una obstrucción del tracto gastrointestinal (GI), puede dar como resultado un grado impresionante de hidramnios. Las vías restantes son los flujos transmembranoso y transcutáneo, que en conjunto representan una proporción mucho menor del transporte de líquidos en la segunda mitad del embarazo.

Medición

Desde un punto de vista práctico, el volumen real de líquido amniótico rara vez se mide fuera del entorno de investigación. Dicho esto, la medición directa y los métodos de disolución de tinte de la cuantificación del líquido han contribuido a nuestra comprensión de la fisiología normal. Estas medidas se han usado para validar las técnicas de evaluación del fluido ultrasonográfico. La dilución del colorante implica inyectar una pequeña cantidad de un colorante como aminohipurato en la cavidad amniótica bajo guía ecográfica y luego tomar muestra del líquido amniótico para determinar la concentración de tintura y así calcular el volumen.

Brace y Wolf (1989) revisaron 12 estudios realizados hasta la década de 1960 en los que se evaluó el volumen de líquido amniótico usando estas técnicas de medición. Aunque el volumen de líquido aumentó a lo largo de la gestación, encontraron que el valor medio no cambió significativamente entre las semanas 22 y 39; fue de unos 750 mL. Hubo una variación considerable en cada semana de gestación en especial a mediados del tercer trimestre, cuando el quinto percentil era de 300 mL y el percentil 95 de casi 2 000 mL. Por el contrario, Magann y colegas (1997), utilizando mediciones de dilución con colorante, descubrieron que el volumen de líquido amniótico aumentaba con el avance de la gestación. Específicamente, el volumen de líquido promedio fue alrededor de 400 mL entre 22 y 30 semanas, duplicando a partir

de entonces a una media de 800 mL. El volumen permaneció en este nivel hasta 40 semanas y luego disminuyó aproximadamente a 8% por semana. Los dos informes difieren en la metodología de regresión empleada, y a pesar de las diferentes conclusiones, ambos identificaron un amplio rango normal, en particular en el tercer trimestre. Esta variación normal es similarmente observada en la ecografía.

Evaluación ecográfica

La evaluación del volumen de líquido amniótico es un componente de cada ecografía estándar realizado en el segundo o tercer trimestre (cap. 10, p. 188). Se puede medir usando cualquiera de las dos técnicas semicuantitativas, la bolsa de mayor contenido líquido o el índice de líquido amniótico (AFL, *amniotic fluid index*), que fue descrito por Phelan y asociados (1987). Ambas mediciones son reproducibles y, en el contexto de una anomalía del líquido, se puede seguir en serie con el tiempo para evaluar las tendencias y ayudar a la comunicación entre proveedores. Por estas razones, se prefiere la evaluación semicuantitativa del líquido amniótico a la estimación cualitativa o subjetiva (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016). Usando cualquiera de las dos técnicas, una bolsa de líquido debe ser al menos 1 cm de ancho para ser considerada adecuada. Las partes fetales o los lazos del cordón umbilical pueden ser visibles en la bolsa, pero no son incluidos en la medición. El Doppler de color es generalmente usado para verificar que el cordón umbilical no se encuentre dentro de la medición.

Bolsa simple de mayor contenido

Esta es también llamada *bolsa vertical máxima o de mayor contenido* de líquido amniótico. El transductor de ultrasonido se mantiene perpendicular al piso y paralelo al eje largo de la mujer. Entonces, mientras se explora en el plano sagital, la bolsa vertical de mayor contenido de líquido es identificada y medida. *La medida única de bolsa de mayor contenido se considera normal si tiene más de 2 cm y menos de 8 cm, con valores por debajo y por encima de este rango que indican oligohidramnios e hidramnios, respectivamente.* Estos umbrales se basan en datos de Chamberlain y asociados (1984) y corresponden a los percentiles 3 y 97. Al evaluar embarazos gemelares y otras gestaciones múltiples, una bolsa de mayor contenido de líquido amniótico es evaluada en cada saco gestacional, nuevamente usando un rango normal de más de 2 cm a menos de 8 cm (Hernandez, 2012; Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013). El perfil biofísico fetal utiliza de manera similar un umbral único de bolsa de mayor contenido de líquido de más de 2 cm para indicar el volumen de líquido amniótico normal. Esto se analiza con más detalle en el capítulo 17 (p. 337).

Índice de líquido amniótico

Con la medición de la bolsa de mayor contenido líquido, el transductor de ultrasonido se mantiene perpendicular al piso y paralelo al eje largo de la mujer. El útero se divide en cuatro cuadrantes iguales: los cuadrantes superior e inferior derecho e izquierdo, respectivamente. La suma del AFI es la suma de los contenidos líquidos de cada cuadrante. La variabilidad intraobservador del AFI se aproxima a 1 cm, y la variabilidad del interobservador es cerca de 2 cm. Las variaciones son mayores cuando el volumen de los líquidos está por encima del rango normal (Moore, 1990; Rutherford, 1987). Una guía útil es que el AFI se aproxima al triple de la bolsa de mayor contenido líquido (Hill, 2003).

La determinación de si el AFI es normal o no puede basarse en un umbral numérico estático o un rango de referencia de percentil específico para la edad gestacional. El AFI es generalmente considerado normal si es mayor de 5 cm e inferior a 24 o 25 cm. Los valores fuera de estos rangos indican oligohidramnios e hidramnios, respectivamente. Se usa el nivel de umbral superior de 24 cm en documentos de consenso (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016; Reddy, 2014). El nivel de umbral de 25 cm a menudo se aplica en estudios de investigación (Khan, 2017; Luo, 2017; Pri-Paz, 2012). Moore y Cayle (1990) han proporcionado curvas normales para valores AFI basados en una evaluación transversal de casi 800 embarazos sin complicaciones. La media del AFI se encontró entre 12 y 15 cm desde 16 hasta 40 semanas de gestación. Otros investigadores han publicado nomogramas con valores medios similares (Hinh, 2005; Machado, 2007). La **figura 11-1** representa estos valores de referencia del nomograma AFI en relación con los niveles de umbrales comúnmente utilizados para hidramnios y oligohidramnios.

HIDRAMNIOS

Éste es un volumen de líquido amniótico anormalmente aumentado, y complica de 1 a 2% de los embarazos únicos (Dashe, 2002; Khan, 2017; Pri-Paz, 2012). Se observa con mayor frecuencia en gestaciones múltiples (Hernandez, 2012). Se puede sospechar hidramnios si el tamaño uterino excede el esperado para la edad gestacional. El útero puede sentirse tenso y logra ser difícil palpar pequeñas partes del feto o la auscultación de los tonos del corazón del feto. Un ejemplo extremo se muestra en la **figura 11-2**.

El hidramnios se puede clasificar de acuerdo con el grado. Dicha categorización se usa principalmente en estudios de investigación para estratificar los riesgos. Varios grupos han denominado hidramnios como *leve* si el AFI es de 25 a 29.9 cm; *moderado*, si es de 30 a 34.9 cm; y *severo*, si es de 35 cm o más (Lazebnik, 1999; Luo, 2016; Odibo, 2016; Pri-Paz, 2012). El hidramnios leve es el más común, y comprende aproximadamente dos tercios de los casos; el hidramnios moderado cuenta alrededor de 20% y el severo aproximadamente 15%. Usando el único bolsón más profundo como medida, el hidramnios leve se define de 8 a 9.9 cm, modera-

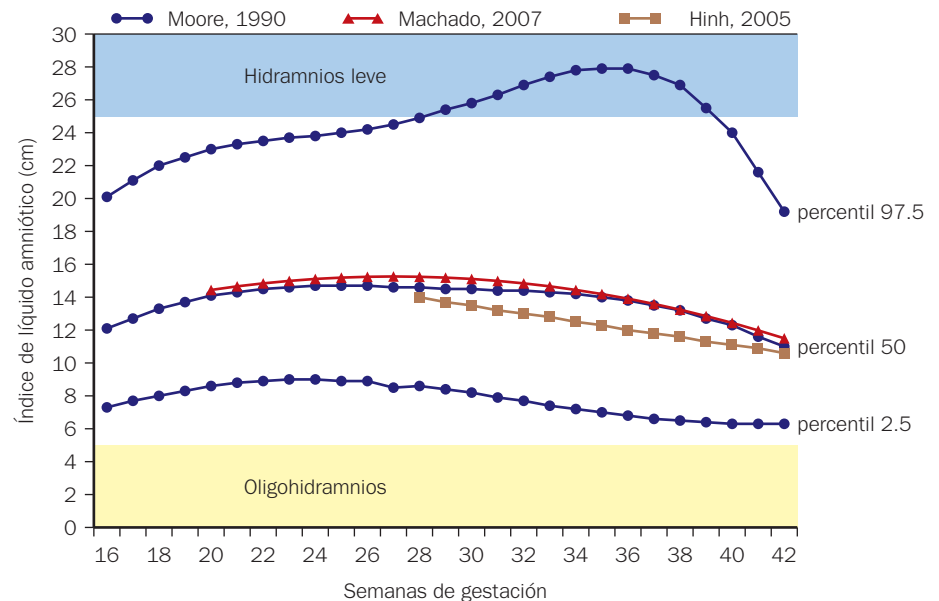


FIGURA 11-1 Índice de líquido amniótico (AFI, *amniotic fluid index*) según los valores de umbral de edad gestacional y específico. Las curvas azules representan los valores del percentil AFI 2.5, 50 y 97.5, basados en el nomograma por Moore (1990). Las curvas roja y marrón representan los valores de percentil 50 para AFI, de Machado (2007) y de Hinh y Laidinsky (2005), respectivamente. Las barras sombreadas de color azul claro y amarillo indican los valores de umbral utilizados para definir hidramnios y oligohidramnios, respectivamente.

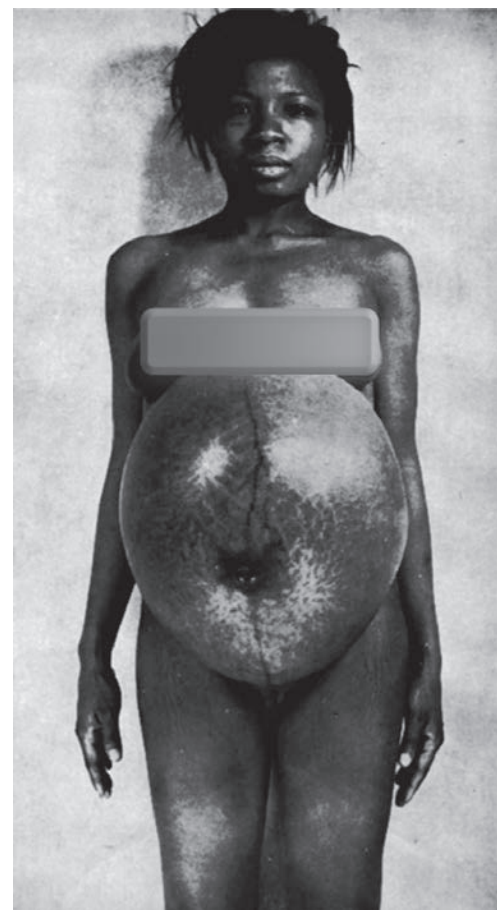


FIGURA 11-2 Hidramnios severo. Se midieron 5 500 mL de líquido amniótico en el momento del parto.

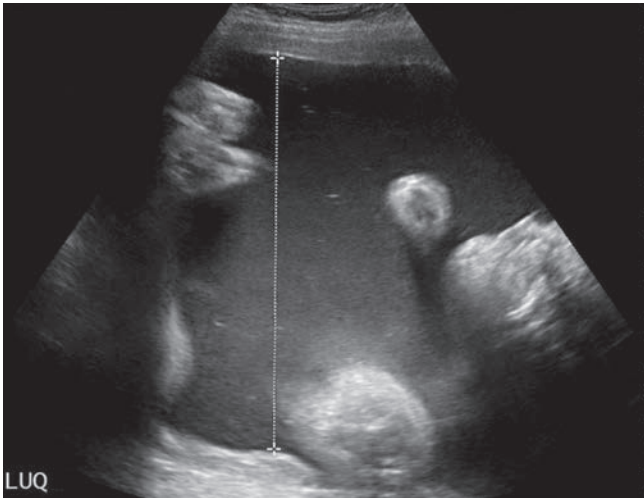


FIGURA 11-3 Sonograma de hidramnios severo a las 35 semanas en un embarazo complicado por estenosis del conducto fetal. Esta bolsa de fluido amniótico mide >15 cm y el índice de líquido amniótico medido es casi 50 cm.

do de 10 a 11.9 cm, e hidramnios severo de 12 cm o más (**figura 11-3**). En general, el hidramnios severo es mucho más probable que tenga una etiología subyacente y que tenga consecuencias para el embarazo que el hidramnios leve, que con frecuencia es idiopático y benigno.

■ **Etiología**

Las causas subyacentes de hidramnios incluyen anomalías fetales, ya sea anomalías estructurales o síndromes genéticos en aproximadamente el 15% y diabetes en el 15 a 20% (**cuadro 11-2**). La infección congénita, aloinmunización de glóbulos rojos y corioangioma de la placenta son etiologías menos frecuentes. Las infecciones que pueden presentarse con hidramnios incluyen citomegalovirus, toxoplasmosis, sífilis y parvovirus. El hidramnios es a menudo un componente de *hidropesía fetal*, y varias de las causas anteriores, anomalías seleccionadas, infecciones y aloinmunización, pueden dar como resultado feto y placenta hidrópicos. La fisiopatología subyacente en tales casos es compleja, pero a menudo se relacionan con un alto estado de desgaste cardíaco.

La anemia fetal severa es un ejemplo clásico. Porque las etiologías de hidramnios son tan variadas, el tratamiento de hidramnios también difiere y se adapta en la mayoría de los casos a la causa subyacente.

Anomalías congénitas

Las anomalías seleccionadas y el mecanismo probable por el cual causan hidramnios se muestran en el **cuadro 11-3**. Muchas de estas anomalías se representan y analizan en el capítulo 10. Debido a esta asociación, la ecografía dirigida está indicada siempre que el hidramnios es identificado. Si se encuentra una anomalía fetal concurrente con hidramnios, el análisis de amniocentesis con análisis microarray se debe ofrecer porque el riesgo de aneuploidía es significativamente elevado (Dashe, 2002; Pri-Paz, 2012).

Es importante destacar que el grado de hidramnios se correlaciona con la probabilidad de un bebé anómalo (Lazebnik, 1999; Pri-Paz, 2012). En el hospital Parkland, la prevalencia de anomalías en el neonato fue aproximadamente del 8% con hidramnios leve, 12% con hidramnios moderado, y más del 30% con hidramnios severo (Dashe, 2002). Incluso si no se detectó ninguna anomalía con la ecografía dirigida, la principal anomalía identificada al nacer era de 1 a 2% si el hidramnios era leve o moderado y 10% si el hidramnios era grave. El riesgo general informado de que una anomalía subyacente sea descubierta después del parto ha variado de 9% en el periodo neonatal a 28% entre los bebés seguido de 1 año de edad (Abele, 2012; Dorleijn, 2009). El riesgo de anomalía es particularmente alto con hidramnios que coexiste con la restricción del crecimiento fetal (Lazebnik, 1999).

Aunque las anomalías del volumen del líquido amniótico están asociadas con malformaciones fetales, lo contrario no suele ser el caso. En el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas que incluyó más de 27 000 bebés anómalos, sólo 4% de los embarazos se complicaron con hidramnios, y otro 3% con oligohidramnios (Martínez-Frías, 1999).

Diabetes mellitus

La concentración de glucosa en el líquido amniótico es más alta en mujeres diabéticas que en personas sin diabetes, y el AFI puede correlacionarse con la concentración de glucosa en el líquido amniótico (Dashe, 2000; Spellacy, 1973; Weiss, 1985). Tales hallazgos respaldan la hipótesis de que la hiperglucemia materna causa hiperglucemia fetal, con diuresis osmótica fetal resultante en el compartimiento del líquido amniótico. Dicho esto, la nueva detección

CUADRO 11-2 Hidramnios: prevalencia y etiologías asociadas. Valores en porcentaje

	Golan (1993) n = 149	Many (1995) n = 275	Biggio (1999) n = 370	Dashe (2002) n = 672	Pri-Paz (2012) n = 655
Prevalencia	1	1	1	1	2
Índice de líquido amniótico					
Leve 25-29.9 cm	—	72	—	66	64
Moderado 30-34.9 cm		20		22	21
Grave >35 cm		8		12	15
Etiología					
Idiopático	65	69	72	82	52
Anomalía fetal ^a	19	15 ^a	8	11 ^a	38 ^a
Diabetes	15	18	20	7	18

^a Se identificó una correlación significativa entre la gravedad del hidramnios y la probabilidad de un bebé anómalo.

CUADRO 11-3 Anomalías y mecanismo seleccionados para hidramnios

Mecanismo	Ejemplos de anomalías
Daño de la deglución (CNS)	Anencefalia Hidranencefalia Holoprosencefalia
Daño de la deglución (craneofacial)	Labio leporino/paladar hendido Micrognatia
Compresión u obstrucción traqueal	Anomalía venolinfática del cuello CHAOS ^a
Etiología torácica (desplazamiento del mediastino)	Hernia diafragmática ^a Malformación adenomatoidea quística ^a Secuestro pulmonar ^a
Estado cardíaco de alto rendimiento	Anomalía de Ebstein ^a Tetralogía de Fallot con válvula pulmonar ausente ^a Tirotoxicosis ^a
Etiología cardíaca funcional	Cardiomiopatía, miocarditis ^a
Arritmia cardíaca	Taquiarritmia: ^a aleteo auricular, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular Bradiarritmia: ^a bloqueo cardíaco
Obstrucción GI	Atresia esofágica Atresia duodenal
Renal-urinaria	Obstrucción de la unión ureteropélvica (hidramnios paradójicos) Síndrome de Baarter
Etiología neurológica o muscular	Artrogriposis, secuencia de acuinesia Distrofia miotónica
Etiología neoplásica	Teratoma sacrococcígeo ^a Nefroma mesoblástico ^a Corioangioma de la placenta ^a

^a Riesgo de hidropesíaCHAOS (*congenital high-airway obstruction sequence*): secuencia de obstrucción congénita de las vías respiratorias altas; GI (*gastrointestinal*): gastrointestinal.

de diabetes gestacional en embarazos con hidramnios no parece ser beneficiosa, siempre que el resultado de la prueba de tolerancia a la glucosa en el segundo trimestre fue normal (Frank Wolf, 2017).

La gestación múltiple

El hidramnios por lo general se define en gestaciones múltiples como una bolsa de mayor contenido líquido amniótico que mide 8 cm o más. Se puede caracterizar, además, como moderado si la bolsa de mayor contenido líquido es de al menos 10 cm, y severo, si la bolsa es de al menos 12 cm. En una revisión de casi 2 000 gestaciones gemelares, Hernandez y colegas (2012) identificaron hidramnios en 18% de embarazos monocoriónicos y bicoriónicos. Al igual que en las gestaciones simples, el hidramnios severo fue más fuerte asociado con anomalías fetales. En gestaciones monocoriónicas, hidramnios de un saco y oligohidramnios de los otros son de criterios diagnósticos para el síndrome de feto transfusor-transfundido (TTTS, *twin-twin transfusion syndrome*), discutido en el capítulo 45 (p. 878). El hidramnios aislado de un saco también puede preceder al desarrollo de este síndrome (Chon, 2014). En ausencia de TTTS, el hidramnios generalmente no aumenta los riesgos del embarazo en gemelos no anómalos (Hernandez, 2012).

Hidramnios idiopático

Esto representa hasta el 70% de los casos de hidramnios y es así identificado en hasta el 1% de los embarazos (Panting-Kemp,

1999; Pri-Paz, 2012; Wiegand, 2016). El hidramnios idiopático es rara vez identificado durante la ecografía del segundo trimestre y es a menudo un hallazgo incidental más tarde en la gestación. La edad gestacional en la detección ecográfica por lo general se encuentra entre 32 y 35 semanas (Abele, 2012; Odibo, 2016; Wiegand, 2016). Aunque esto es un diagnóstico de exclusión, una anomalía fetal subyacente puede posteriormente volverse aparente al avanzar la gestación, particularmente si el grado de hidramnios se vuelve severo. En la ausencia de una etiología, el hidramnios idiopático es leve en aproximadamente el 80% de los casos, y la resolución se reporta en más de un tercio de los embarazos afectados (Odibo, 2016; Wiegand, 2016). Con mayor frecuencia, el hidramnios idiopático leve es un hallazgo benigno y los resultados del embarazo asociado generalmente son buenos.

■ Complicaciones

A menos que el hidramnios sea severo o se desarrolle de manera rápida, los síntomas maternos son poco frecuentes. Con hidramnios crónicos, el líquido se acumula gradualmente, y una mujer puede tolerar una distensión abdominal excesiva con poca incomodidad relativamente. El hidramnios agudo, sin embargo, tiende a desarrollarse más temprano en el embarazo. Puede causar trabajo de parto prematuro antes de las 28 semanas o en síntomas que se vuelven tan debilitantes como para necesitar una intervención.

Los síntomas pueden surgir de la presión ejercida dentro del útero sobredistendido y sobre los órganos adyacentes. Cuando la distensión es excesiva, como la que se muestra en la figura 11-2, la madre puede sufrir disnea y ortopnea a tal grado que sólo puede ser capaz de respirar cómodamente cuando está en posición vertical. El edema logra desarrollarse como consecuencia de una importante compresión del sistema venoso por el útero agrandado, y tiende a ser más pronunciado en las extremidades inferiores, vulva y pared abdominal. Rara vez, la oliguria puede resultar de la obstrucción uretral por el útero agrandado (cap. 53, p. 1037). Complicaciones maternas tales como éstas están típicamente asociadas con el hidramnios severo de una etiología subyacente.

Las complicaciones maternas asociadas con hidramnios incluyen abrupción placentaria, disfunción uterina durante el trabajo de parto, y hemorragia posparto. El desprendimiento placentario es afortunadamente infrecuente. Puede ser el resultado de la descompresión rápida de un útero sobredistendido que sigue a la rotura de la membrana fetal o a la amniorreducción terapéutica. Con el rompimiento prematuro de las membranas, ocurre en ocasiones un desprendimiento placentario días o semanas después de la amniorrexis. La disfunción uterina como consecuencia de la sobredistensión puede conducir a la atonía posparto y, a su vez, a la hemorragia posparto.

■ Resultados del embarazo

Algunos resultados más comunes con hidramnios incluyen el peso al nacer >4 000 g, parto por cesárea y, lo que es más importante, mortalidad perinatal. Los embarazos con hidramnios idiopáticos se asocian con el peso al nacer que superan los 4 000 g en casi el 25% de los casos, y la probabilidad parece ser mayor si el hidramnios es moderado o severo (Luo, 2016; Odibo, 2016; Wiegand, 2016). Una razón de esta asociación es que los fetos más grandes tienen mayor producción de orina, en virtud de su mayor volumen de distribución, y la orina fetal es el mayor contribuyente al volumen de líquido amniótico. Las tasas de parto por cesárea también son más altas en los embarazos con hidramnios idiopáticos, con tasas reportadas de 35 al 55% (Dorleijn, 2009; Khan, 2017; Odibo, 2016).

Una pregunta no resuelta es si el hidramnios sólo aumenta el riesgo de mortalidad perinatal. Algunos estudios no han encontrado aumento de las tasas de muerte fetal o neonatal con hidramnios idiopáticos, mientras que otros muestran un mayor riesgo (Khan, 2017; Pilliod, 2015; Wiegand, 2016). Usando datos de certificados de nacimiento del estado de California, Pilliod y colaboradores (2015) identificaron hidramnios en 0.4% de casos únicos, embarazos no anómalos y embarazos afectados tuvieron significativamente mayores tasas de muerte fetal a las 37 semanas, el riesgo de muerte fetal fue siete veces mayor en embarazos con hidramnios. A las 40 semanas, este riesgo fue más de diez veces mayor —66 por cada 10 000 nacimientos comparados con 6 por cada 10 000 sin hidramnios.

Los riesgos parecen agravarse cuando un crecimiento restringido del feto se identifica con hidramnios (Erez, 2005). La combinación también tiene una reconocida asociación con la trisomía 18. Cuando se identifica una causa subyacente, el grado de hidramnios ha sido asociado con la probabilidad de parto prematuro, el recién nacido en edad gestacional pretérmino y la mortalidad perinatal (Pri-Paz, 2012). Sin embargo, el hidramnios *idiopático* generalmente no se asocia con el nacimiento prematuro (Magann, 2010; Many, 1995; Panting Kemp, 1999).

■ Manejo

Como se indicó con anterioridad, el tratamiento se dirige a la causa subyacente. Ocasionalmente, el hidramnios severo puede resul-

tar en un temprano trabajo de parto o el desarrollo del compromiso respiratorio de la madre. En tales casos, puede ser necesaria una amniocentesis de gran volumen, denominada *amniorreducción*. La técnica es similar a la de amniocentesis genética, descrita en el capítulo 14 (p. 292). Una diferencia es que generalmente se hace con una aguja más grande, 18 o 20, y se usa un recipiente evacuador o una jeringuilla más grande.

Alrededor de 1 000 a 2 000 mL de líquido se retiran lentamente en 20 a 30 minutos, dependiendo de la severidad del hidramnios y la edad gestacional. El objetivo es restaurar el volumen de líquido amniótico al rango normal superior. El hidramnios lo suficientemente severo como para necesitar una amniorreducción casi invariablemente tiene una causa subyacente, y es posible que se requieran procedimientos de amniorreducción subsecuentes con frecuencia semanal o incluso bisemanal.

En una revisión de 138 embarazos únicos que requieren amniorreducción para hidramnios, se identificó una malformación GI fetal en un 20%, una anomalía cromosómica o condición genética en casi un 30% y una anomalía neurológica en un 8% (Dickinson, 2014). En sólo el 20% de los casos el hidramnios fue idiopático. El procedimiento inicial de amniorreducción en esta serie se realizó a las 31 semanas de gestación, y la edad gestacional media al momento del parto fue de 36 semanas. Las complicaciones dentro de las 48 horas a la amniorreducción incluyeron el parto en 4% y ruptura de membranas en 1%. No hubo caso de corioamnionitis, desprendimiento de la placenta o bradicardia que requirieran el parto (Dickinson, 2014).

OLIGOHIDRAMNIOS

Ésta es una cantidad anormalmente disminuida de líquido amniótico. El oligohidramnios complica aproximadamente del 1 al 2% de los embarazos (Casey, 2000; Petrozella, 2011). Cuando no se identifica una bolsa medible de líquido amniótico, puede usarse el término *anhidramnios*. A diferencia del hidramnios, que a menudo es leve y confiere un pronóstico benigno en ausencia de una etiología subyacente, el oligohidramnios siempre es motivo de preocupación, ya discutido en la página 231.

El diagnóstico ecográfico de oligohidramnios generalmente se basa en un AFI de menos de 5 cm o una bolsa de mayor contenido de líquido amniótico por debajo de 2 cm (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016). Usando el nomograma de Moore, el umbral AFI de 5 cm está por debajo del percentil 2.5 a lo largo del segundo y tercer trimestre (véase figura 11-1). Cualquiera de los criterios se considera aceptable. Sin embargo, el uso del AFI en lugar de la bolsa de mayor contenido de líquido identificará más embarazos que tengan oligohidramnios, sin evidencia de mejoría en los resultados del embarazo (Kehl, 2016; Nabhan, 2010). Cuando se evalúan embarazos múltiples para el TTTS, se utiliza una bolsa de mayor contenido de líquido por debajo de 2 cm para definir oligohidramnios (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013).

■ Etiología

Los embarazos complicados por oligohidramnios incluyen aquellos en que el volumen de líquido amniótico se ha reducido severamente desde el comienzo del segundo trimestre y aquellos en los que el volumen del líquido fue normal hasta un corto plazo o incluso a término completo. Los pronósticos dependen en gran medida de la causa subyacente y por tanto varía. Cada vez que se diagnostica oligohidramnios, se convierte en una consideración importante en el manejo clínico.

Oligohidramnios de inicio temprano

Cuando el volumen de líquido amniótico disminuye anormalmente desde el inicio del segundo trimestre, puede reflejar una anomalía fetal que imposibilita la micción normal, o puede representar una anomalía placentaria suficientemente grave para perjudicar la perfusión. En cualquier circunstancia, el pronóstico es malo. Las membranas rotas deben excluirse, y se realiza una ecografía dirigida a evaluar anomalías fetales y placentarias.

Oligohidramnios después de la mitad del embarazo

Cuando el volumen de líquido amniótico disminuye anormalmente a fines del segundo o en el tercer trimestre, a menudo se asocia con restricción del crecimiento fetal, con una anomalía placentaria, o con una complicación materna, como preeclampsia o enfermedad vascular (**cuadro 11-4**). La causa fundamental en tales casos es frecuentemente la insuficiencia uteroplacentaria, que puede impedir el desarrollo del crecimiento fetal y reducir la producción de orina fetal. La exposición a medicamentos seleccionados también se ha relacionado con el oligohidramnios como se explica posteriormente. La investigación de oligohidramnios en el tercer trimestre por lo general incluye la evaluación de las membranas rotas y la ecografía para evaluar el crecimiento fetal. Se recomiendan estudios Doppler de la arteria umbilical si se identifica restricción de crecimiento (cap. 10, p. 213). El oligohidramnios se encuentra comúnmente en *embarazos postérmino* y tardíos (cap. 43, p. 837). Magann y colegas de trabajo (1997) encontraron que el volumen de líquido amniótico disminuyó aproximadamente 8% por semana, más allá de las 40 semanas.

Anomalías congénitas

Aproximadamente a las 18 semanas, los riñones fetales son el principal contribuyente al volumen de líquido amniótico. Anomalías renales seleccionadas que conducen a la ausencia de la producción de orina fetal incluyen *agenesis renal* bilateral, *riñón displásico multi-quístico* bilateral, *agenesis renal unilateral* con riñón displásico mul-

tiquístico contralateral, y la forma infantil de la *enfermedad renal poliquística autosómica recesiva*. Las anomalías urinarias también pueden dar como resultado oligohidramnios debido a la *obstrucción de la salida de la vejiga fetal*. Ejemplos de esto son las *válvulas uretrales posteriores*, *atresia uretral* o *estenosis*, o el *síndrome de microcolon megaquístico con hipoperistalsis intestinal*. Complejas anomalías genitourinarias fetales, como la *cloaca persistente* y la *sirenomelia* de manera similar, pueden provocar una falta de líquido amniótico. Muchas de estas anomalías renales y urinarias son discutidas y representadas en el capítulo 10 (p. 208). Si no hay líquido amniótico visible más allá de mediados del segundo trimestre debido a una etiología genitourinaria, el pronóstico es extremadamente malo a menos que la terapia fetal sea una opción. Los fetos con obstrucción de la salida de la vejiga pueden ser candidatos para que se les realice un *shunt* vesicoamniótico (cap. 16, p. 325).

Medicación

El oligohidramnios se ha asociado con la exposición a medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina. Estos incluyen inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE, *angiotensin-converting-enzyme*), bloqueadores de los receptores de la angiotensina y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs, *nonsteroidal antiinflammatory drugs*). Cuando se toman en el segundo o tercer trimestre, inhibidores de la ACE y bloqueadores del receptor de angiotensina pueden crear hipotensión fetal, hipoperfusión renal e isquemia renal, con insuficiencia renal anúrica posterior (Bullo, 2012; Guron, 2000). También se han descrito hipoplasia ósea del cráneo fetal y contracturas de las extremidades (Schaefer, 2003). Los NSAID pueden estar asociados con la constricción del conducto arterioso fetal y con una menor producción de orina fetal. En recién nacidos, su uso puede provocar insuficiencia renal aguda y crónica (Fanos, 2011). Estos agentes se analizan en el capítulo 12 (p. 241).

■ Resultados del embarazo

El oligohidramnios se asocia con resultados adversos del embarazo. Casey y colegas (2000) encontraron que un AFI ≤ 5 cm, compli-

CUADRO 11-4 Resultados del embarazo en mujeres diagnosticadas con oligohidramnios entre 24 y 34 semanas de gestación

Factor	AFI ≤ 5 cm (n = 166)	AFI 8 a 24 cm (n = 28 185)	Valor p
Malformación mayor	42 (25)	634 (2)	<.001
Parto de niño muerto	8 (5)	133 (<1)	<.001
Edad gestacional al momento del parto ^a	35.1 $\pm$ 3.3	39.2 $\pm$ 2.0	<.001
Parto prematuro, espontáneo ^a	49 (42)	1 698 (6)	<.001
Parto prematuro, indicado ^a	23 (20)	405 (2)	<.001
Parto por cesárea por estado fetal no tranquilizador ^a	10 (9)	1 083 (4)	<.001
Peso al nacer percentil <10 ^a	61 (53)	3 388 (12)	<.001
percentil <3 ^a	43 (37)	1 130 (4)	<.001
Muerte neonatal ^a	1 (1)	24 (<1)	<.001 ^b

Datos expresados como núm. (%) y media $\pm$ desviación estándar.

^a Niños anómalos excluidos.

^b Esta diferencia ya no fue significativa después del ajuste para la edad gestacional en el momento del parto.

Datos de Petrozella, 2011.

có el 2% de embarazos sometidos a ecografía en el Hospital Parkland después de la semana 34 de gestación. Las tasas de malformación fetal fueron elevadas en aquellos con oligohidramnios. Incluso en su ausencia, las tasas de muerte fetal, la restricción del crecimiento, el patrón de frecuencia cardíaca no tranquilizador y el síndrome de aspiración de meconio fueron mayores que en embarazos no afectados. Petrozella y asociados (2011) informaron que un AFI ≤ 5 cm identificado entre 24 y 34 semanas se asoció con un incremento de riesgo de muerte fetal, nacimiento prematuro espontáneo o médicamente indicado, anomalías del patrón de la frecuencia cardíaca y restricción de crecimiento (véase cuadro 11-4). En un metaanálisis que comprende más de 10 000 embarazos, las mujeres con oligohidramnios tenían un riesgo dos veces mayor para parto por cesárea por sufrimiento fetal y un riesgo cinco veces mayor para una puntuación de Apgar <7 a los 5 minutos en comparación con los embarazos con un AFI normal. (Chauhan, 1999).

Como se discutió, la evidencia sugiere que si el oligohidramnios es definido como un AFI ≤ 5 cm en lugar de una bolsa de mayor contenido líquido de ≤ 2 cm, más embarazos se clasificarán como tales. Una revisión de estudios que abarcan más de 3 200 embarazos de alto y bajo riesgo compararon los resultados según la definición que fue utilizada (Nabhan, 2008). Las tasas de parto por cesárea, admisión neonatal en la unidad de cuidados intensivos, pH de la arteria umbilical <7.1 o la puntuación de Apgar <7 a los 5 minutos no fue diferente entre los grupos. Usando los criterios del AFI, sin embargo, el doble de los embarazos fue diagnosticado con oligohidramnios. En este grupo, hubo una duplicación de la tasa de inducción del parto y un aumento del 50% en la tasa de parto por cesárea por sufrimiento fetal. Kehl y colegas (2016) realizaron un ensayo prospectivo con más de 1 000 embarazos a término en los que las mujeres con oligohidramnios (definido por un AFI <5 cm o una bolsa de mayor contenido líquido de <2 cm), se asignaron al azar a la inducción del parto o conducta expectante. Significativamente más embarazos fueron diagnosticados con oligohidramnios usando el criterio AFI -10% , comparado con sólo 2% — cuando se utilizó la bolsa de mayor contenido líquido. Esto llevó a una tasa más alta de inducción del parto en el grupo AFI, pero sin diferencia en los resultados neonatales.

Hipoplasia pulmonar

Cuando la disminución del líquido amniótico se identifica por primera vez antes de la mitad del segundo trimestre, particularmente antes de las 20 a 22 semanas, la hipoplasia pulmonar es una preocupación importante. La etiología subyacente es un factor importante en el pronóstico de tales embarazos. El oligohidramnios secundario severo a una anomalía renal, generalmente tiene un pronóstico letal. Si un hematoma placentario o la abrupción crónica es lo suficientemente grave como para dar lugar a oligohidramnios, la secuencia crónica de oligohidramnios repentino (CAOS, *chronic abruption-oligohydramnios sequence*), también causa restricción del crecimiento (cap. 41, p. 768). El pronóstico para esta constelación es igualmente malo. El oligohidramnios que resulta de la rotura de la membrana en el segundo trimestre se revisa en el capítulo 42 (p. 821).

Manejo

Inicialmente, una evaluación de las anomalías y el crecimiento del feto son esenciales. En un embarazo complicado por oligohidramnios y restricción del crecimiento fetal, es importante mantener una estrecha vigilancia fetal debido a la morbilidad y mortalidad asociadas (cap. 44, p. 855). El oligohidramnios detectado antes de las 36 semanas de gestación, en presencia de una anatomía fetal normal y el crecimiento, por lo general se maneja de forma expectante

junto con un aumento de la vigilancia de la función fetal. Sin embargo, la evidencia de compromiso fetal o materno anulará las complicaciones potenciales del parto prematuro. El manejo anteparto del oligohidramnios puede incluir hidratación materna. En una revisión reciente de 16 ensayos de embarazos con oligohidramnios aparentemente aislados, la hidratación oral o intravenosa se asoció con una mejoría significativa en el AFI. Sin embargo, no estaba claro si esto se tradujo en mejores resultados del embarazo (Gizzo, 2015).

La amnioinfusión, discutida en el capítulo 24 (p. 475), puede ser usada intraparto para ayudar a resolver las desaceleraciones variables de la frecuencia cardíaca fetal. No se considera tratamiento para oligohidramnios *per se*, aunque las desaceleraciones se presumen secundarias a la compresión del cordón umbilical resultante de la falta de líquido amniótico. La amnioinfusión no es el tratamiento estándar para otras etiologías de oligohidramnios y generalmente no se recomienda.

Oligohidramnios “borderline”

El término *borderline AFI* o *borderline oligohidramnios* es un tanto polémico. Por lo general, se refiere a un AFI entre 5 y 8 cm (Magann, 2011; Petrozella, 2011). Hasta mediados del tercer trimestre, un valor AFI de 8 cm está por debajo del percentil 5 en el nomograma de Moore (véase la figura 11-1). Petrozella y colegas (2011) encontraron que los embarazos entre 24 y 34 semanas con un AFI entre 5 y 8 cm no era más probable que aquellos con un AFI superior a 8 cm que se complica con hipertensión materna, muerte fetal o muerte neonatal. Dicho esto, las tasas más altas de parto pretérmino fueron encontradas en el parto por cesárea a causa de un patrón de frecuencia cardíaca fetal no tranquilizador y por restricción de crecimiento fetal. Wood y colegas (2014) informaron de manera similar una tasa más alta de la restricción del crecimiento fetal en embarazos con AFI límite. Por tanto, los resultados de evaluación de las consecuencias del embarazo con AFI límite han sido mixtas. Magann y asociados (2011) concluyeron que esa evidencia es insuficiente para apoyar la prueba fetal o el parto en esta situación.

REFERENCIAS

- Abele H, Starz S, Hoopmann M, et al. Idiopathic polyhydramnios and postnatal abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 2012;32(4):251.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Ultrasound in pregnancy. Practice Bulletin núm. 175, December 2016.
- Biggio JR Jr, Wenstrom KD, Dubard MB, et al. Hydramnios prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1999;94:773.
- Brace RA, Wolf EJ. Normal amniotic fluid volume changes throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(2):382.
- Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, et al. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension* 2012;60:444.
- Casey BM, McIntire DD, Bloom SL, et al. Pregnancy outcomes after antepartum diagnosis of oligohydramnios at or beyond 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:909.
- Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, et al. Ultrasound evaluation of amniotic fluid. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:245.
- Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, et al. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1473.
- Chon AH, Korst LM, Llanes A, et al. Midtrimester isolated polyhydramnios in monochorionic diamniotic multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(3):303.e1.
- Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, et al. Hydramnios: anomaly prevalence and sonographic detection. *Obstet Gynecol* 2002;100(1):134.
- Dashe JS, Nathan L, McIntire DD, et al. Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(4):901.

- Dickinson JE, Tjioe YY, Jude E, *et al.* Amnioreduction in the management of polyhydramnios complicating singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:434.e.1.
- Dorleijn DM, Cohen-Overbeek TE, Groenendaal F, *et al.* Idiopathic polyhydramnios and postnatal findings. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(4):315.
- Erez O, Shoham-Vardi I, Sheiner E, *et al.* Hydramnios and small for gestational age are independent risk factors for neonatal mortality and maternal morbidity. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271(4):296.
- Fanos V, Marcialis MA, Bassareo PP, *et al.* Renal safety of Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) in the pharmacologic treatment of patentductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(S1):50.
- Frank Wolf M, Peleg D, Stahl-Rosenzweig T, *et al.* Isolated polyhydramnios in the third trimester: is a gestational diabetes evaluation of value? *Gynecol Endocrinol* 2017;33(11):849.
- Gizzo S, Noventa M, Vitagliano A, *et al.* An update on maternal hydration strategies for amniotic fluid improvement in isolated oligohydramnios and normohydramnios: evidence from a systematic review of literature and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(12):e0144334
- Golan A, Wolman I, Saller Y, *et al.* Hydramnios in singleton pregnancy: sonographic prevalence and etiology. *Gynecol Obstet Invest* 1993;35:91.
- Guron G, Friberg P. An intact renin-angiotensin system is a prerequisite for normal renal development. *J Hypertens* 2000;18(2):123.
- Hernandez JS, Twickler DM, McIntire DM, *et al.* Hydramnios in twin gestations. *Obstet Gynecol* 2012;120(4):759.
- Hill LM, Sohaey R, Nyberg DA, *et al.* Abnormalities of amniotic fluid. In Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, *et al.* (eds.). *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003
- Hinh ND, Ladinsky JL. Amniotic fluid index measurements in normal pregnancy after 28 gestational weeks. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91:132.
- Kehl S, Schelkle A, Thomas A, *et al.* Single deepest vertical pocket or amniotic fluid index as evaluation test for predicting adverse pregnancy outcome (SAFE trial): a multicenter open-label, randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:674.
- Khan S, Donnelly J. Outcome of pregnancy in women diagnosed with idiopathic polyhydramnios. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017;57(1):57.
- Lazebnik N, Many A. The severity of polyhydramnios, estimated fetal weight and preterm delivery are independent risk factors for the presence of congenital anomalies. *Gynecol Obstet Invest* 1999;48:28.
- Luo QQ, Zou L, Gao H, *et al.* Idiopathic polyhydramnios at term and pregnancy outcomes: a multicenter observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(14):1755.
- Machado MR, Cecatti JG, Krupa F, *et al.* Curve of amniotic fluid index measurements in low risk pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:37.
- Magann EF, Bass JD, Chauhan SP, *et al.* Amniotic fluid volume in normal singleton pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997;90(4):524.
- Magann EF, Chauhan CP, Hitt WC, *et al.* Borderline or marginal amniotic fluid index and peripartum outcomes: a review of the literature. *J Ultrasound Med* 2011;30(4):523.
- Magann EF, Doherty D, Lutegendorf MA, *et al.* Peripartum outcomes of highrisk pregnancies complicated by oligo- and polyhydramnios: a prospective longitudinal study. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36(2):268.
- Mann SE, Nijland MJ, Ross MG, *et al.* Mathematic modeling of human amniotic fluid dynamics. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(4):937.
- Many A, Hill LM, Lazebnik N, *et al.* The association between polyhydramnios and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1995;86(3):389.
- Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, *et al.* Maternal and fetal factors related to abnormal amniotic fluid. *J Perinatol* 1999;19:514.
- Modena AB, Fieni S. Amniotic fluid dynamics. *Acta Bio Medica Ateneo Parmense* 2004;75(Suppl 1):11.
- Moore TR. Amniotic fluid dynamics reflect fetal and maternal health and disease. *Obstet Gynecol* 2010;116(3):759.
- Moore TR, Cayle JE. The amniotic fluid index in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(5):1168.
- Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD006953.
- Odibo IN, Newville TM, Ounpraseuth ST, *et al.* Idiopathic polyhydramnios: persistence across gestation and impact on pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;199:175.
- Panting-Kemp A, Nguyen T, Chang E, *et al.* Idiopathic polyhydramnios and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(5):1079.
- Petrozella LN, Dashe JS, McIntire DD, *et al.* Clinical significance of borderline amniotic fluid index and oligohydramnios in preterm pregnancy. *ObstetGynecol* 2011;117(2 pt 1):338.
- Phelan JP, Smith CV, Broussard P, *et al.* Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation. *J Reprod Med* 1987;32:540.
- Pilliod RA, Page JM, Burwick RM, *et al.* The risk of fetal death in nonanomalous pregnancies affected by polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:410.e.1.
- Pri-Paz S, Khalek N, Fuchs KM, *et al.* Maximal amniotic fluid index as a prognostic factor in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39(6):648.
- Reddy UM, Abuhamad AZ, Levin D, *et al.* Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging Workshop. *Obstet Gynecol* 2014;123(5):1070.
- Rutherford SE, Smith CV, Phelan JP, *et al.* Four-quadrant assessment of amniotic fluid volume. Interobserver and intraobserver variation. *J Reprod Med* 1987;32(8):587.
- Schaefer C. Angiotensin II-receptor-antagonists: further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67(8):591.
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1):3.
- Spellacy WN, Buhi WC, Bradley B, *et al.* Maternal, fetal, amniotic fluid levels of glucose, insulin, and growth hormone. *Obstet Gynecol* 1973;41:323.
- Weiss PA, Hofmann H, Winter R, *et al.* Amniotic fluid glucose values in normal and abnormal pregnancies. *Obstet Gynecol* 1985;65:333.
- Wiegand SL, Beamon CJ, Chescheir NC, *et al.* Idiopathic polyhydramnios:severity and perinatal morbidity. *Am J Perinatol* 2016;33(7):658.
- Wood SL, Newton JM, Wang L, *et al.* Borderline amniotic fluid index and its relation to fetal intolerance of labor: a 2-center retrospective cohort study. *J Ultrasound Med* 2014;33(4):705.

CAPÍTULO 12

Teratología, agentes fetotóxicos y teratógenos

TERATOLOGÍA 235

CONSEJERÍA PARA EXPOSICIÓN DE MEDICAMENTOS 238

TERATÓGENOS CONOCIDOS Y SOSPECHOSOS 239

Todas las enfermedades infecciosas tienen una tendencia a provocar la muerte del niño y su posterior expulsión del útero. El resultado fatal se debe por lo general a la transmisión de toxinas, y en ocasiones a los microorganismos específicos de la madre al niño. El envenenamiento con fósforo, plomo, gas de iluminación y otras sustancias puede conducir a resultados similares.

—J. Whitridge Williams (1903)

Además de referirse a las deformidades fetales que podrían impedir el parto vaginal, poco se escribe en la primera edición de este libro sobre los teratógenos y las malformaciones fetales. Esto a pesar del hecho de que los defectos de nacimiento son comunes y de 2 a 3% de todos los recién nacidos tienen una anomalía congénita importante detectable al nacer (Cragan, 2009; Dolk, 2010). Sin dudas, hay medicamentos que representan un riesgo significativo para el embrión o el feto en desarrollo (cuadro 12-1). Sin embargo, 80% de los defectos congénitos no tienen una etiología obvia y aquellos con una causa identificada, casi 95% de los casos, tienen orígenes cromosómicos o genéticos (Feldkamp, 2017). La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration) (2005) estima que menos del 1% de todos los defectos de nacimiento son causados por medicamentos. Su pequeña contribución notablemente a las anomalías congénitas se muestra en la figura 12-1.

Dicho esto, una gran preocupación se refiere al uso de medicamentos en el embarazo. Esto se debe a que a tantas mujeres emba-

razadas se les recetan medicamentos y porque a menudo faltan datos de seguridad. Los investigadores del Estudio Nacional de Prevención de Defectos de Nacimiento encontraron que las mujeres toman un promedio de dos a tres medicamentos por embarazo y que 70% usan medicamentos en el primer trimestre (Mitchell, 2011). Y, en una revisión de medicamentos aprobada por la FDA entre 2000 y 2010, el consejo asesor del Sistema de Información

CUADRO 12-1 Agentes fetotóxicos y teratógenos seleccionado

Ácido valproico	Lamotrigina
Acitretina	Leflunomida
Alcohol	Lenalidomida
Ambrisentán	Litio
Andrógenos	Macitentan
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Mercurio
Bexaroteno	Metimazol
Bloqueadores del receptor de angiotensina	Metotrexato
Bosentán	Micofenolato
Carbamazepina	Misoprostol
Ciclofosfamida	Paroxetina
Cloranfenicol	Plomo
Cocaína	Ribavirina
Corticosteroides	Tabaco
Danazol	Talidomida
Dietilestilbestrol (DES, Diethylstilbestrol)	Tamoxifeno
Efavirenz	Tetraciclina
Fenitoína	Tolueno
Fenobarbital	Topiramato
Fluconazol	Trastuzumab
Isotretinoína	Tretinoína
	Warfarina
	Yodo radiactivo

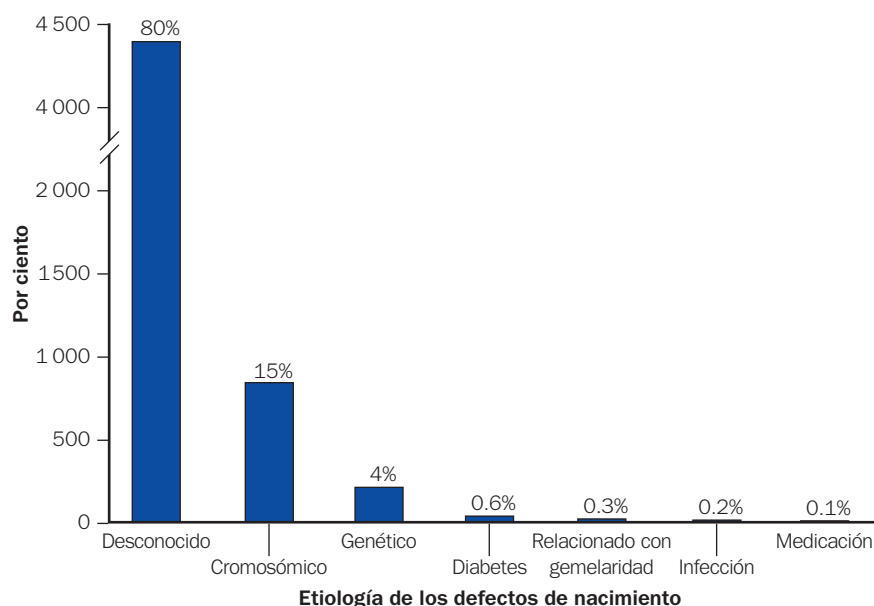


FIGURA 12-1 Etiología de defectos de nacimiento. Causas conocidas y desconocidas de 5 504 defectos congénitos a partir de una revisión poblacional de 270 878 nacimientos.

Teratógena (TERIS, *Teratogen Information System*) consideró el riesgo de embarazo “indeterminado” por más del 95% de estos fármacos (Adam, 2011).

TERATOLOGÍA

El estudio de los defectos de nacimiento y su etiología se denomina teratología, derivada de la palabra griega *teratos* que signi-

fica monstruo. Un *teratógeno* puede definirse como cualquier agente que actúa durante el desarrollo embrionario o fetal para producir una alteración permanente de la forma o función. Por tanto, un teratógeno puede ser un medicamento u otra sustancia química, un factor físico o ambiental como calor o radiación, un metabolito materno como en la diabetes o fenilketonuria, o una infección como el citomegalovirus. Incluso la obesidad se considera un teratógeno (Stothard, 2009; Waller, 2007).

Estrictamente definido, un teratógeno causa sólo anomalías estructurales. Un *hadógeno*—derivado del dios Hades— es un agente que interfiere con la maduración y la función del órgano y un *trofógeno* altera el crecimiento. Las sustancias en los dos últimos grupos por lo general afectan el desarrollo en el periodo fetal o después del nacimiento, cuando a menudo es más difícil documentar las exposiciones. En la mayoría de las circunstancias, el término teratógeno se usa para referirse a los tres tipos de agentes.

■ Criterios para determinar la teratogenicidad

Las pautas que se muestran en el [cuadro 12-2](#) fueron propuestas por Shepard (1994) como un marco de discusión y han demostrado ser útiles durante más de 25 años. Aunque no se requiere que cada criterio individual establezca teratogenicidad, se deben considerar los siguientes principios (Shepard, 2002a):

- El defecto ha sido completamente caracterizado. Este fue preferiblemente hecho por un genetista o dismorfólogo porque varios factores genéticos y ambientales pueden producir anomalías similares. Es más fácil demostrar la causa cuando una exposición rara produce un defecto raro, cuando se han identificado al menos tres casos con la misma exposición y cuando el defecto es grave.
- El agente debe atravesar la placenta. Aunque casi todos los medicamentos atraviesan la placenta, el transporte debe ser de cantidad suficiente para influir de manera directa en el desarrollo embrionario o fetal o para alterar el metabolismo materno o placentario para ejercer un efecto indirecto. La transferencia placentaria depende del metabolismo materno; de las características específicas del medicamento, como la unión y almacenamiento de proteínas, tamaño molecular, carga eléctrica y solubilidad del lípido, y en el metabolismo placentario, como por el sistema de la enzima citocromo P₄₅₀. Al inicio del embarazo, la placenta tiene además una membrana relativamente gruesa que retarda la difusión.
- La exposición debe ocurrir durante un periodo crítico de desarrollo.
 - El *periodo de preimplantación* son las 2 semanas entre la fecundación e implantación y se conoce como el periodo “todo o nada”. El cigoto se encuentra en proceso de división y una agresión que dañe a un número considerable de células casi siempre provoca la muerte del embrión. Sin embargo, si sólo se dañan unas pocas células, es posible que haya una compensación y se permita un desarrollo normal (Clayton-Smith, 1996). De los datos de animales, las agresiones que causan un descenso apreciable en el número de células de la masa celular interna, pueden producir una disminución de la longitud corporal o tamaño en dependencia de la dosis (Iahnaccone, 1987).

CUADRO 12-2 Criterios para determinar la teratogenicidad

Criterios esenciales:

1. Delineación cuidadosa de casos clínicos, particularmente si hay un defecto o síndrome específico
2. Prueba de que la exposición ocurrió en un momento crítico durante el desarrollo (véase figura 12-2)
3. Hallazgos constantes de al menos dos estudios epidemiológicos con:
 - a. exclusión de sesgo,
 - b. ajuste para variables de confusión,
 - c. adecuado tamaño de muestra (potencia),
 - d. detección prospectiva si es posible, y
 - e. riesgo relativo (RR, *relative risk*) de 3.0 o mayor, algunos recomiendan RR de 6.0 o mayor

◦ Para una exposición ambiental rara asociada con un defecto raro, al menos tres casos informados. Esto es más fácil si el defecto es severo

Criterios auxiliares:

4. La asociación es biológicamente plausible
5. La teratogenicidad en animales de experimentación es importante pero no esencial
6. El agente actúa de forma inalterada en un modelo experimental

Datos de Shepard 1994, 2002a.

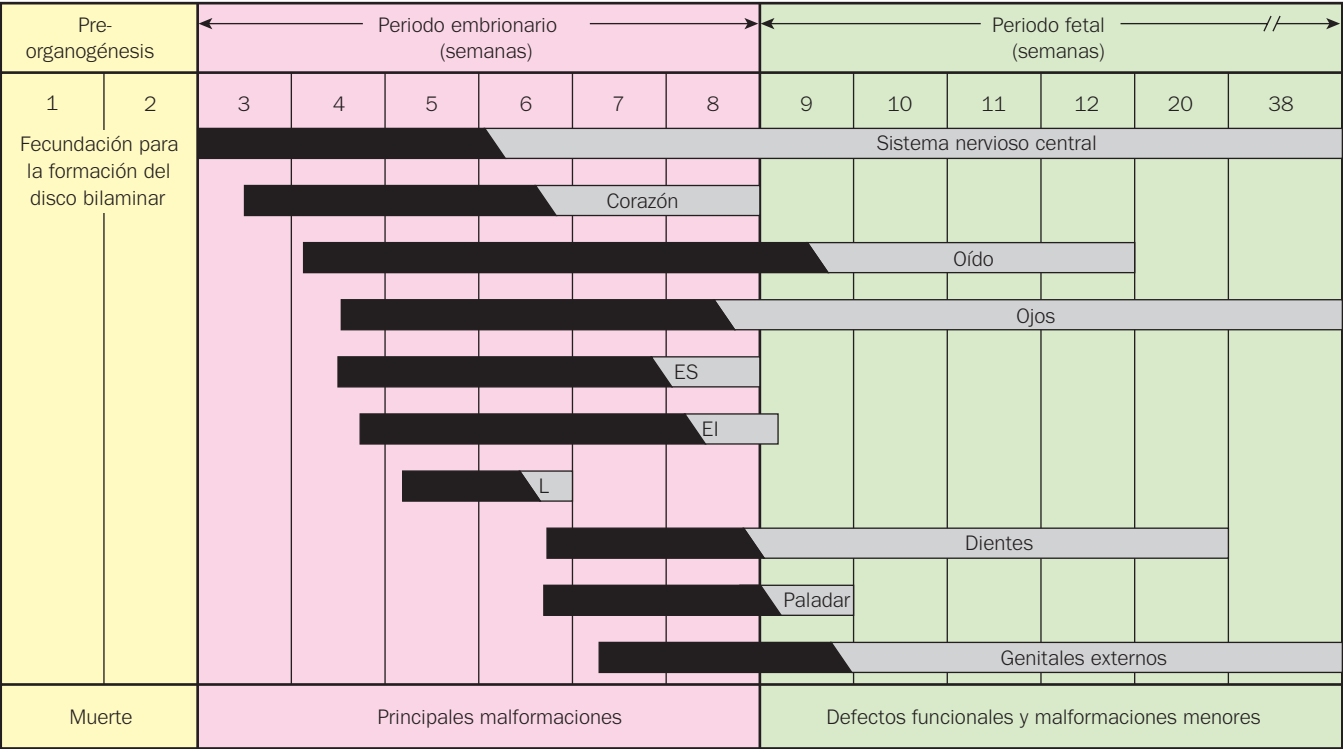


FIGURA 12-2 Momento de la organogénesis durante el periodo embrionario. ES, extremidad superior; EI, extremidad inferior; L, labio. (Reproducida con permiso de Salder TW: *Langman's Medical Embryology*. 6a. ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990.)

- El *periodo embrionario* se extiende desde la segunda hasta la octava semana posterior a la fecundación. Abarca la organogénesis y, por tanto, es el periodo más crucial con respecto a las malformaciones estructurales. Los periodos críticos de desarrollo para cada sistema orgánico se ilustran en la **figura 12-2**.
- El *periodo fetal* que es más allá de las 8 semanas después de la fecundación, se caracteriza por maduración continuada y desarrollo funcional. Durante este tiempo, ciertos órganos siguen siendo vulnerables.
- Es posible una asociación biológicamente tolerable. Debido a que los defectos de nacimiento y la exposición a medicamentos son comunes, pueden estar relacionados de forma temporal pero no causal.
- Los hallazgos epidemiológicos deben ser consistentes. Porque la evaluación inicial de la exposición de teratógenos a menudo es retrospectiva, puede verse obstaculizada por el sesgo de memoria, la información inadecuada y la evaluación incompleta de la población expuesta. Los posibles factores de confusión incluyen dosis variables, terapia farmacológica concomitante y enfermedad(es) materna(s) comórbida(s). Las variables familiares y ambientales también pueden influir en el desarrollo de defectos de nacimiento. Por tanto, un criterio importante para la teratogenicidad es que dos o más estudios epidemiológicos de alta calidad informan hallazgos similares. Finalmente, un riesgo relativo de 3.0 o mayor se considera por lo general necesario para respaldar la hipótesis, mientras que un riesgo menor se interpreta con precaución (Khoury, 1992).
- El teratógeno sospechoso causa un defecto en estudios de animales. Este criterio no es obligatorio. De hecho, la Sociedad de Teratología (2005) afirma que el establecimiento de las causas en el litigio relacionado con la teratología requiere datos humanos.

La falta de emplear estos principios y criterios ha contribuido a conclusiones erróneas con respecto a la seguridad de algunos medicamentos ampliamente utilizados. Un ejemplo de ello es el fiasco

medicolegal en torno a la bendequina. Este antiemético era una combinación de doxilamina y piridoxina, con o sin diciclomina era seguro y eficaz para las náuseas y los vómitos al inicio del embarazo. Más de 30 millones de mujeres utilizaron este medicamento en todo el mundo, y la tasa de anomalías congénitas del 3% entre los fetos expuestos no fue diferente de la tasa en torno a la cual se iniciaron los hechos (McKeigue, 1994). A pesar de la considerable evidencia de que esta combinación de un antihistamínico y una vitamina B no es teratogénica, la bendequina fue objeto de numerosas demandas, y la carga financiera de su defensa obligó a su retirada del mercado. Como consecuencia, fueron duplicadas las hospitalizaciones por hiperemesis (Koren, 1998). Irónicamente, la combinación de doxilamina y piridoxina se volvió a comercializar posteriormente bajo la marca Diclegis y fue aprobada por la FDA en 2013.

■ Estudios en mujeres embarazadas

El estudio de la seguridad de los medicamentos —o teratogenicidad— en mujeres embarazadas está plagado de complicaciones. En primer lugar, los estudios en animales se consideran necesarios pero insuficientes. Por ejemplo, la talidomida es inofensiva en varias especies de animales, pero dio lugar a la focomelia en miles de niños nacidos en Europa a finales de la década de 1950 y principios de la de 1960. En segundo lugar, los medicamentos rara vez son aprobados por la FDA para una indicación relacionada con el embarazo. En cambio, las mujeres embarazadas se consideran una población especial y en resumen se excluyen de los ensayos de medicamentos. Por último, la fisiología del embarazo afecta la concentración del fármaco y, por consiguiente, la exposición embrionaria. Éstos incluyen cambios en el volumen de distribución, gasto cardíaco, absorción gastrointestinal, metabolismo hepático y eliminación renal. En ausencia de ensayos de investigación, el asesoramiento se basa en informes de casos o series, estudios de control de casos, estudios de cohortes y datos de registro de embarazos.

■ Informes de casos y series

Muchos, si no la mayoría, de los teratógenos más importantes fueron descritos primero por médicos que observaron un defecto raro que ocurre después de una exposición poco común. Esto se ha denominado el “modelo clínico astuto” (Carey, 2009). El síndrome de rubeola congénita fue identificado de esta manera por Gregg (1941), un oftalmólogo australiano cuyas observaciones desafiaron la opinión de que el ambiente uterino era impermeable a los agentes nocivos. Otros teratógenos identificados a través de series de casos incluyen talidomida y alcohol (Jones, 1973; Lenz, 1962). Shepard (2002a) recomendó que el establecimiento de la teratogenicidad de esta manera requiere una exposición comprobada en un momento crítico del desarrollo y probablemente al menos tres de estos casos, cada uno delineado con cuidado. Desafortunadamente, es menos probable que se identifiquen los teratógenos si la exposición es poco común, si los defectos son relativamente inespecíficos, o si se desarrollan anomalías en sólo una pequeña proporción de fetos expuestos. Una gran limitación de las series de casos es la falta de un grupo de control.

■ Estudios de casos de control

Estos estudios comienzan con grupos de bebés afectados (casos) y controles no afectados y están estructurados para permitir la evaluación retrospectiva de la exposición prenatal a sustancias particulares. Los estudios de casos de control son una forma eficiente de estudiar los resultados raros (Alwan, 2015). Éstos permiten a los investigadores evaluar asociaciones y generar hipótesis útiles. Sin embargo, los estudios de casos y controles tienen un potencial inherente para el *sesgo de memoria*. Concretamente, los padres de un bebé afectado a menudo son más propensos a recordar la exposición que aquellos cuyos hijos no están enfermos. Confundir por indicación es otra preocupación, es decir, la indicación del medicamento puede ser la causa del defecto de nacimiento. Y lo que es más importante, los registros de defectos de nacimiento tienen poder estadístico para detectar pequeñas diferencias que pueden no ser clínicamente significativas. Grimes y Schulz (2012) han advertido que a menos que los índices de probabilidades en los estudios de casos y controles estén por encima de tres o cuatro veces, las asociaciones observadas pueden no ser correctas.

El estudio nacional de prevención de defectos de nacimiento

Un excelente ejemplo de un estudio de casos y controles basado en la población es el Estudio Nacional de Prevención de Defectos de Nacimiento (NBDPS, *National Birth Defects Prevention Study*). Financiado por el Congreso y coordinado por el Centro Nacional de Defectos de Nacimiento y Discapacidades del Desarrollo, el NBDPS se llevó a cabo entre 1997 y 2013 en diez estados con programas activos de vigilancia de defectos de nacimiento. Los genetistas clínicos revisaron cada caso potencial, y se realizaron entrevistas estandarizadas por teléfono con madres cuyos embarazos se vieron afectados o no para obtener información sobre la exposición a medicamentos y los factores de riesgo (Mitchell, 2011; Reefhuis, 2015). Se incluyeron los nacidos vivos, los nacidos muertos y los embarazos terminados que totalizaron alrededor de 32 000 casos y casi 12 000 controles.

El NBDPS ha producido más de 200 manuscritos científicos. Identificó novedosas, aunque a menudo pequeñas asociaciones, entre los defectos de nacimiento individuales y las siguientes clases de medicamentos: antibióticos, antidepresivos, antieméticos, antihipertensivos, medicamentos para el asma, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos ((NSAID, *nonsteroidal antiinflammatory*

drugs) y opiáceos (Ailes, 2016; Broussard, 2011; Fisher, 2017; Hernandez, 2012; Lin, 2012; Munsie, 2011). El NBDPS también encontró asociaciones entre los defectos de nacimiento y exposiciones como el humo de segunda mano, los pesticidas y el óxido de nitrógeno que es un marcador de la contaminación del aire relacionado con el tráfico (Hoyt, 2016; Rocheleau, 2015; Stingone, 2017).

El NBDPS sí tenía limitaciones relacionadas con el diseño del estudio. En primer lugar, las entrevistas se realizaron de 6 semanas a 2 años después del parto, lo que aumentó la probabilidad de sesgo de memoria. Por ejemplo, 25% de las mujeres no podía recordar qué antibiótico habían tomado (Ailes, 2016). Otra debilidad fue que sólo dos tercios de las mujeres aceptaron participar y hubo diferencias en la etnia y el estado socioeconómico entre los casos y los controles. Estos factores potencialmente condujeron al sesgo de selección (Reefhuis, 2015). Además, los registros médicos no se revisaron para verificar la dosis y esto impidió la evaluación de las relaciones dosis-respuesta. Y una limitación importante fue que debido a que el NBDPS incluía sólo un pequeño número de casos de cada defecto del nacimiento y fueron analizados para múltiples exposiciones maternas, no fue posible ajustar para comparaciones múltiples. Como resultado, algunas de las asociaciones observadas probablemente se debieron al azar (Alwan, 2015). Por ejemplo, el estudio de antibióticos y defectos congénitos incluyó 43 comparaciones e identificó cuatro asociaciones significativas, pero el azar por sí solo predijo que se identificarían dos asociaciones (Ailes, 2016). Por último, el bajo riesgo absoluto de una anomalía complica el asesoramiento y el control prenatal. En muchos casos, el riesgo identificado por el NBDPS fue tan bajo como 1 caso por 1 000 embarazos expuestos.

■ Estudios de cohorte

Estos estudios comienzan con cohortes de mujeres embarazadas que están expuestas o no a un medicamento en particular. El porcentaje de bebés o niños afectados con defectos de nacimiento se examina en cada cohorte. Debido a que los defectos de nacimiento individuales son poco frecuentes, los estudios de cohortes requieren una muestra tamaño *muy* grande. Los conjuntos de datos de Medicaid y las bases de datos de reclamos de seguros privados se usan comúnmente para estudios de cohortes de teratogenicidad en Estados Unidos (Ehrenstein, 2010). La incapacidad de ajustar las variables de confusión, como la indicación para la que se necesitó la medicación, puede ser una limitación importante del diseño de este estudio.

■ Registros de embarazo

Los agentes potencialmente peligrosos pueden ser monitorizados por médicos que inscriben prospectivamente embarazos expuestos en un registro. La FDA (2017b) mantiene una lista activa en su página web titulada Registros de embarazo. A partir de 2017, esto incluyó registros de 100 medicamentos individuales y grupos de medicamentos utilizados para tratar el asma, las enfermedades autoinmunes, el cáncer, la epilepsia, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el rechazo de trasplantes. Similar a la serie de casos, los registros de exposición se ven obstaculizados por la falta de un grupo de control. La prevalencia de una anomalía identificada a través de un registro requiere el conocimiento de la prevalencia inicial de esa anomalía en la población. Los investigadores suelen utilizar un registro de defectos de nacimiento para evaluar la prevalencia de la población. Un ejemplo es el Programa Metropolitano de Defectos Congénitos de Atlanta que es un programa de vigilancia activa establecido en 1967 para fetos y bebés con defectos de nacimiento.

CONSEJERÍA PARA EXPOSICIÓN DE MEDICAMENTOS

Las preguntas con respecto a la medicación y el uso de drogas ilícitas deben ser parte de la rutina en la atención preconcepcional y prenatal. La desinformación es común. Las personas tienden a subestimar el riesgo de antecedentes de defectos de nacimiento en la población general y exageran los riesgos potenciales asociados con la exposición a los medicamentos. En un reciente estudio poblacional de más de 270 000 nacimientos de Utah que incluyó 5 500 fetos y bebés con defectos congénitos mayores, sólo 4 casos se atribuyeron a la exposición a medicamentos (véase figura 12-1) (Feldkamp, 2017). Sin embargo, Koren y colegas (1989) informaron que la cuarta parte de las mujeres expuestas a fármacos no terapéuticos pensaban que tenían un riesgo del 25% de anomalías fetales. La desinformación puede ser amplificada por informes inexactos en la prensa no especializada. El asesoramiento bien informado puede calmar la ansiedad considerable e incluso evitar la interrupción del embarazo.

Varias fuentes están disponibles para ayudar a los proveedores con información de riesgos precisa y actualizada. PubMed es una herramienta gratuita del Centro Nacional de Información Biomédica que ayuda a la búsqueda rápida de investigaciones publicadas. Las bases de datos en línea, como Reprotox, TERIS y el catálogo en línea de agentes teratogénicos de Shepard, ofrecen análisis de riesgos de medicación. Ellos resumen estudios en humanos y en animales sobre teratogenicidad y fetotoxicidad, abordan la calidad de la evidencia disponible y proporcionan una magnitud de riesgo. Lactmed, una base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina, se ocupa específicamente del uso de medicamentos por parte de las mujeres que lactan. Sus excesos en medicamentos específicos describen los niveles en la leche materna y los posibles efectos en el bebé. Al final, con los cambios recientes en los requisitos de etiquetado de la FDA que se discuten a continuación, la información de prescripción del fabricante se ha vuelto cada vez más útil.

La Administración de Alimentos y Medicamentos: letras y etiquetas

En 1979, la FDA desarrolló un sistema de clasificación por letras en un esfuerzo por proporcionar una guía terapéutica para la pres-

cripción de medicamentos en el embarazo. Cinco categorías —A, B, C, D y X— fueron destinadas para resumir evidencia disponible de estudios humanos o animales de riesgo embrionario-fetal. Estas letras también representan los beneficios de la medicación dada, en equilibrio con sus riesgos potenciales. El sistema que se muestra en el cuadro 12-3 estaba destinado a simplificar los datos de riesgo-beneficio.

Lamentablemente, la información sobre el riesgo de medicación a menudo fue incompleta y condujo a una dependencia excesiva en la definición de la categoría de la letra sola. Sin embargo, una calificación de letra más alta no necesariamente significa un mayor riesgo, y los medicamentos en la misma categoría a menudo tenían riesgos muy diferentes. Muy pocos medicamentos, menos del 1%, habían demostrado seguridad en el embarazo humano (categoría A), y la mayoría no tenía datos de seguridad en estudios humanos o en animales (categoría C). Otra dificultad fue que el sistema de clasificación no abordaba la exposición inadvertida, una razón común para el asesoramiento. En última instancia, es responsabilidad del médico interpretar la información de la categoría de la letra en el contexto de la dosis y la vía de la medicación, el momento de la exposición durante el embarazo, otros medicamentos utilizados y la(s) afección(es) médica(s) subyacente(s).

Para abordar estas deficiencias, se crearon nuevos requisitos de etiquetado que entraron en vigencia en 2015. Las actualizaciones de medicamentos más antiguos se implementarán de manera gradual (Food and Drugs Administration, 2014). Con los nuevos requisitos, las categorías de letras de la FDA se han eliminado (o se eliminarán) de todas las etiquetas de los medicamentos y productos biológicos prescritos. El formato para proporcionar información incluye un resumen de riesgos, consideraciones clínicas y datos disponibles. La subsección de embarazo tiene información de registro, si está disponible, así como información del trabajo de parto y parto. Para cada medicamento, se incluye una subsección de lactancia, anteriormente llamada “madres lactantes”. También hay una sección para abordar los riesgos potenciales en mujeres y hombres con potencial reproductivo.

Presentación de información de riesgo

Además de los posibles riesgos embrionarios y fetales por la exposición a un fármaco, el asesoramiento debe analizar los riesgos y/o

CUADRO 12-3 Categorías de letras de la Administración de Alimentos y Medicamentos para medicamentos y drogas (1979-2015)^a

Categoría A:	Los estudios en mujeres embarazadas no han mostrado un mayor riesgo de anomalías fetales si se administran durante el primer (segundo, tercer o todos) trimestre(s) del embarazo y la posibilidad de daño fetal parece remota.
Categoría B:	Se han realizado estudios de reproducción animal y no han revelado evidencia de alteración de la fecundidad o daño al feto.
	o
	Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso, pero los estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no han demostrado un riesgo para el feto durante el primer trimestre del embarazo y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.
Categoría C:	Los estudios de reproducción animal han demostrado que este medicamento es teratogénico (o embriocida, o tiene otros efectos adversos) y no hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas.
	o
	No hay estudios de reproducción animal ni estudios adecuados y bien controlados en humanos.
Categoría D:	Este medicamento puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si este medicamento se usa durante el embarazo o si una mujer queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe informar sobre el peligro potencial para el feto.
Categoría X:	Este medicamento está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Puede causar daño fetal.

^a Medicaciones aprobadas después de junio de 2015 no se les asigna una categoría de letra, mientras que los medicamentos más antiguos tendrán categorías de letras eliminadas después de esta fecha.

implicaciones genéticas de la condición subyacente por la que se administra el medicamento. También se describen los riesgos asociados con el tratamiento de la condición. Incluso la forma en que se presenta la información afecta la percepción. Por ejemplo, las mujeres que reciben alguna información negativa —tal como, 2% de probabilidades de que nazca un bebé malformado— tienen más probabilidades de percibir un riesgo exagerado que las mujeres que reciben información positiva, como 98% de posibilidades de lograr un bebé no afectado (Jasper, 2001). En lugar de citar un índice de probabilidad más alto, puede ser útil proporcionar el *riesgo absoluto* para un defecto particular o el *riesgo atribuible* que es la diferencia entre la prevalencia en individuos expuestos y no expuestos (Conover, 2011). La asociación entre los corticosteroides orales y el labio leporino suena mucho más cuando se presenta como un aumento triplicado o de 200% en el riesgo que cuando se describe como un aumento de 1 por 1 000 a 3 por 1 000 o como una probabilidad de 99.7% de desarrollo sin fisuras después de la exposición.

Con algunas excepciones notables, las drogas y medicamentos recetados con mayor frecuencia se pueden usar con relativa seguridad durante el embarazo. Muchas drogas discutidas en este capítulo son *teratógenos de bajo riesgo* que son medicamentos que producen defectos en menos de 10 por cada 1 000 exposiciones maternas (Shepard, 2002a). Debido a que los riesgos conferidos por teratógenos de bajo riesgo son muy similares a la tasa de fondo de la población de anomalías fetales, pueden no ser un factor importante para decidir si suspender el tratamiento de una afección importante (Shepard, 2002b). *Recuerde que todas las mujeres tienen una probabilidad aproximada del 3% de tener un recién nacido con un defecto de nacimiento.* Aunque la exposición a un teratógeno confirmado puede elevar este riesgo, la magnitud del aumento suele ser de sólo 1 o 2% o como máximo, se duplica o triplica. El concepto de riesgo *versus* beneficio es a menudo central para el asesoramiento. Algunas enfermedades no tratadas representan una amenaza más grave para la madre y el feto que los riesgos de exposición a medicamentos.

TERATÓGENOS CONOCIDOS Y SOSPECHOSOS

Considerando los miles de compuestos disponibles, relativamente pocos medicamentos y otras sustancias se consideran teratógenos humanos. Los ejemplos más comunes se enumeran en el cuadro 12-1. Con pocas excepciones, en cada situación clínica que potencialmente requiera terapia con un teratógeno conocido, las drogas alternativas pueden ser administradas con seguridad relativa. Realizando limitaciones en la evidencia disponible, se debe recomendar a las mujeres embarazadas tomar cualquier medicamento sólo cuando sea claramente necesario. En general, la ecografía dirigida está indicada si ha habido exposición a cualquier teratógeno importante durante el periodo embrionario.

Alcohol

El etanol es un teratógeno potente y prevalente. Se considera la principal causa de discapacidades del desarrollo prevenibles en todo el mundo (Hoyme, 2016). En Estados Unidos, el 8% de las mujeres embarazadas informan que beben alcohol y entre el 1 y el 2% admiten tomar en exceso (Centers for Disease Control and Prevention, 2012).

Los efectos fetales de abuso del alcohol han sido reconocidos desde el siglo XVIII. Lemoine (1968) y Jones (1973) y sus colegas se les atribuye la descripción del espectro de defectos fetales relacionados con alcohol conocidos como *síndrome de alcoholismo fetal*

(cuadro 12-4). Por cada niño con el síndrome, muchos más nacen con déficits neuroconductuales por exposición al alcohol (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). *El trastorno del espectro alcohólico fetal* es un término general que incluye cinco condiciones atribuidas al daño prenatal por alcohol: 1) síndrome de alcoholismo fetal, 2) síndrome de alcoholismo fetal parcial, 3) defectos congénitos relacionados con el alcohol, 4) trastorno del neurodesarrollo relacionado con el alcohol y 5) trastorno neuroconductual asociado con la exposición prenatal al alcohol (Williams, 2015). Se estima que la prevalencia de nacimiento del síndrome de alcoholismo fetal es de hasta el 1% en Estados Unidos (Centers for Disease Control, 2012; Guerri, 2009). Sin embargo, estudios de escolares han identificado un trastorno del espectro alcohólico fetal en 2 a 5% (mayo de 2009, 2014).

CUADRO 12-4 Criterios para la exposición prenatal al alcohol, el síndrome alcohólico fetal y los defectos congénitos relacionados con el alcohol

Exposición registrada al alcohol prenatal: se requieren uno o más

1. ≥ 6 bebidas por semana durante ≥ 2 semanas
2. ≥ 3 bebidas por ocasión durante ≥ 2 ocasiones
3. Riesgo identificado con un cuestionario de selección validado
4. Pruebas de laboratorio que indican intoxicación alcohólica o biomarcador positivo de exposición al alcohol
5. Documentación de un problema legal o social relacionado con el alcohol

Criterios diagnósticos del síndrome alcohólico fetal: se requiere todo

1. Características faciales dismórficas (≥ 2 requerido)
 - a. Pequeñas fisuras palpebrales
 - b. Borde bermellón fino del labio superior
 - c. Surco nasolabial liso
2. Deterioro del crecimiento prenatal y/o posnatal, ≤ 10 o percentil
3. Crecimiento cerebral anormal, morfogénesis o fisiología (se requiere ≥ 1)
 - a. Circunferencia cefálica ≤ 10 o percentil
 - b. Anomalías estructurales del cerebro
 - c. Convulsiones recurrentes sin fiebres
4. Insuficiencia neuroconductual (definida como >1.5 SD por debajo de la media)
 - a. Niño <3 años: retraso en el desarrollo
 - b. Niño ≥ 3 años: deterioro cognitivo global o déficit cognitivo en al menos un ámbito neuroconductual o déficit conductual en al menos un ámbito

Defectos de nacimiento relacionados con el alcohol

Cardíaco: defecto del tabique auricular o ventricular, grandes vasos aberrantes, defectos cardíacos troncoconales
 Esquelético: sinostosis cubitorradial, defectos de segmentación vertebral, contracturas articulares, escoliosis
 Renal: riñones aplásicos o hipoplásicos, riñones displásicos, riñón en herradura, duplicación ureteral
 Ojos: estrabismo, ptosis, anomalías vasculares retinianas, hipoplasia del nervio óptico
 Oídos: pérdida de audición conductiva o neurosensorial

Datos de Hoyme, 2016.

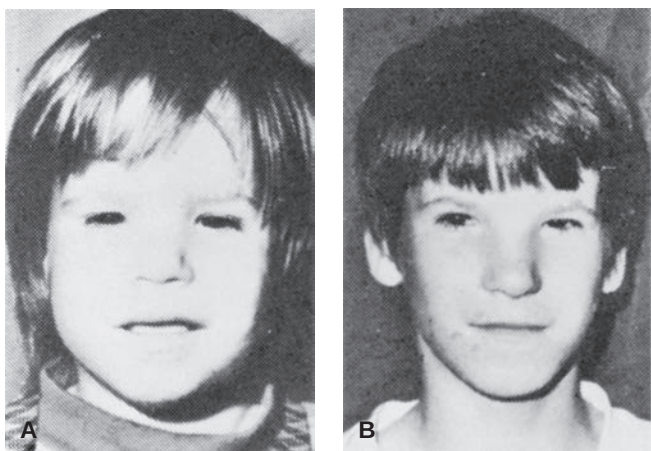


FIGURA 12-3 Síndrome de alcoholismo fetal. **A.** A los 2 años y medio. **B.** A los 12 años. Nótese la persistencia de fisuras palpebrales cortas, pliegues epicánticos, cara media plana, surco hipoplásico y borde bermellón superior fino. (Reproducida con permiso de Streissguth AP, Clarren, SK, Jones KL. Natural history of fetal alcohol syndrome: a 10-year follow-up of eleven patients, *Lancet* 1985 Jul 13;2 (8446):85-91.)

Criterios y características

El síndrome de alcoholismo fetal tiene criterios específicos (véase cuadro 12-4). Estos incluyen anomalías del sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*), deterioro del crecimiento pre y postnatal y un patrón característico de anomalías faciales menores (**figura 12-3**). Se han establecido criterios similares para las otras afecciones que conforman el espectro del trastorno alcohólico fetal (Hoyme, 2016). Los criterios de exposición prenatal al alcohol también están disponibles para ayudar con la evaluación.

Los defectos congénitos relacionados con el alcohol incluyen anomalías cardíacas y renales, problemas ortopédicos y anomalías de los ojos y oídos (véase cuadro 12-4). También se ha informado una asociación entre el uso de alcohol periconcepcional y el onfalocele y la gastrosquisis (Richardson, 2011). No existen criterios sonográficos establecidos para el diagnóstico prenatal del síndrome de alcoholismo fetal. Dicho esto, en algunos casos, las anomalías principales o la restricción del crecimiento pueden ser sugestivas (Paintner, 2012).

Efecto de la dosis

La vulnerabilidad fetal al alcohol se ve modificada por los componentes genéticos, el estado nutricional, los factores ambientales, la enfermedad materna coexistente y la edad materna (Abel, 1995). Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) y la Academia Estadounidense de Pediatría han recalcado que *ninguna* cantidad de alcohol puede considerarse segura durante el embarazo (Williams, 2015). Sin embargo, se cree que el consumo excesivo de alcohol presenta un riesgo particularmente alto de defectos congénitos relacionados con el alcohol y también se ha relacionado con un mayor riesgo de muerte fetal (Centers for Disease Control, 2012; Maier, 2001; Strandberg-Larsen, 2008).

■ Medicamentos antiepilépticos

Tradicionalmente, las mujeres con epilepsia que requieren tratamiento con medicamentos fueron informadas de que se ha aumentado su riesgo de malformaciones fetales. Datos más recientes sugieren que el riesgo no puede ser tan bueno como se piensa, en

especial para los agentes más nuevos. Las anomalías notificadas con más frecuencia son fisuras orofaciales, malformaciones cardíacas y defectos del tubo neural.

De los agentes en uso actual, el ácido valproico confiere el mayor riesgo (Vajda, 2014). El Registro de Embarazo de Medicamentos Antiepilépticos de América del Norte (NAAED, *North American Antiepileptic Drug*) informó que se desarrollaron malformaciones importantes en 9% de los fetos con exposición al valproato en el primer trimestre. Esto incluyó un riesgo del 4% para defectos del tubo neural (Hernandez-Diaz, 2012). Niños en edad escolar con una exposición intrauterina al ácido valproico tienen un desarrollo cognitivo más pobre que incluye puntajes significativos más bajos en el cociente de inteligencia (IQ, *intelligence quotient*) que los niños expuestos a otros fármacos antiepilépticos (Bromley, 2014; Meador, 2009).

Con respecto a otros anticonvulsivos específicos, un metaanálisis reciente identificó tasas de malformación más altas entre los niños expuestos en comparación con las tasas entre los niños nacidos de mujeres con epilepsia no tratada. Las tasas fueron dos veces mayores entre los niños expuestos a la carbamazepina o la fenitoína, tres veces mayor entre los expuestos a fenobarbital y cuatro veces mayor entre los expuestos a topiramato como monoterapia (Weston, 2016). El riesgo de malformaciones fetales se duplica aproximadamente si se requieren múltiples agentes (Vajda, 2016). Varios anticonvulsivos más antiguos también producen una constelación de malformaciones similar al síndrome de hidantoína fetal que se describe en la **figura 12-4**.

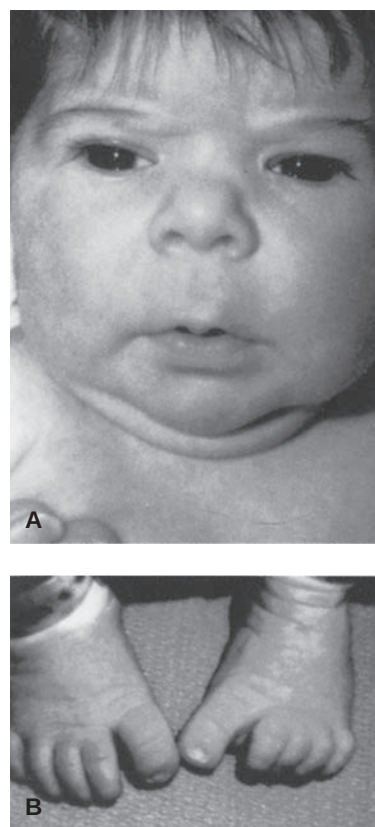


FIGURA 12-4 Síndrome de hidantoína fetal. **A.** Características faciales que incluyen la nariz hacia arriba, hipoplasia media facial leve y labio superior largo con borde bermellón fino. **B.** Hipoplasia digital distal. (Reproducida con permiso de Buehler BA1, Delimont D, van Waes M, et al. Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. *N Engl J Med* 1990 May 31;322(22):1567-1572.)

Estos riesgos no parecen ser válidos para los agentes más nuevos levetiracetam y lamotrigina, aunque el número de embarazos reportados hasta la fecha son más pequeños (Mølgaard-Nielsen, 2011; Weston, 2016). El programa Motherisk revisó ocho estudios de levetiracetam y concluyó que la monoterapia estaba asociada con una tasa de malformación mayor del 2% que no es diferente del de la población en general (Chaudhry, 2014).

Los proveedores se alientan a inscribir a mujeres embarazadas tratadas con medicación antiepiléptica en el Registro de Embarazo NAAED. El manejo de la epilepsia en el embarazo se discute en el capítulo 60 (p. 1159).

■ Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y drogas bloqueadoras del receptor de angiotensina

Estos medicamentos pueden dar como resultado una *fetopatía inhibidora de la ACE*. El desarrollo renal normal depende del sistema fetal de la renina-angiotensina. El medicamento inhibidor de la ACE puede causar hipotensión fetal e hipoperfusión renal, con posterior isquemia y anuria (Guron, 2000; Pryde, 1993). La perfusión reducida puede resultar en la restricción del crecimiento fetal y mal desarrollo de la bóveda craneal, y el oligohidramnios puede conducir a hipoplasia pulmonar y contracturas de las extremidades (Barr, 1991). Debido a que los bloqueadores de los receptores de angiotensina tienen un mecanismo de acción similar, las preocupaciones con respecto a la fetotoxicidad se han generalizado para incluir toda esta clase de medicamentos.

También se plantearon preocupaciones acerca de la embriotoxicidad inhibidora de la ACE, aunque éstos han sido ampliamente refutados. En 2006, una revisión de 29 000 bebés, la base de datos de Tennessee Medicaid identificó un riesgo de dos a tres veces mayor para anomalías cardíacas y del sistema nervioso central neonatales entre los 209 que tenían exposición prenatal al inhibidor de la ACE (Cooper, 2006). Estudios posteriores más grandes no han corroborado estas observaciones. Primero, en un estudio de cohortes retrospectivo de más de 460 000 embarazos, los riesgos de defectos de nacimiento no fueron mayores con los inhibidores de la ACE que con otros medicamentos antihipertensivos (Li, 2011). Del mismo modo, Bateman y colegas (2017) revisaron 1.3 millones embarazos de Medicaid Analytic eXtract y no encontraron mayor riesgo de cualquier malformación con exposición a inhibidores de la ACE después de ajustar factores de confusión como la diabetes. Así, las mujeres con exposición inadvertida durante el primer trimestre con estos medicamentos pueden ser tranquilizadas. Sin embargo, dado el gran número de opciones de terapias para tratar la hipertensión durante el embarazo, discutidas en el capítulo 50 (p. 980), se recomienda que los inhibidores de la ACE y medicamentos bloqueadores de los receptores de angiotensina deben evitarse en el embarazo.

■ Medicamentos antimicóticos

De esta clase de medicamentos, el fluconazol se ha asociado con un patrón de malformaciones congénitas que se asemeja al *síndrome autosómico recesivo de Antley-Bixler*. Las anomalías incluyen fisuras bucales, caras anormales y anomalías cardíacas, craneales, de huesos largos y articulaciones. Estos hallazgos sólo se reportaron en tratamientos prolongados, durante el primer trimestre, y tratamientos con altas dosis diarias de 400-800 mg.

Con respecto al tratamiento de dosis baja de candidiasis vulvovaginal, el Programa Motherisk realizó recientemente una revisión sistemática de embarazos con exposición al fluconazol en el primer

trimestre de 150 o 300 mg en total (Alsaad, 2015). El riesgo general de defectos de nacimiento no fue mayor, aunque un pequeño aumento en las tasas de malformaciones cardíacas no puede ser excluido. Un estudio de cohortes basado en la población de Dinamarca identificó un riesgo tres veces mayor para la tetralogía de Fallot después de la exposición a bajas dosis de fluconazol (Mølgaard-Nielsen, 2013). La prevalencia de nacimiento de la tetralogía de Fallot aumentó de 3 a 10 casos por 10 000. Esto es un riesgo tan bajo que no respaldaría la ecografía especializada para esta indicación. De manera notable, los investigadores no identificaron aumento de los riesgos de otros 14 defectos congénitos previamente asociados con exposición a altas dosis de agentes antifúngicos azólicos (Mølgaard Nielsen, 2013).

■ Agentes antiinflamatorios

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

Esta clase de medicamentos incluye aspirina y los NSAID tradicionales como ibuprofeno e indometacina. Ejercen sus efectos al inhibir la síntesis de prostaglandinas. En un informe de la NBDPS, al menos 20% de las mujeres embarazadas recuerdan el uso de NSAID en el primer trimestre, en particular ibuprofeno y aspirina y dicha exposición no es un factor de riesgo importante para defectos congénitos (Hernandez, 2012).

Sin embargo, cuando se toma al final del embarazo, la indometacina puede causar constricción del conducto arterioso fetal y posterior hipertensión pulmonar. La constricción ductal fetal es más probablemente cuando el medicamento se toma en el tercer trimestre por más tiempo de 72 horas. El riesgo es 15 veces mayor entre los embarazos expuestos a la indometacina (Koren, 2006). El medicamento también puede disminuir la producción de orina fetal y el volumen de líquido amniótico (Rasanen, 1995; Van der Heijden, 1994; Walker, 1994). En una revisión sistemática, la toxicosis con indometacina se asoció con morbilidad neonatal (Hammers, 2015a, b). Específicamente, el riesgo para displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular severa y enterocolitis necrotizante se incrementaron cerca de 50% (índice de probabilidad 1.5).

Con ácido acetilsalicílico, una dosis baja de 100 mg diarios, o menos, *no* confiere un mayor riesgo de estrechamiento del conducto arterioso o para resultados infantiles adversos (Di Sessa, 1994; Grab, 2000). Como con otros NSAID, sin embargo, el uso de altas dosis de aspirina debe ser evitado, particularmente en el tercer trimestre.

Leflunomida

Éste es un inhibidor de la síntesis de pirimidina utilizado para tratar la artritis reumatoide, pero está contraindicado en el embarazo. En varias especies de animales, produce hidrocefalia fetal, anomalías oculares, anomalías esqueléticas y muerte embrionaria cuando se administra a/o por debajo de las dosis equivalentes en humanos (Sanofi-Aventis, 2016). El metabolito activo, teriflunomida, es detectable en plasma hasta 2 años después de la interrupción del medicamento. Las mujeres que quedan embarazadas mientras toman leflunomida, e incluso los de potencial fértil que la han suspendido, se recomienda que se sometan a un procedimiento acelerado de eliminación de medicamentos con colestiramina o carbón activado (Sanofi-Aventis, 2016). Para mayor tranquilidad, en una cohorte de 60 mujeres con exposición a la leflunomida en el primer trimestre que completó el lavado con colestiramina, la tasa de defectos congénitos no aumentó (Chambers, 2010).

■ Medicamentos antimicrobianos

Los medicamentos utilizados para tratar las infecciones se encuentran entre los más frecuentemente administrados durante el embarazo. Con los años, la experiencia se ha acumulado con respecto a su seguridad general. Con unas pocas excepciones citadas a continuación, la mayoría de los agentes antimicrobianos de uso común se consideran seguros para el embrión y el feto.

Aminoglucósidos

Algunos neonatos prematuros tratados con gentamicina o estreptomycin han desarrollado nefrotoxicidad y ototoxicidad. A pesar de la preocupación teórica por la toxicidad fetal potencial, no hay efectos adversos que hayan sido demostrados y no hay defectos congénitos que hayan sido identificados de la exposición prenatal.

Cloranfenicol

Este antimicrobiano no se considera teratogénico y ya no se usa de forma rutinaria en Estados Unidos. Hace más de 50 años una constelación de hallazgos denominado *síndrome del bebé gris* fue descrita en recién nacidos que recibieron el medicamento. Los recién nacidos prematuros no pudieron conjugar y excretar la droga y manifestaron distensión abdominal, anomalías respiratorias, un color gris cenizo y colapso vascular (Weiss, 1960). El cloranfenicol se evitó posteriormente al final del embarazo debido a preocupaciones teóricas.

Nitrofurantoína

A partir de los resultados de NBDPS, la exposición a nitrofurantoína en el primer trimestre es vinculado a un doble riesgo de labio leporino (Ailes, 2016; Crider, 2009). Teniendo en cuenta que la prevalencia de nacimiento con hendiduras se aproxima a 1 caso por 1 000, la probabilidad de que un feto expuesto a la nitrofurantoína *no* tenga hendidura sería 998 por 1 000. Para otros defectos de nacimiento, las asociaciones iniciales con este antibiótico no persisten en la cohorte final de NBDPS (Ailes, 2016).

En una revisión sistemática de la exposición a nitrofurantoína en el embarazo, los resultados de la cohorte y los estudios de casos y controles fueron diferentes (Goldberg, 2015). Cinco estudios de cohortes incluyeron 9 275 de embarazos expuestos y casi 1.5 millones de embarazos no expuestos, y la revisión no encontró mayor riesgo de ninguna malformación. Sin embargo, entre los tres estudios de casos y controles que tuvieron casi 40 000 casos combinados con 130 000 controles, la tasa del síndrome hipoplásico del corazón izquierdo fue tres veces mayor (Goldberg, 2015). Por contexto, este aumento en el riesgo resultaría en una prevalencia de nacimiento de menos de 1 caso por cada 1 000 niños expuestos. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017e) ha concluido que el uso de nitrofurantoína en el primer trimestre es apropiado si no hay alternativas adecuadas disponibles.

Sulfonamidas

Estos medicamentos a menudo se combinan con trimetoprim y se usan para tratar infecciones durante el embarazo. Una indicación es el tratamiento de la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). El NBDPS que incluyó 107 embarazos con exposición periconcepcional a trimetoprim-sulfametoxazol y defectos de nacimiento, identificó un riesgo cinco veces mayor de tener descendencia con atresia esofágica o hernia diafragmática (Ailes, 2016). Similar a los hallazgos con la exposición a nitrofurantoína, este grado de aumento conferiría un riesgo cerca de 1 caso por cada 1 000 infantes expuestos para estos defectos de nacimiento seleccionados. Sin embargo,

estos hallazgos no han sido corroborados por otros informes. Una revisión del programa de la exposición a los medicamentos en la evaluación del riesgo de embarazo incluyó a más de 7 500 bebés con exposición a trimetoprim-sulfametoxazol en el primer trimestre (Hansen, 2016).

Comparado con bebés no expuestos o aquellos expuestos a penicilinas o cefalosporinas, no se identificaron mayor riesgo de cualquier enfermedad congénita. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017e) considera que las sulfonamidas son apropiadas para el uso en el primer trimestre si no se cuenta con alternativas adecuadas.

Las sulfonamidas desplazan la bilirrubina de los sitios de unión a proteínas. Por tanto, si se administra cerca del momento del parto prematuro, estos agentes en teoría podrían empeorar la hiperbilirrubinemia neonatal. Sin embargo, una revisión poblacional de más de 800 000 nacimientos en Dinamarca no encontró asociación entre la exposición a sulfametoxazol al final del embarazo y la ictericia neonatal (Klarskov, 2013).

Tetraciclinas

Estos medicamentos ya no se usan comúnmente en mujeres embarazadas. Están asociados con la coloración amarillo-parda de los dientes temporales cuando se usan después de las 25 semanas de gestación. El riesgo para caries dentales posteriores no parece mayor (Billings, 2004; Kutscher, 1966). Por el contrario, una revisión sistemática reciente de doxiciclina en el embarazo no identificó mayores tasas de cualquier defecto de nacimiento o tinción de dientes temporales (Cross, 2016).

■ Agentes antineoplásicos

El tratamiento del cáncer en el embarazo incluye muchos agentes quimioterapéuticos en general considerados al menos como tóxicos potenciales para el embrión, el feto o ambos. Para las muchas nuevas terapias de anticuerpos policlonales designados como antineoplásicos, hay pocos datos relativos a su seguridad. Algunos riesgos con estos y con otros agentes antineoplásicos se discuten en capítulo 63 (p. 1191). Algunos de los agentes más comunes para los cuales se acumuló la experiencia en el embarazo se consideran a continuación.

Ciclofosfamida

Este agente alquilante inflige un daño químico al desarrollo de tejidos fetales y conduce a la muerte celular y alteraciones hereditarias del DNA en las células supervivientes. Las tasas de pérdida de embarazo aumentan y las malformaciones reportadas incluyen anomalías esqueléticas, defectos en las extremidades, paladar hendido y anomalías oculares (Enns, 1999; Kirshon, 1988). Los bebés que sobreviven pueden tener anomalías de crecimiento y retrasos en el desarrollo. La exposición ambiental entre los trabajadores de la salud se asocia con un mayor riesgo de aborto espontáneo (cap. 18, p. 348).

Metotrexato

Este antagonista de ácido fólico es un teratógeno potente. Se utiliza para la quimioterapia del cáncer, inmunosupresión de enfermedades autoinmunes y psoriasis, tratamiento no quirúrgico y del embarazo ectópico y el aborto medicamentoso. Es similar en acción a la aminopterina, la cual no se usa ya clínicamente y puede causar defectos conocidos de manera colectiva como el *síndrome de metotrexato-aminopterina* fetal. Esto incluye una craneosinostosis con un cráneo de "hoja de trébol", un puente nasal ancho, ubicación baja de las orejas, micrognatia y anomalías en las extremidades (Del Campo, 1999).

Se cree que el embrión es más vulnerable entre las 8 a 10 semanas de posconcepción y en dosis de al menos 10 mg/semana. Sin embargo, esto no es universalmente aceptado (Feldkamp, 1993).

La dosis estándar de 50 mg/m² administrada para tratar el embarazo ectópico o para inducir el aborto electivo excede esta dosis umbral. Algunos informes han sugerido una asociación con anomalías cardíacas, en particular defectos conotruncales, en embarazos intrauterinos inadvertidamente tratados con metotrexato por sospecha de embarazo ectópico (Dawson, 2014; Hyoun, 2012). Por tanto, los embarazos en proceso después del tratamiento con metotrexato, en especial si se utiliza en conjunto con misoprostol, plantea serias preocupaciones para malformaciones fetales (Nurmohamed, 2011).

Tamoxifeno

Este modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM, *selective estrogen-receptor modulator*) no esteroideo se usa como un adyuvante para tratar el cáncer de mama. Ningún patrón de defecto congénito se ha descrito en series e informes de casos limitados (Braems, 2011). Sin embargo, el tamoxifeno se ha asociado con malformaciones similares a las causadas por exposición de dietilestilbestrol (DES, *diethylstilbestrol*) en roedores, incluida la adenosis vaginal. En consecuencia, las mujeres que quedan embarazadas en terapia o dentro de los 2 meses posteriores a su interrupción deben ser informadas de los riesgos potenciales a largo plazo de un síndrome similar al DES.

Trastuzumab

Este es un anticuerpo monoclonal recombinante dirigido a la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*). Se usa para tratar cánceres de mama que expresan la proteína HER2, este medicamento no se ha asociado con malformaciones fetales. Sin embargo, los casos de secuencia de oligohidramnios resultan en hipoplasia pulmonar, insuficiencia renal, anomalías esqueléticas y muertes neonatal reportadas (Genentech, 2017). La vigilancia para estas complicaciones se recomienda para embarazos expuestos, y para aquellos tratados en cualquier momento a los 7 meses anteriores a la fecundación. Un registro de exposición al trastuzumab en el embarazo y un programa de farmacovigilancia del embarazo se han establecido para controlar los resultados del embarazo. Estas advertencias también se aplican a aquellos tratados con ado-trastuzumab emtansina.

■ Agentes antivirales

La cantidad de medicamentos usados para tratar infecciones virales ha aumentado con mucha rapidez durante los últimos 20 años. Para la mayoría, la experiencia en mujeres embarazadas es limitada.

Ribavirina

Este análogo de nucleósido es un componente de la terapia para la infección por hepatitis C que se analiza en el capítulo 55 (p. 1065). La ribavirina causa defectos de nacimiento en múltiples especies de animales en dosis significativas más bajas que las recomendadas para uso humano. Las malformaciones reportadas incluyen cráneo, paladar, ojo, esqueleto y anomalías gastrointestinales. El medicamento tiene una vida media de 12 días y persiste en compartimientos extravasculares después de interrumpir la terapia. Las mujeres tratadas deben usar dos formas de anticoncepción y tener pruebas de embarazo mensuales mientras está en terapia y durante 6 meses después de la interrupción del tratamiento (Genentech,

2015). El uso de ribavirina también está contraindicado en hombres cuyas parejas están embarazadas.

Efavirenz

Éste es un inhibidor de transcriptasa inversa no nucleósido utilizado para tratar la infección por VIH (cap. 65, p. 1249). Se informaron alteraciones oculares y del CNS en monos *cynomolgus* tratados con dosis comparables a las utilizadas en humanos. Varios informes de casos también describen los defectos del tubo neural después de exposición humana a efavirenz. Para mayor tranquilidad, el Registro de Embarazo Antirretroviral no ha identificado ningún aumento de tasas en defecto congénito en más de 800 embarazos con exposición en el primer trimestre (Bristol-Meyers Squibb, 2017b).

■ Antagonistas del receptor de endotelina

Bosentán, ambrisentán y macitentan son tres antagonistas de los receptores de endotelina utilizados para tratar la hipertensión arterial pulmonar (cap. 49, p. 962). La vía de señalización del receptor de endotelina es importante para el desarrollo de la cresta neural. Ratones deficientes en receptores de endotelina desarrollan defectos en las células de la cresta neural que incluyen anomalías craneofaciales y del tracto de salida cardíaca (De Raaf, 2015). Cada uno de estos tres agentes han sido encontrados como la causa de defectos de nacimiento similares en múltiples especies de animales (Actelion, 2017). No hay datos humanos disponibles. Los antagonistas del receptor de endotelina pueden obtenerse sólo a través de programas de acceso restringido, cada uno de los cuales tiene requisitos estrictos que incluyen anticoncepción y pruebas de embarazo mensuales (Actelion, 2016, 2017; Gilead, 2015).

■ Hormonas sexuales

Algunas de las funciones y efectos de las hormonas masculinas y femeninas sobre el desarrollo del feto se discute en el capítulo 3 (p. 38). Es intuitivo que la exposición de fetos femeninos a excesivas hormonas de sexo masculino y viceversa, pueden ser perjudiciales.

Testosterona y esteroides anabólicos

La exposición a andrógenos en mujeres en edad reproductiva por lo general proviene del uso de esteroides anabólicos para acumular masa corporal magra y fuerza muscular. La exposición de un feto femenino puede causar diversos grados de virilización y puede dar lugar a genitales ambiguos similar a la que se encuentra en la hiperplasia suprarrenal congénita. Los hallazgos pueden incluir fusión labioescrotal con exposición en el primer trimestre y agrandamiento fálico por exposición fetal posterior (Grumbach, 1960; Schardein, 1980).

Danazol

Este derivado de etinil testosterona tiene actividad androgénica débil. Se usa para tratar la endometriosis, la púrpura trombocitopénica inmune, migrañas, síndrome premenstrual y enfermedad fibroquística de la mama. En una revisión de exposición inadvertida durante el embarazo pretérmino, Brunskill (1992) informó que 40% de los fetos femeninos expuestos fueron virilizados. Hubo un patrón relacionado con la dosis de clitoromegalia, labios fusionados y malformación del seno urogenital.

Dietilestilbestrol

Este medicamento es incluido en un contexto histórico determinado. Desde 1940 hasta 1971, entre 2 y 10 millones de embarazadas

recibieron este estrógeno sintético por indicaciones mal aconsejadas. Fue retirado del mercado después de que Herbst y asociados (1971) informaron una serie de ocho mujeres expuestas a DES en el útero, quienes desarrollaron una neoplasia poco frecuente, adenocarcinoma vaginal de células claras. Sin relación con la dosificación del fármaco, el riesgo absoluto de cáncer se aproxima a 1 caso por cada 1 000 fetos expuestos al DES. También se describieron tasas dos veces mayores de neoplasia intraepitelial vaginal y cervical (Vessey, 1989).

La exposición a DES también se ha asociado con anomalías del tracto genital en los fetos expuestos de ambos sexos. Las mujeres pueden tener una hipoplásica, cavidad uterina en forma de T; collares cervicales, capuchones, tabiques y una anomalía semejante a un "gorro de bufón" y trompas de Falopio "arrugadas" (Goldberg, 1999; Salle, 1996). Algunos se describen e ilustran en el capítulo 3 (p. 45). Con el tiempo, las mujeres expuestas a DES en el útero tienen tasas ligeramente más altas de menopausia temprana y cáncer de mamas (Hoover, 2011). Los hombres pueden desarrollar quistes epididimarios, microfalosomía, hipospadias, criptorquidia e hipoplasia testicular (Klip, 2002; Stillman, 1982).

■ Medicamentos inmunosupresores

Algunas de las funciones inmunes necesarias para el mantenimiento del embarazo se tratan en el capítulo 5 (p. 95). Dadas estas interacciones importantes, los medicamentos inmunosupresores lógicamente podrían afectar el embarazo.

Corticosteroides

Estos medicamentos incluyen glucocorticoides y mineralocorticoides que tienen acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras. Se usan con frecuencia para tratar trastornos graves como asma y enfermedad autoinmune. Los corticosteroides han sido asociados con fisuras en estudios con animales. En un metaanálisis de estudios de casos y controles realizados por el programa Motherisk, la exposición sistémica a corticosteroides se asoció con un aumento de tres veces en la tasa de fisuras. Este es un riesgo absoluto de 3 casos por 1 000 fetos expuestos (Park-Wyllie, 2000). Sin embargo, un estudio de cohortes prospectivo de 10 años por el mismo grupo, no identificó mayores riesgos de malformaciones importantes. Sobre la base de estos hallazgos, no se considera que los corticosteroides representen un riesgo teratogénico importante.

A diferencia de otros corticosteroides, el metabolito activo de la prednisona que es prednisolona, es inactivado por la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 de la placenta. Por tanto, no puede llegar al feto con efectividad.

Mofetilo de micofenolato

Este inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa y un agente relacionado, ácido micofenólico, son inmunosupresores. Se usan para prevenir el rechazo en receptores de trasplantes de órganos y para tratar enfermedades autoinmunes (cap. 59, p. 1142). El micofenolato es un teratógeno potente. Según el Registro Nacional de Trasplante en Embarazo, de los embarazos en los que el micofenolato no se suspendió hasta después del primer trimestre, los defectos de nacimiento complicaron el 30%, y otro 30% tuvo un aborto espontáneo (King, 2017). Una revisión prospectiva por la red europea de servicios de información de teratología identificó de manera similar una tasa de pérdida espontánea de casi 30% en embarazos expuestos. Más de 20% de los bebés nacidos vivos tenían anomalías importantes (Hoeltzenbein, 2012).

Muchos bebés afectados tienen un patrón de defectos denominado *embriopatía de micofenolato*. Esto incluye microtia, atresia

del canal auditivo, fisuras, coloboma y otras anomalías oculares, dedos cortos con uñas hipoplásicas y defectos cardíacos (Anderka, 2009; Merlob, 2009). Una estrategia de evaluación de riesgos y de mitigación (REMS, *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) ha sido desarrollado para prescriptores de micofenolato que tratan mujeres con potencial reproductivo. REMS son estrategias de seguridad ordenadas por la FDA para ayudar a administrar los riesgos conocidos asociados con un medicamento que todavía permite a los pacientes tener acceso a los beneficios de un medicamento dado.

■ Yodo radioactivo

El yodo radiactivo 131 se usa para el tratamiento del cáncer de tiroides y tirotoxicosis y para la exploración diagnóstica de tiroides. Es también un componente de la terapia con yodo-131 tositumomab que se emplea para tratar un tipo de linfoma no Hodgkin. El yodo radiactivo está contraindicado durante el embarazo porque cruza fácil la placenta y luego se concentra en las glándulas tiroideas del feto a las 12 semanas de gestación. Puede provocar hipotiroidismo severo o irreversible fetal y neonatal que puede conducir a la capacidad mental disminuida y retraso en la maduración esquelética (Jubilant DraxImage, 2016). Las pruebas de embarazo deben realizarse antes de la administración de yodo radioactivo 131.

■ Plomo

La exposición prenatal al plomo se asocia con anomalías en el crecimiento fetal y con retraso en el desarrollo infantil y anomalías conductuales. Según los CDC (2010), ningún nivel de exposición al plomo se considera seguro en el embarazo. El cuidado y la prueba para los embarazos en riesgo se discute en capítulo 9 (p. 170).

■ Mercurio

Los derrames ambientales de metilmercurio en la bahía de Minamata, Japón, y en las zonas rurales de Iraq demostraron que el desarrollo del sistema nervioso es en particular susceptible a este metal pesado. La exposición prenatal causa alteraciones en la división celular neuronal y migración. Esto conduce a una variedad de defectos del retraso del desarrollo en la microcefalia y daño cerebral severo (Choi, 1978).

La principal preocupación para la exposición prenatal al mercurio es el consumo de ciertas especies de peces grandes (cap. 9, p. 170). La FDA (2017a) advierten que las mujeres embarazadas y las madres que amamantan eviten el consumo de caballa, marlín, reloj anaranjado, tiburón, pez espada, blanquillo y patudo.

■ Medicamentos psiquiátricos

El tratamiento de la enfermedad psiquiátrica en el embarazo que incluye una discusión sobre los riesgos y beneficios de diversos medicamentos psiquiátricos, se describe en el capítulo 61 (p. 1173). Los defectos de nacimiento seleccionados y efectos adversos asociados con medicamentos específicos se presentan aquí.

Litio

Este medicamento ha sido asociado con la anomalía de Ebstein, una anomalía cardíaca rara que de otra manera implica sólo 1 por cada 20 000 nacimientos. La anomalía de Ebstein se caracteri-

za por desplazamiento apical de la válvula tricúspide, a menudo resulta en regurgitación tricúspide severa y una marcada ampliación de la aurícula derecha que confiere una morbilidad significativa. Un informe del Registro de bebés expuestos al litio al inicio sugirió que el riesgo de anomalía de Ebstein fue tan alto como 3%. Sin embargo, series posteriores han identificado un riesgo atribuible para la anomalía de Ebstein y coexistencia de anomalías cardíacas del lado derecho de sólo 1 a 4 por 1 000 de embarazos expuestos (Paterno, 2017; Yacobi, 2008). En una revisión de cuatro estudios de casos y controles que incluyeron más de 200 recién nacidos con anomalía de Ebstein, no se atribuyeron casos a la exposición al litio (Cohen, 1994).

La toxicidad del litio neonatal proviene de la exposición cerca del parto. El fabricante recomienda que, si es posible, la dosis deba disminuir o suspenderse el medicamento de 2 a 3 días antes del parto para reducir este riesgo (West-Ward, 2016). Las recomendaciones por lo general persisten por 1 a 2 semanas y pueden incluir hipotiroidismo neonatal, diabetes insípida, cardiomegalia, bradicardia, anomalías en el electrocardiograma, cianosis e hipotonía (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016).

Serotonina selectiva e inhibidores de recaptura de norepinefrina

Como clase, estos medicamentos no se consideran teratógenos mayores (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016). La única excepción es la paroxetina que se ha asociado con un mayor riesgo de anomalías cardíacas, en particular defectos septales ventriculares y auricular. Tres grandes bases de datos: un registro nacional sueco, una base de datos de reclamaciones de seguros de Estados Unidos y el Programa *Motherisk*, cada uno identificó un 1.5 a dos veces más el riesgo de malformaciones cardíacas después de la exposición a paroxetina en el primer trimestre (Bar-Oz, 2007; Sebela, 2017). Por estas razones, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016) recomienda evitar la paroxetina en mujeres planeando el embarazo. La ecocardiografía fetal debe considerarse para aquellos con exposición a la paroxetina en el primer trimestre.

Los efectos neonatales se han asociado con la exposición prenatal a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRI, *selective serotonin-reuptake inhibitors*) e inhibidores selectivos de la recaptura de norepinefrina (SNRI, *selective norepinephrine-reuptake inhibitors*). Cerca de 25% de recién nacidos expuestos a SSRI al final del embarazo manifiestan uno o más hallazgos inespecíficos que se consideran como una mala adaptación neonatal (Chambers, 2006; Costei, 2002; Jordan, 2008). Colectivamente denominado *síndrome de comportamiento neonatal*, los hallazgos pueden incluir nerviosismo, irritabilidad, hiperactividad o hipotonía, anormalidades en la alimentación, vómitos, hipoglucemia, inestabilidad termorreguladora y anomalías respiratorias. Afortunadamente, estos comportamientos neonatales son por lo general leves, autolimitados y duran alrededor de 2 días. Jordan y colaboradores (2008) informaron que los recién nacidos afectados no eran más propensos para requerir un mayor nivel de cuidado, experimentar anormalidades respiratorias o tener una hospitalización prolongada. En raras ocasiones, los recién nacidos expuestos a SSRI al final del embarazo demostraron anomalías de adaptación más severas (Ornoy, 2017).

Otra preocupación con la exposición al final del embarazo es la posible asociación de medicamentos SSRI con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN, *persistent pulmonary hypertension of the newborn*). La incidencia basal aproximadamente es de 2 casos por cada 1 000 recién nacidos a término. La PPHN es caracterizada por resistencia vascular pulmonar elevada con derivación de derecha a izquierda e hipoxemia resultante. Dos es-

tudios de cohorte recientes basados en la población, en conjunto implican más de 5 millones de embarazos, identificaron un riesgo atribuible de sólo 1 a 2 casos por cada 1 000 nacimientos (Huybrechts, 2015; Kieler, 2012). No sólo es el riesgo para esta condición bastante bajo, sino que los casos asociados con la medicación con SSRI no han sido graves (Ornoy, 2017).

Medicamentos antipsicóticos

Ningún medicamento antipsicótico se considera teratogénico. Los neonatos expuestos pueden manifestar movimientos anormales extrapiramidales y síntomas de abstinencia que incluyen agitación, tono muscular anormalmente aumentado o disminuido, temblor, somnolencia, dificultad para comer y anormalidades respiratorias. Estos hallazgos son inespecíficos y transitorios, similares a los del síndrome del comportamiento neonatal que puede seguir a la exposición a SSRI. Una alerta de la FDA (2011) cita todos los medicamentos de esta clase. Éstas incluyen medicamentos más antiguos como haloperidol y clorpromazina, así como medicamentos más nuevos como aripiprazol, olanzapina, quetiapina y risperidona.

Retinoides

Estos derivados de vitamina A se encuentran entre los teratógenos humanos más potentes. Tres retinoides disponibles en Estados Unidos son altamente teratogénicos cuando se administran por vía oral: isotretinoína, acitretina y bexaroteno. Al inhibir la migración de las células de la cresta neural durante la embriogénesis, crean un patrón de defectos de la cresta neural y craneal, denominados *embriopatía del ácido retinoico* que involucran al CNS, la cara, el corazón y el timo (figura 12-5). Las anomalías específicas pueden incluir ventriculomegalia, mal desarrollo de los huesos faciales o el cráneo, microtia o anotia, micrognatia, paladar hendido, defectos cardíacos troncoconales y aplasia tímica o hipoplasia.

Isotretinoína

El ácido 13-*cis*-retinoico es un isómero de vitamina A que estimula la diferenciación de células epiteliales y se utiliza para trastornos dermatológicos, en especial el acné nodular quístico. La exposición en el primer trimestre se asocia con una alta tasa de pérdida de embarazo, y hasta un tercio de los fetos tienen malformaciones (Lammer, 1985). El programa iPLEDGE es un REMS exigido por la FDA para la isotretinoína y se encuentra en: www.ipledeprogram.com. Este programa de distribución restringida basado en web requiere la participación de todos los pacientes, médicos y farmacias para ayudar a eliminar la exposición embrionaria-fetal. Aunque otros países han instituido programas similares, la exposición inadvertida sigue siendo una preocupación global (Crijns, 2011).

Acitretina

Este retinoide se usa para tratar la psoriasis severa y se introdujo para reemplazar el etretinato. Este último es un retinoide lipofílico con una vida media tan larga (120 días), que los defectos del nacimiento se matuvieron en más de dos años después de la suspensión del tratamiento. Aunque la acitretina tiene una vida media corta, se metaboliza al etretinato y, por tanto, permanece en el cuerpo por periodos prolongados (Stiefel Laboratories, 2015).

Para evitar la exposición, el fabricante de acitretina ha desarrollado un programa de gestión del riesgo de embarazo. Llamado "haz tu P.A.R.T" —Prevención del embarazo Activamente Requerida durante y después del Tratamiento (*Pregnancy prevention Actively Required during and after Treatment*), este programa promueve un retraso de la concepción de al menos 3 años después de la interrupción de la terapia.

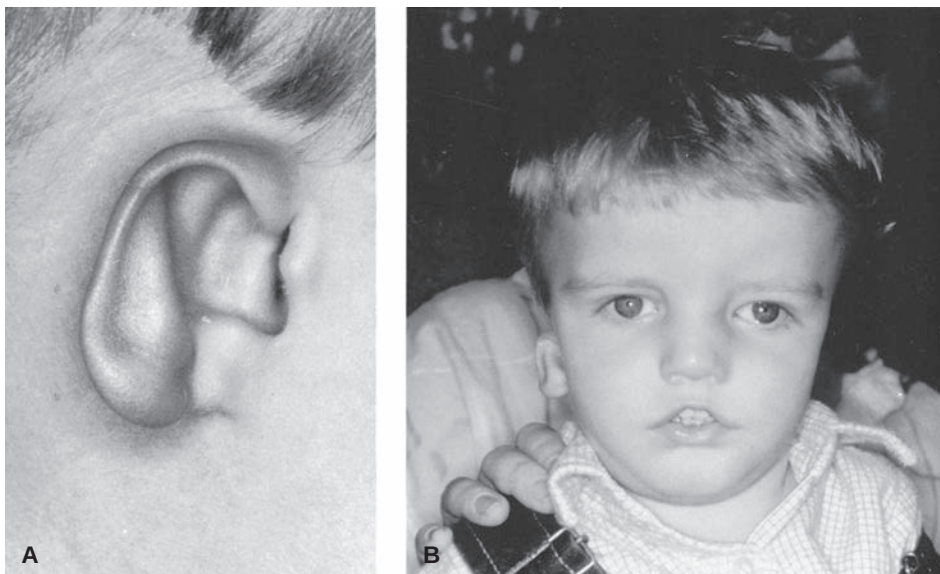


FIGURA 12-5 Embriopatía con isotretinoína. **A.** microtia bilateral o anotia con estenosis del canal auditivo externo. **B.** Puente nasal plano y deprimido e hipertelorismo ocular. (Usada con permiso del Dr. Edward Lammer.)

Bexaroteno

Este retinoide se usa para tratar el linfoma cutáneo de células T. Cuando fue administrado a ratas en dosis comparables a las de la terapia humana, los fetos desarrollaron anomalías en ojos y oídos, paladar hendido y osificación incompleta. Para que una mujer reciba este medicamento, el fabricante requiere de dos formas de anticoncepción que se inician un mes antes de la terapia y se continúan durante un mes después de la interrupción del bexaroteno. Esto se combina con pruebas mensuales de embarazo durante el tratamiento (Valeant Pharmaceuticals, 2015). Los hombres que tienen parejas que pueden llegar a embarazarse se les aconsejan usar condones durante las relaciones sexuales mientras toma bexaroteno y durante un mes después de suspender la terapia.

Retinoides tópicos

Estos compuestos, inicialmente utilizados para tratar el acné, se han vuelto tan populares para el tratamiento del daño solar que se les llama *cosmecéuticos* (Panchaud, 2012). Los agentes tópicos más comúnmente utilizados son tretinoína, isotretinoína y adapaleno. La absorción sistémica es baja y esto contradice la teratogenicidad plausible.

Los informes de casos aislados han descrito malformaciones después de la tretinoína tópica, y se desconoce si esto se debe a la variabilidad en la absorción o, tal vez, susceptibilidad individual potencial (Kaplan, 2015). Un estudio prospectivo de la Red Europea de Servicios de Información Teratológica no encontró tasas mayores de defectos de nacimiento o pérdidas espontáneas, y ningún caso de la embriopatía retinoide (Panchaud, 2012). Una revisión sistemática del programa Motherisk incluyó 635 embarazos con exposición a retinoides tópicos. Los investigadores identificaron de manera similar que no hay mayor riesgo de malformaciones congénitas, abortos espontáneos, muerte fetal, bajo peso al nacer o parto prematuro (Kaplan, 2015). Estos resultados pueden tranquilizar a las mujeres embarazadas con exposición inadvertida.

De manera notable, el fabricante de tazaroteno advierte que la aplicación sobre un área suficiente de la superficie corporal podría ser comparable al tratamiento oral. Por consiguiente, no se reco-

mienda su uso en el embarazo (Allergan, 2017).

Vitamina A

Hay dos formas naturales de vitamina A. Betacaroteno que es un precursor de la provitamina A, es encontrado en frutas y verduras y nunca se ha demostrado que cause defectos de nacimiento (Oakley, 1995). El retinol es vitamina A preformada que ha sido asociado con defectos de la cresta neural craneal cuando más de 10 000 IU por día es consumido en el primer trimestre (Rothman, 1995). Parece razonable evitar dosis de preparaciones preformadas que superen la asignación diaria recomendadas de 3 000 IU (American Academy of Pediatrics, 2017).

Talidomida y lenalidomida

Posiblemente el teratógeno humano más notorio, la talidomida causa malformaciones en 20% de los fetos expuestos entre 34 y 50 días de edad menstrual. La malformación característica es *focomelia*, una ausencia de uno o más huesos largos. Como resultado, las manos o los pies están unidos al tronco, en ocasiones por un pequeño hueso rudimentario. Las malformaciones cardíacas, anomalías gastrointestinales, malformaciones del oído externo, anomalías oculares y otros defectos de reducción de extremidades también son comunes después de la exposición a la talidomida. El fabricante informa que hasta 40% de los recién nacidos afectados no sobreviven al periodo neonatal (Celgene, 2017a).

La talidomida fue comercializada fuera de Estados Unidos desde 1956 a 1960, antes de que se apreciara su teratogenicidad. El desastre resultante, con miles de niños afectados, fue instructivo de varios principios teratológicos importantes. Primero, la placenta no es una barrera efectiva para la transferencia de sustancias tóxicas de la madre al embrión (Dally, 1998). Segundo, diferentes especies muestran una variabilidad extrema en su susceptibilidad a las drogas y productos químicos. Típicamente, la talidomida no produjo defectos en múltiples especies de roedores y se suponía que era segura para humanos. Por último, el tiempo de exposición y el tipo de defecto están a menudo estrechamente relacionados (Vargesson, 2015). Por ejemplo, la amelia de extremidad superior puede desarrollarse con la exposición a la talidomida durante los días 24 a 30 posterior a la fecundación, la focomelia de la extremidad superior con exposición durante los días 24 a 33 y la focomelia de las extremidades inferiores con exposición durante los días 27 a 33.

La talidomida se aprobó por primera vez en Estados Unidos en 1999 y en la actualidad se usa para tratar el eritema leproso nodoso y mieloma múltiple (Celgene, 2017a). La FDA ha ordenado un programa de distribución restringida basado en la web para la talidomida, llamado THALOMID REMS que se requiere antes que los pacientes, los médicos y las farmacias puedan acceder a la medicación.

La lenalidomida es un análogo de la talidomida que se utiliza para tratar algunos tipos de síndrome mielodisplásico y mieloma múltiple. Atraviesa la placenta en múltiples especies animales y causa anomalías en extremidades tipo talidomida en monos (Celgene, 2017b). Debido a preocupaciones obvias de teratogenicidad, se ha desarrollado un programa de distribución restringida similar a la utilizada para la talidomida.

■ Warfarina

Este anticoagulante es un antagonista de la vitamina K con una vida media larga. Debido a su bajo peso molecular, cruza fácilmente la placenta y puede causar efectos embriotóxicos y fetotóxicos. Los análogos de warfarina, como Coumadin, se consideran contraindicados en el embarazo. Una excepción, como se discutió en capítulo 49 (p. 954), es el tratamiento de mujeres con válvulas cardíacas mecánicas que están en alto riesgo de tromboembolismo (Bristol-Myers Squibb, 2017a).

La *embriopatía por warfarina* se caracteriza por epífisis punteadas e hipoplasia nasal (figura 12-6). En una revisión de 63 casos atribuido a la exposición a warfarina, 80% presentó hallazgos característicos que incluyen puente nasal deprimido con hipoplasia nasal y atresia coanal, junto con epífisis punteadas del fémur, el húmero, el calcáneo y las falanges distales (Van Driel, 2002). Puede ser el resultado de la exposición entre la sexta y la novena semana de gestación (Hall, 1980). La prevalencia de la embriopatía por warfarina después de la exposición durante este periodo crítico se estima que es del 6% (Van Driel, 2002). Un metaanálisis de los casos en los que la dosis de warfarina fue de ≤ 5 mg/día identificó embriopatía en 1% de los fetos expuestos. Esto sugiere que el riesgo puede ser dependiente de la dosis (Hassouna, 2014).

Si se usa más allá del primer trimestre, la warfarina puede provocar una hemorragia en las estructuras fetales, lo que puede causar un crecimiento anormal y deformación por cicatrización (Warfany, 1976). Casi 50% de los casos de embriopatía reportados también tienen anomalías del CNS (van Driel, 2002). Las anomalías pueden incluir agenesia del cuerpo calloso; agenesia vermicelosa que es la malformación de Dandy-Walker; microftalmia; y atrofia óptica (Hall, 1980). Los bebés afectados también corren el riesgo de ceguera, sordera y retrasos en el desarrollo.

■ Remedios herbales

Con varios remedios herbales, los riesgos asociados son más difíciles de estimar porque los estudios son pocos, y porque estos compuestos no están regulados por la FDA. El Comité Europeo de Productos de Hierbas Medicinales proporciona informes de evaluación y monografías sobre sustancias y preparados herbales seleccionados, pero los datos de seguridad son por lo general limitados (Wiesner, 2017). Los estudios animales no se han realizado y, por tanto, el conocimiento de las complicaciones a menudo se deriva de informes de toxicidad aguda (Hepner, 2002; Sheehan, 1998). Además, la identidad, cantidad y la pureza de cada ingrediente suele ser desconocida. Dados estas incertidumbres, parece prudente aconsejar a las mujeres embarazadas que eviten estas sustancias. Una lista de compuestos herbales seleccionados y sus efectos potenciales se muestran en el [cuadro 12-5](#).

■ Drogas recreativas

No es raro que los fetos estén expuestos a una o más drogas ilícitas. La evaluación de los resultados atribuibles a estos medicamentos puede confundirse con factores como la mala salud materna,



FIGURA 12-6 Embriopatía por warfarina o síndrome de warfarina fetal: hipoplasia nasal y depresión del puente nasal visto en una imagen ecográfica fetal (A) y en el mismo recién nacido (B).

la desnutrición, las enfermedades infecciosas y el abuso de varias sustancias. Además, las sustancias ilegales pueden contener contaminantes tóxicos tales como plomo, cianuro, herbicidas y pesticidas. Las impurezas agregadas como los diluyentes pueden tener graves efectos adversos perinatales de forma independiente. Como se indicó en la página 239, el alcohol es un teratógeno significativo. Debido a que se obtiene de manera legal y es omnipresente, su uso también confunde el estudio de la teratogenicidad de drogas ilícitas.

Anfetaminas

Estas aminas simpaticomiméticas no se consideran importantes teratógenos. La metanfetamina mejora la liberación de dopamina y bloquea su recaptura. Está prescrito para tratar el déficit de atención/trastorno de hiperactividad y narcolepsia. El abuso de metanfetamina ha estado aumentando en Estados Unidos desde finales de 1980 (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017b). En la exposición del útero se ha asociado constantemente con mayores tasas de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (Gorman, 2014; Smith, 2006). Las complicaciones hipertensivas, el desprendimiento placentario, el parto prematuro y la muerte fetal intrauterina son otras complicaciones asociadas (Gorman, 2014). Las anomalías de comportamiento han sido descritas tanto en bebés como en niños en edad escolar (Eze, 2016).

Cocaína

Con este estimulante del CNS, la mayoría de los resultados adversos resultan de sus efectos vasoconstrictores e hipertensivos. Las posibles complicaciones maternas graves son la hemorragia cerebrovascular, daño miocárdico y abrupción placentaria. Los estudios de las anomalías congénitas y la exposición a la cocaína han arrojado resultados contradictorios, pero se han reportado las asociaciones con el paladar hendido, anomalías cardiovasculares y anomalías del tracto urinario (Chasnoff, 1988; Lipshultz, 1991; van Gelder, 2009). El uso de la cocaína también está asociado con la restricción del crecimiento fetal y partos prematuros. Los fetos expuestos tienen riesgos de anomalías conductuales y deficiencias cognitivas (Bada, 2011; Gouin, 2011).

CUADRO 12-5 Acciones farmacológicas y efectos adversos de algunas hierbas medicinales

Hierba y nombre común	Efectos relevantes farmacológicos	Preocupaciones
Aceite de onagra	Contiene ácidos linoleicos, un precursor de prostaglandina	Posibles complicaciones si se usa para la inducción del trabajo de parto
Aloe (ingestión oral)	Estimulante del músculo liso	Puede causar contracciones uterinas
Cohosh azul	Estimulante del músculo liso	Causa contracciones uterinas; contiene compuestos teratogénicos en múltiples especies animales
Cohosh negro	Estimulante de músculo liso	Causa contracciones uterinas; también tiene un compuesto estrogénico
Echinacea: raíz de flores cónicas púrpura	Activa la inmunidad mediada por células	Reacciones alérgicas; disminuye la eficacia inmunosupresora; posible inmunosupresión con uso a largo plazo
Ephedra: ma huang	Simpaticomimético directo e indirecto; taquicardia e hipertensión	Hipertensión, arritmias, isquemia del miocardio, derrame cerebral; agotamiento de las catecolaminas endógenas; interacción amenazante de vida con inhibidores de monoaminooxidasa
Ajo	Inhibe la agregación plaquetaria; aumenta la fibrinólisis; actividad antihipertensiva	Riesgo de sangrado, en especial cuando se combina con otros inhibidores de la agregación plaquetaria
Ginkgo biloba	Anticoagulante	Riesgo de hemorragia; interfiere con los inhibidores de la monoaminooxidasa
Ginseng	Reduce la glucosa en sangre; inhibe la agregación plaquetaria	Hipoglucemia; hipertensión; riesgo de sangrado
Jengibre	Inhibidor de la ciclooxigenasa, inhibidor tromboxano sintetasa	Aumento de riesgo de hemorragia
Kava: awa, pimienta intoxicante, kawa	Sedación, ansiólisis	Sedación; tolerancia y retirada
Valeriana: todo sana, heliotropo de jardín, raíz vandal	Sedación	Sedación; hepatotoxicidad retirada aguda de tipo benzodiacepina
Yohimbe		Hipertensión, arritmia

Datos de Ang-Lee, 2001; Briggs, 2015; Hall, 2012; Wiesner, 2017.

Opioides-narcóticos

El aumento dramático en el uso de narcóticos entre mujeres no embarazadas y embarazadas ha sido acertadamente denominado una epidemia. Los opiáceos no se consideran teratógenos importantes. El NBDPS identificó un riesgo ligeramente mayor de espina bífida, gastrosquisis y anomalías cardíacas con exposición periconcepcional de opioide (Broussard, 2011). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) enfatiza que este potencial, pequeño aumento de defectos de nacimiento debe ser sopesado con terapia de mantenimiento contra los riesgos asociados con el abuso de opioide no controlado. La adicción a la heroína se asocia con resultados adversos en el embarazo de los efectos de la retirada repetida de narcóticos en el feto y la placenta (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017c). Éstos incluyen parto prematuro, desprendimiento de la placenta, restricción del crecimiento fetal y muerte fetal.

La abstinencia narcótica neonatal, llamada *síndrome de abstinencia neonatal*, puede manifestarse en 40 a 90% de los recién nacidos expuestos (Blinick, 1973; Creanga, 2012; Dashe, 2002; Zelson, 1973). Como se discutió en el capítulo 33 (p. 625), la irritabilidad del CNS puede progresar a convulsiones si no se trata y puede ir acompañada de taquipnea, episodios de apnea, mala alimentación y fracaso para prosperar. Los neonatos en riesgo se monitorizan de cerca usando un sistema de puntuación, y aquellos severamente afectados son tratados con opiáceos (Finnegan, 1975). La propor-

ción de recién nacidos expuestos que desarrollan el síndrome de abstinencia neonatal ha aumentado de manera significativa en años recientes (Creanga, 2012; Lind, 2015).

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) recomienda que las mujeres embarazadas con trastorno en el uso de opioides se mantengan en terapia opioide-agonista para reducir los riesgos asociados con el abuso de opioides ilícitos y comportamientos asociados. El tratamiento incluye metadona, por lo general a través de un programa licenciado de tratamiento de opiáceos para pacientes ambulatorios, o buprenorfina que puede ser administrada en una oficina por un prescriptor con licencia de buprenorfina. Se recomienda un programa de tratamiento multidisciplinario para reducir la probabilidad de abuso adicional de opioides durante la terapia de mantenimiento. El Colegio (2017c) impide el retiro de la metadona durante el embarazo debido a unas altas tasas de recaída. En el Hospital Parkland, las consumidoras de opioides en el embarazo que disminuyen la terapia de mantenimiento se ofrece la hospitalización para el tratamiento controlado con metadona, con el objetivo de reducir la probabilidad del síndrome de abstinencia neonatal (Dashe, 2002; Stewart, 2013).

Marihuana

Ésta es la droga ilícita más comúnmente utilizada en el embarazo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a).

Basado sobre los datos de la Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas y Salud, la prevalencia del consumo de marihuana en el embarazo fue de casi 4% en 2014 (Brown, 2017). Los cannabinoides no se consideran teratógenos importantes, pero hay preocupación porque los cannabinoides endógenos desempeñan papeles clave en el desarrollo del cerebro humano. En un metaanálisis de casi 8 000 embarazos expuestos, resultados adversos como el nacimiento prematuro y el bajo peso al nacer fueron aumentados sólo en presencia de uso concomitante de tabaco (Conner, 2016).

Drogas misceláneas

La *fenciclidina* (PCP, *phencyclidin*) o polvo de ángel no está asociado con anomalías congénitas. Sin embargo, más de la mitad de los recién nacidos expuestos experimentaron síntomas de abstinencia caracterizados por temblores, nerviosismo e irritabilidad. El *tolueno* es un solvente común usado en pinturas y pegamento. Se informa que la exposición ocupacional tiene riesgos fetales significativos (Wilkins-Haug, 1997). Cuando es abusado por las mujeres en edades gestacionales tempranas, se asocia con la *embriopatía de tolueno* que es fenotípicamente similar al síndrome de alcoholismo fetal. Las anomalías incluyen deficiencia de crecimiento pre y posnatal, microcefalia, hipoplasia del tercio medio facial, fisuras palpebrales cortas y puente nasal ancho (Pearson, 1994). Hasta 40% de los niños expuestos tienen retrasos en el desarrollo (Arnold, 1994).

■ Tabaco

El humo del cigarrillo contiene una mezcla compleja de nicotina, cotinina, cianuro, tiocianato, monóxido de carbono, cadmio, plomo y varios hidrocarburos (Stillerman, 2008). Además de ser fetotóxico, muchas de estas sustancias tienen efectos vasoactivos o reducen los niveles de oxígeno. El tabaco no se considera un teratógeno principal, aunque se han detectado defectos de nacimiento seleccionados que ocurren con mayor frecuencia entre los recién nacidos de mujeres que fuman. Es plausible que las propiedades vasoactivas de humo de tabaco puedan producir defectos congénitos relacionados con alteraciones vasculares. Por ejemplo, la prevalencia de la secuencia de Polonia que es causada por una interrupción en el suministro vascular a un lado del tórax fetal y el brazo ipsilateral, es doblemente mayor en fumadores (Martínez-Frias, 1999). Se ha reportado también un pequeño aumento de riesgo de anomalías cardíacas y puede estar relacionado con la dosis (Alverson, 2011; Malik, 2008; Sullivan, 2015). Un estudio que analiza más de 6 millones de nacimientos encontraron una asociación entre el tabaquismo materno y la hidrocefalia, microcefalia, onfalocelo, gastrosquisis, labio leporino, paladar hendido y anomalías de la mano (Honein, 2001). Los sistemas electrónicos de liberación de nicotina no se consideran seguros ya que la nicotina puede tener efectos adversos en el desarrollo cerebral y pulmonar fetal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017d).

El resultado reproductivo adverso mejor documentado de fumar es una reducción de la relación dosis-respuesta en el crecimiento fetal. Los recién nacidos de madres que fuman pesan en promedio 200 g menos que recién nacidos de no fumadores (D'Souza, 1981). Fumar dobla el riesgo de bajo peso al nacer y aumenta el riesgo de restricción del crecimiento fetal de dos a tres veces (Werler, 1997). Incluso el humo de segunda mano aumenta el riesgo de bajo peso al nacer (Hegaard, 2006). Las mujeres que dejan de fumar al principio del embarazo pueden tener neonatos con pesos al nacer normales (Cliver, 1995). Otros resultados adversos asociados con el tabaquismo incluyen nacimiento prematuro, placenta previa, desprendimiento de placenta, aborto espontáneo y síndrome de muerte súbita del lactante (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017d). También se incrementan los riesgos del asma y la obesidad en la infancia.

REFERENCIAS

- Abel EL, Hannigan JH. Maternal risk factors in fetal alcohol syndrome: provocative and permissive influences. *Neurotoxicol Teratol* 1995;17(4): 445.
- Actelion Pharmaceuticals. Opsumit (Macitentan) prescribing information, 2017. Disponible en: <http://www.opsumit.com/opsumit-prescribing-information.pdf>. Consultado en September 24, 2017.
- Actelion Pharmaceuticals. Tracleer (Bosentan) prescribing information, 2016. Disponible en: www.tracleer.com/assets/PDRs/Tracleer_Full_Prescribing_Information.pdf. Consultado en September 24, 2017.
- Adam MP, Polifka JE, Friedman JM, et al. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157(3):175.
- Ailes EC, Gilboa SM, Gill SK, et al. Association between antibiotic use among pregnant women and urinary tract infections in the first trimester and birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997 to 2011. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2016;106(11):940.
- Allergan. Tazorac (Tazarotene) prescribing information, 2017. Disponible en: https://www.allergan.com/assets/pdf/tazorac_cream_pi.pdf. Consultado en September 24, 2017.
- Alsaad AM, Kaplan YC, Koren G, et al. Exposure to fluconazole and risk of congenital malformations in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2015;52:78.
- Alverson CJ, Strickland MJ, Gilboa SM, et al. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study. *Pediatrics* 2011;127(3):e647.
- Alwan S, Chambers CD. Findings from the National Birth Defects Prevention Study: interpretation and translation for the clinician. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015;103(8):721.
- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Perinatal Care*. 8^o ed. Elk Grove Village: AAP; 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. At-risk drinking and alcohol dependence: obstetric and gynecologic implications. *Committee Opinion* núm. 496, August 2013.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Practice Bulletin* núm. 92, April 2008, Reaffirmed 2016.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Marijuana use during pregnancy and lactation. *Committee Opinion* núm. 722, October 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Methamphetamine abuse in women of reproductive age. *Committee Opinion* núm. 479, March 2011, Reaffirmed 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Opioid use and opioid use disorder in pregnancy. *Committee Opinion* núm. 711, August 2017c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Smoking cessation during pregnancy. *Committee Opinion* núm. 721, October 2017d.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Sulfonamides, nitrofurantoin, and risk of birth defects. *Committee Opinion* núm. 717, September 2017e.
- Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, et al. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2009;149A(6):1241.
- Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS, et al. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 2001;286(2):208.
- Arnold GL, Kirby RS, Langendoerfer S, et al. Toluene embryopathy: clinical delineation and developmental follow-up. *Pediatrics* 1994;93(2):216.
- Bada HS, Bann CM, Bauer CR, et al. Preadolescent behavior problems after prenatal cocaine exposure: relationship between teacher and caretaker ratings (Maternal Lifestyle Study). *Neurotoxicol Teratol* 2011;33(1):78.
- Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, et al. Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 2007;29(5):918.
- Barr M, Cohen MM. ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: the kidneyskull connection. *Teratology* 1991;44(5):485.
- Bateman BT, Paterno E, Desai RJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of congenital malformations. *Obstet Gynecol* 2017;129(1):174.
- Billings RJ, Berkowitz RJ, Watson G. Teeth. *Pediatrics* 2004;113(4 Suppl):1120.
- Blinick G, Jerez E, Wallach RC, et al. Methadone maintenance, pregnancy, and progeny. *JAMA* 1973;225(5):477.
- Braems G, Denys H, De Wever O, et al. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist* 2011;16(11):1547.

- Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 10ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
- Bristol-Meyers Squibb Pharmaceuticals. Coumadin (Warfarin) prescribing information, 2017a. Disponible en: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_coumadin.pdf. Consultado en September 24, 2017
- Bristol-Meyers Squibb Pharmaceuticals. Sustiva (Efavirenz) prescribing information, 2017b. Disponible en: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_sustiva.pdf. Consultado en September 24, 2017
- Bromley R, Weston J, Adab N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD010236.
- Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, et al. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(4):314.e1.
- Brown QL, Sarvet AL, Shmulewitz D, et al. Trends in marijuana use among pregnant and nonpregnant reproductive-aged women, 2002–2014. *JAMA* 2017;317(2):207.
- Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. *BJOG* 1992;99(3):212.
- Buehler BA, Delimont D, van Waes M, et al. Prenatal prediction of risk of the fetal hydanotin syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:1567.
- Carey JC, Martinez L, Balken E, et al. Determination of human teratogenicity by the astute clinician method: review of illustrative agents and a proposal of guidelines. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85(1):63.
- Celgene Corporation: Thalomid (Thalidomide) prescribing information, 2017a. Disponible en: <http://www.celgene.com/content/uploads/thalomid-pi.pdf>. Consultado en September 24, 2017.
- Celgene Corporation: Revlimid (Lenalidomide) prescribing information, 2017b. Disponible en: <http://www.celgene.com/content/uploads/revlimid-pi.pdf>. Consultado en September 24, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. Alcohol use and binge drinking among women of childbearing age—United States, 2006–2010. *MMWR* 2012;61(28):534.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Identification and Management of Lead Exposure in Pregnant and Lactating Women. 2010. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/leadandpregnancy2010.pdf>. Consultado en September 24, 2017.
- Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotoninreuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354(6):579.
- Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum* 2010; 62(5):1494.
- Chasnoff IJ, Chisum GM, Kaplan WE, et al. Maternal cocaine use and genitourinary tract malformations. *Teratology* 37(3):201, 1988 Chaudhry SA, Jong G, Koren G: The fetal safety of levetiracetam: a systematic review. *Reprod Toxicol* 2014;46(1):40.
- Choi BH, Lapham LW, Amin-Zaki L, et al. Abnormal neuronal migration, deranged cerebellar cortical organization, and diffuse White matter astrocytosis of human fetal brain. A major effect of methyl mercury poisoning in utero. *J Neuropathol Neurol* 1978;37(6):719.
- Clayton-Smith J, Donnai D. Human malformations. In Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds.). *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 3ª ed. New York: Churchill Livingstone; 1996.
- Cliver SP, Goldenberg RL, Cutter GR, et al. The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. *Obstet Gynecol* 1995;85(4): 625.
- Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, et al. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994;271(2):146.
- Conner SN, Bedell V, Lipsey K, et al. Maternal marijuana use and adverse neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2016;128(4):713.
- Conover EA, Polifka JE. The art and science of teratogen risk communication. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157(3):227.
- Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformation after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354(23):2443.
- Costei AM, Kozer E, Ho T, et al. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(11):1129.
- Cragan JD, Giboa SM. Including prenatal diagnoses in birth defects monitoring: experience of the Metropolitan Atlanta Congenital Birth Defects Program. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85(1)20.
- Creanga AA, Sabel JC, Ko JY, et al. Maternal drug use and its effect on neonates: a population-based study in Washington state. *Obstet Gynecol* 2012;119(5):924.
- Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, et al. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects, National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:978.
- Crijns HJ, Straus SM, Gispen-de Wied C, et al. Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systematic review. *Br J Dermatol* 2011;164(2):238.
- Cross R, Ling C, Day NP, et al. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood-time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(3):367.
- Dally A. Thalidomide: was the tragedy preventable? *Lancet* 1998;351:1197.
- Dashe JS, Sheffield JS, Olscher DA, et al. Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Obstet Gynecol* 2002; 100(6): 1244.
- Dawson AL, Riehle-Colarusso T, Reefhuis J, et al. Maternal exposure to methotrexate and birth defects: a population-based study. *Am J Med Genet* 2014;164A(9):2212.
- De Raaf MA, Beekhuijzen M, Guignabert C, et al. Endothelin-1 receptor antagonists in fetal development and pulmonary arterial hypertension. *Reprod Toxicol* 2015;56:45.
- Del Campo M, Kosaki K, Bennett FC, et al. Developmental delay in fetal aminopterin/methotrexate syndrome. *Teratology* 1999;60(1):10.
- Di Sessa TG, Moretti ML, Khoury A, et al. Cardiac function in fetuses and newborns exposed to low-dose aspirin during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(4):892.
- Dolk H, Loane M, Garne E, et al. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010;686:349.
- D'Souza SW, Black P, Richards B, et al. Smoking in pregnancy: associations with skinfold thickness, maternal weight gain, and fetal size at birth. *BMJ* 1981;282(6227):1661.
- Ehrenstein V, Sorensen HT, Bakkevig LS, et al. Medical databases in studies of drug teratogenicity: methodological issues. *Clin Epidemiol* 2010; 2(1):37.
- Enns GM, Roeder E, Chan RT, et al. Apparent cyclophosphamide (Cytoxan) embryopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Genet* 1999; 86(3):237.
- Eze N, Smith LM, LaGasse LL, et al. School-aged outcomes following prenatal methamphetamine exposure: 7.5-year follow-up from the infant development, environment, and lifestyle study. *J Pediatr* 2016;170:34.e1.
- Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology* 1993;47(6):533.
- Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JL, et al. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ* 2017;357:j2249.
- Finnegan LP, Connaughton JF, Kron RE et al. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis* 1975;2(1–2):141.
- Fisher SC, Van Zutphen AR, Werler MM, et al. Maternal antihypertensive medication use and congenital heart defects: updated results from the National Birth Defects Prevention Study. *Hypertension* 2017;69(5):798.
- Food and Drug Administration. Advice about eating fish, from the Environmental Protection Agency and Food and Drug Administration; revised fish advice; availability. *Federal Register* 2017a;82(12):6571.
- Food and Drug Administration. Antipsychotic drug labels updated on use during pregnancy and risk of abnormal muscle movements and withdrawal symptoms in newborns. 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243903.htm>. Consultado en September 24, 2017.
- Food and Drug Administration. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Final rule. *Fed Regist* 79(233):72036, 2014.
- Food and Drug Administration: Pregnancy registry information for health professionals. 2017b. Disponible en: <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/ucm256789.htm>. Consultado en September 24, 2017.
- Food and Drug Administration: Reviewer guidance: evaluating the risks of drug exposure in human pregnancies. 2005. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071645.pdf>. Consultado en September 24, 2017.
- Genentech. Copegus (Ribavirin) prescribing information, 2015. Disponible en: https://www.gene.com/download/pdf/copegus_prescribing.pdf. Consultado en September 24, 2017.
- Genentech: Herceptin (Trastuzumab) prescribing information, 2017. Disponible en: https://www.gene.com/download/pdf/herceptin_prescribing.pdf. Consultado en September 24, 2017.
- Gilead Sciences: Letairis (Ambrisentan) prescribing information, 2015. Disponible en: www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/cardiovascular/letairis/letairis_pi.pdf. Consultado en September 24, 2017.
- Goldberg JM, Falcone T. Effect of diethylstilbestrol on reproductive functions. *Fertil Steril* 1999;72(1):1.
- Goldberg O, Moretti M, Levy A, et al. Exposure to nitrofurantoin during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and metaanalysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(2):150.

- Gorman MC, Orme KS, Nguyen NT, *et al.* Outcomes in pregnancies complicated by methamphetamine use. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(4):429.e1.
- Gouin K, Murphy K, Shah PS, *et al.* Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(4):340.e1.
- Grab D, Paulus WE, Erdmann M, *et al.* Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15(1): 19.
- Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol* 1941;Soc 3:35.
- Grimes DA, Schulz KF. False alarms and pseudo-epidemics: the limitations of observational epidemiology. *Obstet Gynecol* 2012;120(4):920.
- Grumbach MM, Ducharme JR. The effects of androgens on fetal sexual development. Androgen-induced female pseudohermaphroditism. *Fertil Steril* 1960;11:157.
- Guerri C, Bazinet A, Riley EP, *et al.* Foetal alcohol spectrum disorders and alterations in brain and behaviour. *Alcohol* 2009;44(2):108.
- Guron G, Friberg P. An intact renin-angiotensin system is a prerequisite for normal renal development. *J Hypertension* 2000;18(2):123.
- Hall JG, Pauli RM, Wilson K, *et al.* Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980;68(1):122.
- Hall HG, McKenna LG, Griffiths DL, *et al.* Complementary and alternative medicine for induction of labor. *Women Birth* 2012;25(3):142.
- Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, *et al.* Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015a;212(4):505.e1.
- Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, *et al.* Indomethacin as a tocolytic harmful to preterm infant. Author reply. *Am J Obstet Gynecol* 2015b;213(6):879.
- Hansen C, Andrade SE, Freiman H, *et al.* Trimethoprim-sulfonamide use during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital anomalies. *Pharmacoevidenciol Drug Saf* 2016;25(2):170.
- Hassouna A, Allam H. Limited dose warfarin throughout pregnancy in patients with mechanical heart valve prosthesis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18(6):797.
- Hegaard HK, Kjaergaard H, Moller LF, *et al.* The effect of environmental tobacco smoke during pregnancy on birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(6):675.
- Hepler DL, Harnett M, Segal S, *et al.* Herbal medicine use in parturients. *Anesth Analg* 94(3):690, 2002 Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC: Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy. *N Engl J Med* 1971;284(15):878.
- Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, *et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(3):228.e1.
- Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, *et al.* Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78(21):1692.
- Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, *et al.* Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A* 2012;158A(3):588.
- Honein MA, Paulozzi LJ, Watkins ML, *et al.* Maternal smoking and birth defects: validity of birth certificate data for effect estimation. *Public Health Rep* 2001;116(4):327.
- Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, *et al.* Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 2011; 365(14): 1304.
- Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, *et al.* Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics* 2016;138(2) e20154256.
- Hoyt AT, Canfield MA, Romitti PA, *et al.* Associations between maternal preconceptional exposure to secondhand tobacco smoke and major birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(5):613.
- Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, *et al.* Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA* 2015;313(21):2142.
- Hyoun SC, Obican SG, Scialli AR, *et al.* Teratogen update: methotrexate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94(4):187.
- Iahnaccone PM, Bossert NL, Connelly CS, *et al.* Disruption of embryonic and fetal development due to preimplantation chemical insults: a critical review. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(2):476.
- Jasper JD, Goel R, Einarson A, *et al.* Effects of framing on teratogenic risk perception in pregnant women. *Lancet* 2001;358(9289):1237.
- Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, *et al.* Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1973;1(7815):1267.
- Jordan AE, Jackson GL, Deardorff D, *et al.* Serotonin reuptake inhibitor use in pregnancy and the neonatal behavioral syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21(10):745.
- Jubilant DraxImage. HICON (Sodium Iodine 131) prescribing information, 2016. Disponible en: <http://www.draximage.com/wp-content/uploads/2016/11/HICON-prod-ins-US.pdf>. Consultado en September 24, 2017.
- Kaplan YC, Ozsarfati J, Etwel F, *et al.* Pregnancy outcomes following first-trimester exposure to topical retinoids: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2015;173(5):1117.
- Khouri MJ, James LM, Flanders WD, *et al.* Interpretation of recurring weak association obtained from epidemiologic studies of suspected human teratogens. *Teratology* 1992;46(1):69.
- Kieler H, Artama M, Engeland A, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ* 2012;344:d8012.
- King RW, Baca MJ, Armenti VT, *et al.* Pregnancy outcomes related to mycophenolate exposure in female kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2017;17(1):151.
- Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R, *et al.* Teratogenic effects of first trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet Gynecol* 1988;72(3Pt2):462.
- Klarskov P, Andersen JT, Jimenez-Solem E, *et al.* Short-acting sulphonamides near term and neonatal jaundice. *Obstet Gynecol* 2013;122(1):105.
- Klip H, Verloop J, van Gool JD, *et al.* Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet* 2002;359(9312): 1102.
- Koren G, Bologa M, Long D, *et al.* Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(5Pt1):1190.
- Koren G, Florescu A, Costei AM, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006;40(5):824.
- Koren G, Pastuszak A, Ito S, *et al.* Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338(16):1128.
- Kutscher AH, Zegarelli EV, Tovell HM, *et al.* Discoloration of deciduous teeth induced by administration of tetracycline antepartum. *Am J Obstet Gynecol* 1966;96(2):291.
- Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, *et al.* Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985;313(14):837.
- Lemoine P, Haroussseau H, Borteyru JP, *et al.* Les enfants de parents alcooliques: anomalies observées, a propos de 127 cas. *Ouest Med* 1968;21:476.
- Lenz W, Knapp K. Thalidomide embryopathy. *Arch Environ Health* 1962;5: 100.
- Li DK, Yang C, Andrade S, *et al.* Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011;343:d5931.
- Lin S, Munsie JP, Herdt-Losavio ML, *et al.* Maternal asthma medication use and the risk of selected birth defects. *Pediatrics* 2012;129(2):317.
- Lind JN, Petersen EE, Lederer PA, *et al.* Infant and maternal characteristics in neonatal abstinence syndrome-selected hospitals in Florida, 2010–2011. *MMWR* 2015;64(8):213.
- Lipshultz SE, Frassica JJ, Orav EJ, *et al.* Cardiovascular abnormalities in infants prenatally exposed to cocaine. *J Pediatr* 1991;118(1):44.
- Maier SE, West JR. Drinking patterns and alcohol-related birth defects. *Alcohol Res Health* 2001;25(3):168.
- Malik S, Cleves MA, Honein MA, *et al.* Maternal smoking and congenital heart defects. *Pediatrics* 2008;121(4):e810.
- Martinez-Frias ML, Czeizel AE, Rodriguez-Pinilla E, *et al.* Smoking during pregnancy and Poland sequence: results of a population-based registry and a case-control registry. *Teratology* 1999;59(1):35.
- May PA, Baete A, Russo J, *et al.* Prevalence and characteristics of fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics* 2014;134(5):855.
- May PA, Gossage JP, Kalberg WO, *et al.* Prevalence and epidemiologic characteristics of FASD from various research methods with an emphasis on recent in-school studies. *Dev Disabil Res Rev* 2009;15(3):176.
- McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, *et al.* Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology* 1994;50(1):27.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360(16):1597.
- Merlob P, Stahl B, Klinger G, *et al.* Tetrada of the possible mycophenolate mofetil embryopathy: a review. *Reprod Toxicol* 2009;28(1):105.
- Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, *et al.* Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(1):51.e1.

- Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 2011;305(19):1996.
- Mølgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A, *et al.* Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2013;369(9):830.
- Munsie JW, Lin S, Browne ML, *et al.* Maternal bronchodilator use and the risk of oral clefts. *Hum Reprod* 2011;26(11):3147.
- Nurmohamed L, Moretti ME, Schechter T, *et al.* Outcome following high-dose methotrexate in pregnancies misdiagnosed as ectopic. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(6):533.e1.
- Oakley GP, Erickson JD. Vitamin A and birth defects. *N Engl J Med* 1995;333(21):1414.
- Ornø A, Koren G. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: do we have now more definite answers related to prenatal exposure? *Birth Defects Res* 2017;109(12):898.
- Paintner A, Williams AD, Burd L, *et al.* Fetal alcohol spectrum disorders—implications for child neurology, Part 2: diagnosis and management. *J Child Neurol* 2012;27(3):355.
- Panchaud A, Csajka C, Merlob P, *et al.* Pregnancy outcome following exposure to topical retinoids: a multicenter prospective study. *J Clin Pharmacol* 2012;52(12):1844.
- Park-Wyllie L, Mazzota P, Pastuszak A, *et al.* Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62(6):385.
- Paterno E, Huybrechts KF, Bateman BT, *et al.* Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations. *N Engl J Med* 2017;376(23):2245.
- Pearson MA, Hoyme HE, Seaver LH, *et al.* Toluene embryopathy: delineation of the phenotype and comparison with fetal alcohol syndrome. *Pediatrics* 1994;93(2):211.
- Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE, *et al.* Angiotensin converting enzyme-inhibitor fetopathy. *J Am Soc Nephrol* 1993;3(9):1575.
- Rasanen J, Jouppila P. Fetal cardiac function and ductus arteriosus during indomethacin and sulindac therapy for threatened preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(1):20.
- Reefhuis J, Gilboa SM, Anderka M, *et al.* The National Birth Defects Prevention Study: a review of the methods. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015;103(8):656.
- Richardson S, Browne ML, Rasmussen SA, *et al.* Associations between periconceptional alcohol consumption and craniosynostosis, omphalocele, and gastroschisis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91(7):623.
- Rocheleau CM, Bertke SJ, Lawson CC, *et al.* Maternal occupational pesticide exposure and risk of congenital heart defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015;103(10):823.
- Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, *et al.* Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995;333(21):1369.
- Sadler TW (ed.). *Langman's Medical Embryology*. 6a. ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990. p. 130.
- Salle B, Sergeant P, Awada A, *et al.* Transvaginal ultrasound studies of vascular and morphological changes in utero exposed to diethylstilbestrol in utero. *Hum Reprod* 1996;11(11):2531.
- Sanofi-Aventis. Arava (Leflunomide) prescribing information, 2016. Disponible en: <http://products.sanofi.us/arava/arava.html/>. Consultado en September 24, 2017.
- Schardein JL. Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: a clinical review. *Teratology* 1980;22(3):251.
- Sebela Pharmaceuticals. Pexeva (Paroxetine) prescribing information, 2017. Disponible en: www.pexeva.com/pdf/Pexeva_20140728_ver7.pdf. Consultado en September 24, 2017.
- Sheehan DM. Herbal medicines, phytoestrogens and toxicity: risk: benefit considerations. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217(3):379.
- Shepard TH. Annual commentary on human teratogens. *Teratology* 2002a;66(6):275.
- Shepard TH. Letters: "proof" of human teratogenicity. *Teratology* 1994;50(2):97.
- Shepard TH, Brent RL, Friedman JM, *et al.* Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology* 2002b;65(4):153.
- Smith LM, LaGasse LL, Derauf C, *et al.* The infant development, environment, and lifestyle study: effects of prenatal methamphetamine exposure, polydrug exposure, and poverty on intrauterine growth. *Pediatrics* 2006;118(3):1149.
- Stewart RD, Nelson DB, Adhikari EH, *et al.* The obstetrical and neonatal impact of maternal opioid detoxification in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(3):267.
- Stiefel Laboratories Soriatane (acitretin) prescribing information. 2015. Disponible en: [https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/Gla-](https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/Gla-xoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Soriatane/pdf/SORIANEPI-MG.PDF)
- xoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Soriatane/pdf/SORIANEPI-MG.PDF. Consultado en September 24, 2017.
- Stillerman KP, Mattison DR, Giudice LC, *et al.* Environmental exposures and adverse pregnancy outcomes: a review of the science. *Reprod Sci* 2008;15(7):631.
- Stillman RJ. In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142(7):905.
- Stingone JA, Luben TJ, Carmichael SL, *et al.* Maternal exposure to nitrogen dioxide, intake of methyl nutrients and congenital heart defects in offspring. *Am J Epidemiol* 2017;186(6):719.
- Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, *et al.* Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301(6):636.
- Strandberg-Larsen K, Nielsen NR, Grønbaek M, *et al.* Binge drinking in pregnancy and risk of fetal death. *Obstet Gynecol* 2008;111(3):602.
- Streissguth AP, Clarren SK, Jones KL, *et al.* Natural history of fetal alcohol syndrome: a 10-year follow-up of eleven patients. *Lancet* 1985;2:85.
- Sullivan PM, Dervan LA, Reiger S, *et al.* Risk of congenital heart defects in the offspring of smoking mothers: a population-based study. *J Pediatr* 2015;166(4):978.
- Teratology Society Public Affairs Committee: Causation in teratology-related litigation. *Birth Def Res A Clin Mol Teratol* 2005;73(6):421.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, *et al.* Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations. *Epilepsia* 2016;57(7):1048.
- Valeant Pharmaceuticals. Tagretin (Bexarotene) prescribing information, 2015. Disponible en: <http://www.valeant.com/Portals/25/PDF/TagretinCapsulesPI.pdf?ver=2016-05-11-044521-020>. Consultado en September 24, 2017.
- van der Heijden BJ, Carlus C, Narcy F, *et al.* Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 2016;171(3):617.
- Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, *et al.* Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology* 2002;66(3):127.
- Van Gelder MM, Reefhuis J, Caton AR, *et al.* Maternal periconceptional illicit drug use and the risk of congenital malformations. *Epidemiology* 2009;20:60.
- Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015;105(2):140.
- Vessey MP. Epidemiological studies of the effects of diethylstilbestrol. *IARC Sci Publ* 1989;335.
- Walker MP, Moore TR, Brace RA. Indomethacin and arginine vasopressin interaction in the fetal kidney. A mechanism of oliguria. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(5):1234.
- Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, *et al.* Prepregnancy obesity as risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(8):745.
- Warkany J. Warfarin embryopathy. *Teratology* 1976;14(2):205.
- Weiss CF, Glazko AJ, Weston JK, *et al.* Chloramphenicol in the newborn infant: a physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses. *N Engl J Med* 1960;262:787.
- Werler MM. Teratogen update: smoking and reproductive outcomes. *Teratology* 1997;55(6):382.
- Weston J, Bromley R, Jackson CF, *et al.* Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD010224.
- West-Ward Pharmaceuticals. Lithium prescribing information, 2016. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=a226a88d-eb57-4c96-afda-939801bca0a9&type=display>. Consultado en September 24, 2017.
- Wiesner J, Knoss W. Herbal medicinal products in pregnancy—which data are available? *Reprod Toxicol* 2017;72:142.
- Wilkins-Haug L. Teratogen update: toluene. *Teratology* 1997;55(2):145.
- Williams JF, Smith VC, American Academy of Pediatrics Committee on Substance Abuse: Fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics* 2015;136(5):e1395.
- Yacobi S, Ornø A. Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008;45(2):95.
- Zelson C, Lee SJ, Casalino M, *et al.* Neonatal narcotic addiction: comparative effects of maternal intake of heroin and methadone. *N Engl J Med* 1973;289(23):1216.

CAPÍTULO 13

Genética

GENÓMICA EN OBSTETRICIA	253
ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS	254
MODOS DE HERENCIA	264
PRUEBAS GENÉTICAS	270

La muerte fetal puede deberse a anomalías en el óvulo debido a alguna enfermedad por parte de la madre y de vez en cuando del padre. La muerte del feto se debe con frecuencia a anomalías en el desarrollo del embrión que son inconsistentes con la vida fetal.

—J. Whitridge Williams (1903)

En la primera edición de *Obstetricia* de Williams, rara vez se hizo referencia a las condiciones hereditarias que Gregor Mendel había descrito 50 años antes. Rápidos han sido los avances hasta 2017, cuando la ciencia de la genética es una importante disciplina obstétrica.

La genética es el estudio de los genes, la herencia y la variación de características heredadas. La genética médica se ocupa de la etiología y la patogénesis de las enfermedades humanas que son, al menos, parcialmente de origen genético, junto con su predicción y prevención. Por tanto, está estrechamente relacionada con la *genómica*, que es el estudio de la función e interacción de los genes. Además de los cromosomas, afecciones genéticas mendelianas y no mendelianas son revisadas en este capítulo; la genética médica incluye el diagnóstico genético prenatal y el de preimplan-

tación así como el estudio genético del recién nacido, que se discuten en los capítulos 14 y 32, respectivamente.

La enfermedad genética es común. Entre 2-3% de los recién nacidos tienen un defecto estructural reconocido. En otro 3% de las personas, se diagnostica un defecto a la edad de 5 años, y entre 8-10% de las personas se descubren a los 18 años cuando presentan una o más anomalías funcionales o de desarrollo. Los avances en genómica se utilizan cada vez más para proporcionar información sobre la susceptibilidad a las enfermedades genéticas, y cada indicación sugiere que este campo realizará una reestructuración del diagnóstico prenatal.

GENÓMICA EN OBSTETRICIA

Terminado en 2003, el Proyecto Genoma Humano identificó más de 25 000 genes humanos y condujo a la rápida expansión de la investigación genómica para comprender mejor la biología de la enfermedad (McKusick, 2003). Más de 99% de nuestro DNA es idéntico. Sin embargo, el código genético varía cada 200 a 500 pares de bases, generalmente como un polimorfismo de un solo nucleótido. El genoma humano contiene más de 80 millones de dichas variantes genéticas, y la comprensión de su papel potencial en la enfermedad, requiere no sólo una interpretación sofisticada, sino también la integración de los recursos (Rehm, 2015).

El Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI, *National Center for Biotechnology Information*) mantiene bases de datos genéticas y genómicas de libre acceso para médicos e investigadores. Varias de estas bases de datos son en particular útiles en obstetricia y en la práctica de la medicina materno-fetal. La base de datos *Gene Reviews* proporciona una información clínica detallada sobre casi 700 afecciones genéticas, incluidos los criterios de diagnóstico, manejo y las consideraciones de asesoramiento genético (National Center for Biotechnology Information, 2017a). La base de datos del Genetec Testing Registry (GTR) contiene información sobre los beneficios y limitaciones de las pruebas disponibles

para un trastorno determinado. Enumera más de 48 000 pruebas genéticas e instrucciones para la recolección de muestras y el transporte a laboratorios individuales en todo el mundo (National Center for Biotechnology Information, 2017b). Otra base de datos en línea, la *Herencia Mendeliana en el Hombre* (OMIM, *Online Mendelian Inheritance in man*), es un catálogo completo de genes y fenotipos humanos que permite a los médicos buscar síndromes basados en rasgos o anomalías particulares. A principios de 2017, OMIM incluyó más de 15 000 genes y casi 5 000 condiciones mendelianas y mitocondriales con una base molecular conocida (Johns Hopkins University, 2017). La Biblioteca Nacional de Medicina (2017) también estableció una base de datos de información genética destinada a las pacientes, para que los aprendices puedan encontrar ayuda especializada: *Genetics Home Reference* (GHR). Esta base de datos contiene más de 2 400 condiciones genéticas y genes, incluidos los recursos para las familias.

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Las anomalías cromosómicas ocupan un lugar destacado en la enfermedad genética. La aneuploidía representa más de 50% de abortos espontáneos en el primer trimestre, aproximadamente 20% de pérdidas del segundo trimestre, y de 6-8% de nacidos muertos y de las muertes tempranas en la niñez (Reddy, 2012; Stevenson, 2004; Wou, 2016). En la red de registros poblacionales de la Vigilancia Europea de Anomalías Congénitas (EUROCAT, *European Surveillance of Congenital Anomalies*), se identificaron anomalías cromosómicas en 0.4% de los nacimientos (Wellesley, 2012). De los embarazos reconocidos con aneuploidía, la trisomía 21 compone sólo más de la mitad de todos los casos. La trisomía 18 representa casi 15% y la trisomía 13 el 5% (figura 13-1).

■ Nomenclatura estándar

Los cariotipos se describen utilizando el Sistema Internacional para Nomenclatura Citogenómica Humana (McGowan-Jordan, 2016).

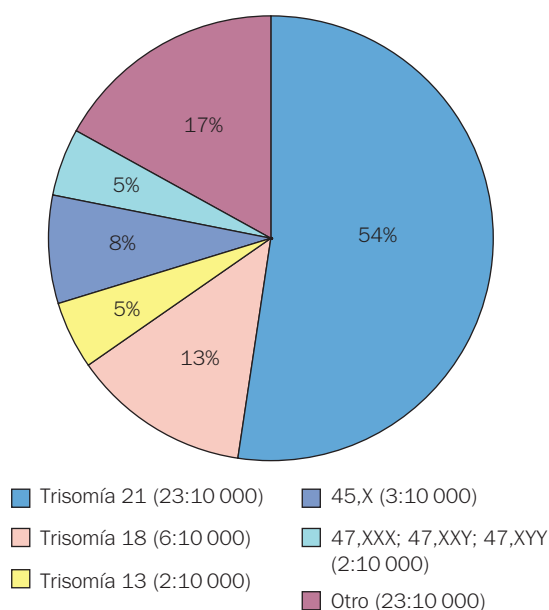


FIGURA 13-1 Prevalencia y proporción relativa de anomalías cromosómicas seleccionadas de los registros basados en la población de EUROCAT (Vigilancia Europea de Anomalías Congénitas) que incluyeron >10 000 nacimientos vivos aneuploides, muertes fetales y terminaciones de embarazo, 2000-2006. (Datos de Wellesley, 2012.)

Las anomalías se dividen en dos grandes categorías —las de *número de cromosomas*, como la trisomía, y las de la *estructura del cromosoma* como la deleción o translocación. Cada cromosoma tiene un brazo corto, denominado “p” o pequeño brazo y un brazo largo, conocido como el brazo “q”, seleccionado porque es la siguiente letra en el alfabeto. Los dos brazos están separados por el centrómero.

Al informar un cariotipo, el número total de cromosomas se enumera primero, lo que corresponde al número de centrómeros. Esto es seguido por los cromosomas sexuales, XX o XY, y luego por una descripción de cualquier variación estructural. Las anomalías específicas se indican mediante abreviaturas estándar, como del (deleción) e inv (inversión). La región o bandas afectadas de los brazos p o q se designan para que el lector conozca la ubicación y el tipo de anomalía exacta. Los ejemplos se muestran en el [cuadro 13-1](#).

La terminología es similar para la hibridación de fluorescencia *in situ*. Descrita en la página 270, esta técnica se usa para identificar de manera rápida una anomalía cromosómica específica y verificar las sospechas de síndromes de microdeleción o microinserción. El informe comienza con la designación *his* para la hibridación *in situ* realizada en células metafásicas y *his nuc* para la hibridación realizada en núcleos interfásicos. Si no se identifica ninguna anomalía, a esto le sigue la región cromosómica específica de la sonda, como 22q11.2, y luego el nombre de la sonda y el número de señales visualizadas, por ejemplo, HIRAx2. Si se identifica una supresión, se incluye antes de la región cromosómica, y el nombre de la sonda es seguida por un signo menos (HIRA–), como se muestra en el cuadro 13-1. Se discute el síndrome de microdeleción 22q11.2 en la página 260.

Una adición reciente a la nomenclatura estándar es la terminología para representar las variantes del número de copias identificadas por *análisis de microarray cromosómico*, que se discute en la página 271. La *variante de número de copia* es otro término para una microdeleción o microinserción de un DNA demasiado pequeño para ser visualizado con un cariotipo estándar. La designación array comienza con la abreviatura *arr* y la versión de la construcción del genoma a la cual las designaciones de nucleótidos están alineadas, como GRCh38 para *Genome Reference Consortium Human Build 38*. A continuación el número del cromosoma en el que se identifica la anomalía, por el brazo p o q, y por las bandas específicas en cuestión. Los informes de array incluyen las coordenadas del par de base afectadas, transmitiendo así el tamaño exacto y la ubicación dentro del genoma para cada anomalía identificada —incluida la copia y variantes numéricas de significado incierto.

■ Anomalías del número de cromosomas

Las anomalías cromosómicas más fácilmente reconocibles son numéricas. La *aneuploidía* es una herencia de un cromosoma adicional, que produce trisomía, o la pérdida de un cromosoma —*monosomía*. Éstos difieren de la *poliploidía*, que es un número anormal de conjuntos de cromosomas haploides, como triploide. La incidencia estimada de diversas anomalías cromosómicas numéricas se muestra en la figura 13-1.

Trisomías autosómicas

Éstas representan aproximadamente la mitad de todas las anomalías cromosómicas. En la mayoría de los casos, la trisomía resulta de la no disyunción que es la falla del emparejamiento cromosómico normal y la separación durante la meiosis. La no intersección puede ocurrir si los cromosomas: 1) no se emparejan, 2) se emparejan adecuadamente, pero se separan antes de tiempo, o 3) no se pueden separar.

CUADRO 13-1 Ejemplos de designaciones de cariotipo utilizando el Sistema internacional 2016 para la nomenclatura citogenética humana

Cariotipo	Descripción
46,XX	Constitución normal de cromosoma femenino
47,XY,+21	Masculino con trisomía 21
47,XX,+21/46,XX	Femenino con un mosaico de células con trisomía 21 y células de constitución normal
46,XY,del(4)(p14)	Masculino con supresión terminal (del) del brazo corto del cromosoma 4 en la banda p14
46,XX,dup(5)(p14p15.3)	Femenino con duplicación (dup) del brazo corto del cromosoma 5 de la banda p14 a la banda p15.3
45,XY,der(13;14)(q10;q10)	Varón con translocación robertsoniana equilibrada (der) de los brazos largos de los cromosomas 13 y 14 —el cariotipo ahora tiene un 13 normal, un 14 normal y la translocación cromosómica, reduciendo el complemento cromosómico 46 normal a 45
46,XX,t(11;22)(q23;q11.2)	Femenino con una translocación recíproca equilibrada (t) entre los cromosomas 11 y 22, con puntos de ruptura en 11q23 y 22q11.2
46,XY,inv(3)(p21q13)	Masculino con inversión (inv) del cromosoma 3 que se extiende desde p21 hasta q13 —una inversión pericéntrica porque incluye el centrómero
46,X,r(X)(p22.1q27)	Femenino con un cromosoma X normal y un anillo (r) X, con las regiones distales a p22.1y q27 eliminada del anillo
46,X,i(X)(q10)	Femenino con un cromosoma X normal y un isocromosoma (i) del brazo largo del otro X
ish 22q11.2(HIRAx2)	FISH de células en metafase utilizando una sonda para el <i>locus</i> HIRA de la región 22q11.2, con 2 señales identificadas, consistente con la microdelección
ish del(22)(q11.2q11.2) (HIRA-)	FISH de células en metafase utilizando una sonda para el <i>locus</i> HIRA de la región 22q11.2, con sólo una señal identificada, consistente con la microdelección
arr[GRCh38] 18p11.32q23 (102328_79093443)x3	Análisis de microarray (arr), forma del genoma GRCh38, que muestra una ganancia de copia única en cromosoma 18 de la banda p11.32 a la banda q23 (esencialmente todo el cromosoma), consistente con la trisomía 18
arr[GRCh38] 4q32.2q35.1 (163146681_183022312)x1	Análisis de microarray (arr), genoma GRCh38, mostrando una copia perdida en el brazo largo del cromosoma 4 de las bandas q32.2 hasta el q35.1 (19.9 Mb)
arr[GRCh38] 15q11.2q26 (23123715_101888908)x2 hmz	Análisis de microarray SNP (arr), genoma GRCh38, que muestra brazo largo del cromosoma 15 homocigótico

FISH (*fluorescence in situ hybridization*): hibridación fluorescente *in situ*; GRCh38: (*Genome Reference Consortium human build 38*); HIRA (*histone cell cycle regulator*): célula de histona regulador de ciclo; SNP (*single nucleotide polymorphism*): pleomorfismo de un solo nucleótido. Usada con permiso de la Dra. Kathleen S. Wilson

El riesgo de cualquier trisomía autosómica aumenta abruptamente con la edad materna, en particular después de los 35 años (figura 13-2). Los ovocitos se suspenden en la mitad de la fase de la meiosis I desde el nacimiento hasta la ovulación, en algunos casos durante 50 años. Después de completar la meiosis en la ovulación, la no disyunción da como resultado que un gameto tenga dos copias del cromosoma afectado, lo que lleva a la trisomía si se fertiliza. El otro gameto, que no recibe ninguna copia del cromosoma afectado, será monosómico si se fertiliza. Se estima que 10-20% de los ovocitos son aneuploides secundarios a errores meióticos, en comparación con 3-4% de los espermatozoides. Aunque cada par de cromosomas tiene la misma probabilidad de tener un error de segregación, es raro que las trisomías distintas de 21, 18 o 13 den como resultado un embarazo a término, y la mayoría de los fetos con trisomías 18 y 13 muere antes del término.

Después de un embarazo con una trisomía autosómica, el riesgo de esta en un futuro embarazo se aproxima a 1% hasta que el peligro relacionado con la edad de la mujer exceda esto. En consecuencia, el diagnóstico prenatal con muestras de vellosidades coriónicas o amniocentesis se ofrece en estos embarazos posteriores (cap. 14, p. 292). Los estudios cromosómicos parentales no están indicados a menos que el embarazo afectado haya sido cau-

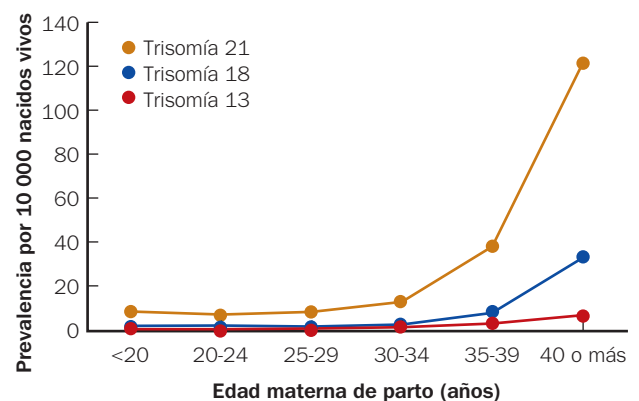


FIGURA 13-2 Prevalencia de trisomías autosómicas según la edad materna encontrada en los programas de vigilancia de defectos congénitos basados en la población en Estados Unidos, 2006-2010, que incluyó nacidos vivos, nacidos muertos y terminaciones de embarazo. (Datos de Mai, 2013. Redibujada con permiso de Dashe JS. Cribado de aneuploidía. *Obstet Gynecol* 2016;128(1):181.)

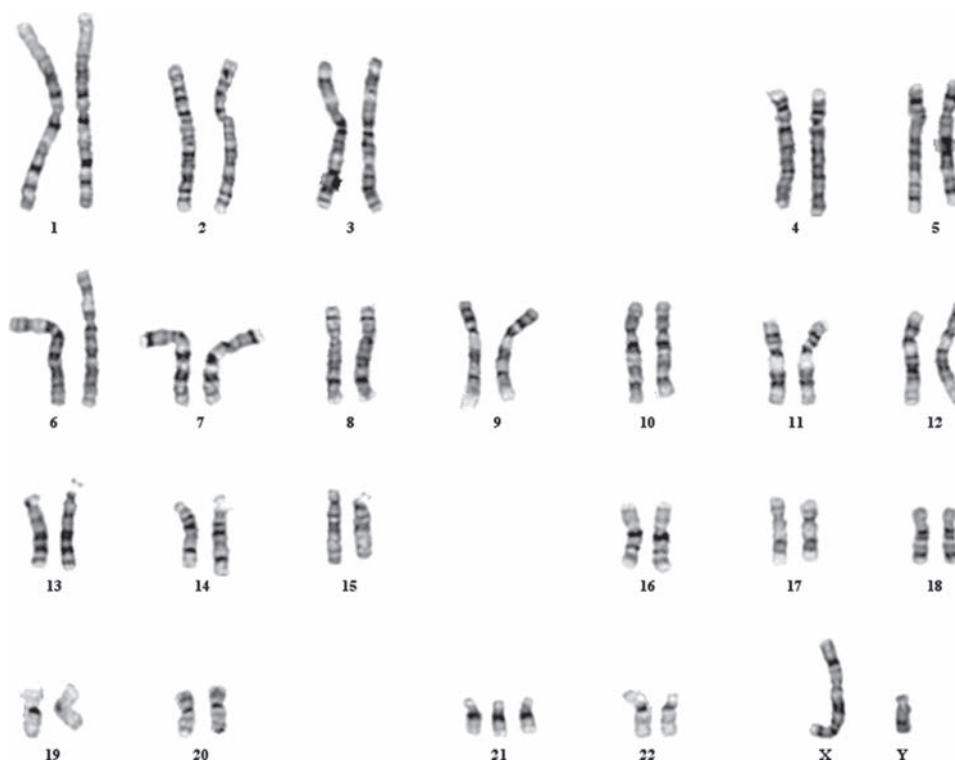


FIGURA 13-3 Cariotipo masculino anormal con trisomía 21 consistente con síndrome de Down (47,XY,+21). (Usado con permiso de Dr. Frederick Elder.)

sado por una translocación desequilibrada u otra reorganización estructural.

La trisomía 21. Síndrome de Down. En 1866 J. L. H. Down describió un grupo de niños con características físicas distintivas. Aproximadamente 100 años después, Lejeune (1959) demostró que el síndrome de Down es causado por una trisomía autosómica (**figura 13-3**). La trisomía 21 causa 95% de los casos de síndrome de Down, mientras que de 3 al 4% de los casos se deben a una translocación robertsoniana, que se describe más adelante (p. 262). El 1 a 2% restante resulta de un isocromosoma o del mosaicismo. La ausencia de disyunción que produce la trisomía 21 ocurre durante la meiosis I en aproximadamente 75% de los casos, y los eventos restantes son durante la meiosis II.

El síndrome de Down es la trisomía no letal más común. Su prevalencia aproximada es de 1 en 500 embarazos reconocidos. Sin embargo, las pérdidas fetales y las terminaciones de embarazo producen prevalencia estimada de 13.5 en 10 000 nacimientos en Estados Unidos, 1 por cada 740 (Mai, 2013; Parker, 2010). La tasa de muerte fetal más allá de 20 semanas de gestación se aproxima a 5% (Loane, 2013). Coincidiendo con la distribución de edad materna más antigua durante las últimas cuatro décadas, la prevalencia del síndrome de Down ha aumentado alrededor de 33% (Loane, 2013; Parker, 2010; Shin, 2009).

Notablemente, las mujeres adultas con síndrome de Down son fértiles, y un tercio de su descendencia tendrá síndrome de Down (Scharrer, 1975). Los varones con síndrome de Down son casi siempre estériles debido a la espermatogénesis marcadamente reducida. Aproximadamente 30% de los fetos del segundo trimestre con el síndrome de Down tienen una malformación importante que se puede identificar por ecografía (Hussamy, 2017; Vintzileos, 1995).

Como se discute en el capítulo 14 (p. 286), cuando se consideran tanto las anomalías mayores como los marcadores de aneuploidía menor, se puede detectar ecográficamente un estimado de 50 a 60% de los embarazos con síndrome de Down (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016d). Aproximadamente la mitad de los neonatos nacidos vivos con el síndrome de Down tiene defectos cardíacos, particularmente del tabique ventricular y del cojín endocárdico (figuras 10-29 y 10-30, p. 202) (Bergstrom, 2016; Freeman, 2008). Las anomalías gastrointestinales se identifican en 12% e incluyen atresia esofágica, enfermedad de Hirschsprung y atresia duodenal (figura 10-38, p. 207) (Bull, 2011).

Las características del síndrome de Down se muestran en la **figura 13-4**. Los hallazgos típicos incluyen braquicefalia; pliegues epicánticos y fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba; manchas de Brushfield, que son manchas grisáceas en la periferia del iris; un puente nasal plano; e hipotonía. Los bebés a menudo tienen piel suelta en la nuca, dedos cortos, un solo pliegue palmar, hipoplasia de la falange media del quinto dedo, y un espacio prominente o “espacio para sandalias” entre el primer y el segundo dedo del pie. Algunos de estos hallazgos son marcadores ecográficos prenatales para el síndrome de Down, revisado en el capítulo 14 (p. 286).

Problemas de salud comunes en niños con síndrome de Down incluye pérdida auditiva en el 75%, problemas de refracción óptica severa, errores en el 50%, cataratas en el 15%, apnea obstructiva del sueño en el 60%, enfermedad de la tiroides en el 15% y una mayor incidencia de leucemia (Bull, 2011). El grado de deterioro mental suele ser de leve a moderado, con un puntaje de coeficiente de inteligencia promedio (IQ, *intelligence quotient*) de 35 a 70. Las habilidades sociales en los niños afectados a menudo son más altas de lo que predicen por sus puntajes de coeficiente de inteligencia.

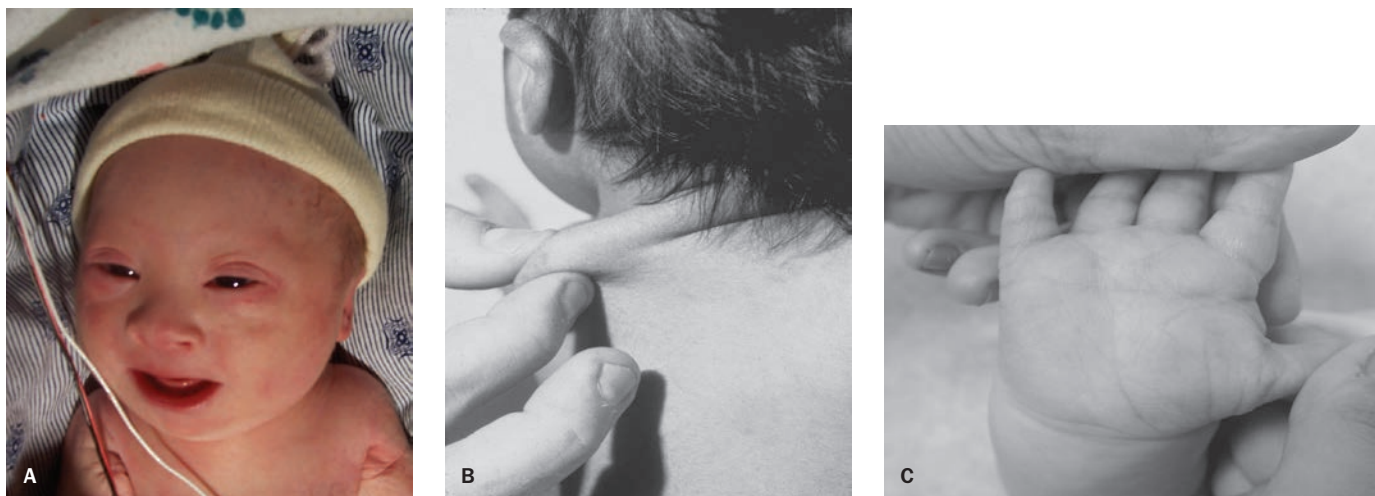


FIGURA 13-4 Síndrome de trisomía 21—Down. **A.** Aspecto facial característico. **B.** Tejido nucal redundante. **C.** Palmar transverso simple pliegue. (Utilizada con permiso del Dr. Charles P. Read y el Dr. Lewis Waber.)

Los datos sugieren que aproximadamente 95% de los bebés nacidos vivos con síndrome de Down sobreviven el primer año. La tasa de supervivencia a los 10 años es, al menos, de 90% en general y de 99% si las malformaciones principales están ausentes (Rankin, 2012; Vendola, 2010). Varias organizaciones ofrecen educación y apoyo para futuros padres frente al diagnóstico prenatal de síndrome de Down. Éstos incluyen la March of Dimes, el Congreso Nacional de síndrome de Down (www.ndscenter.org) y la Sociedad Nacional de Síndrome de Down (www.ndss.org).

Trisomía 18. Síndrome Edwards. La asociación entre esta constelación de anomalías y una trisomía autosómica fue descrita por primera vez por Edwards (1960). Con base en la serie poblacional, la prevalencia de la trisomía 18 se aproxima a 1 en 2 000 embarazos reconocidos, incluidos abortos, los nacidos muertos y los vivos y aproximadamente 1 en 6 600 recién nacidos vivos (Loane, 2013; Parker, 2010). La diferencia en la prevalencia se explica por la alta letalidad de la condición del útero y la terminación de muchos embarazos afectados. Tal vez no sea sorprendente que la supervivencia de los recién nacidos vivos es de igual modo desoladora. Más de la mitad muere dentro de la primera semana, y la tasa de supervivencia a 1 año se aproxima al 2% (Tennant, 2010; Vendola, 2010). El síndrome es de tres a cuatro veces más común en las mujeres (Lin, 2006; Rosa, 2011). A diferencia de los síndromes de Down y Patau, que involucran cromosomas acrocéntricos y por tanto pueden derivarse de una translocación robertsoniana, el síndrome de Edwards resulta poco común de una reordenación cromosómica.

Prácticamente todos los sistemas de órganos pueden verse afectados por la trisomía 18. Las principales anomalías comunes incluyen defectos cardíacos en más de 90%, particularmente en el tabique ventricular, así como la agenesia del vérmix cerebeloso, el mielomeningocele, la hernia diafragmática, onfalocelo, el ano imperforado y anomalías renales como el riñón en herradura (Lin, 2006; Rosa, 2011; Yeo, 2003). Las imágenes ecográficas de varias de estas se muestran en el capítulo 10.

Las anomalías craneales y de las extremidades también son frecuentes e incluyen un occipucio prominente, orejas rotadas y malformadas posteriormente, micrognatia, manos cerradas con superposición de dígitos, aplasia radial con hiperflexión de las muñecas, y *rockerbottom* o pies clavados (figura 13-5). Un cráneo en “forma

de fresa” se observa en aproximadamente 40% de los casos, anormalmente dilatada la cavidad del septo pelúcido en más de 90%, y quistes del plexo coroideo en hasta 50% (Abele, 2013; Yeo, 2003). Es importante destacar que los quistes aislados del plexo coroideo no están asociados con la trisomía 18. Estos quistes sólo aumentan el riesgo de trisomía 18 si hay anomalías estructurales fetales o una aneuploidía anormal, el resultado de la prueba de detección también está presente (Reddy, 2014).

Los embarazos con trisomía 18 que llegan al tercer trimestre a menudo desarrollan restricción del crecimiento fetal, y el peso promedio al nacer es <2 500 g (Lin, 2006; Rosa, 2011). Debido a que los trazados anormales de la frecuencia cardíaca fetal son comunes durante el trabajo de parto, la vía del parto y el manejo de las anomalías de la frecuencia cardíaca deben ser discutidos de antemano. En informes anteriores, más de la mitad de los fetos no diagnosticados se sometieron a cesárea por “sufrimiento fetal” (Schneider, 1981).

Síndrome de trisomía 13. Patau. Esta constelación de anomalías fetales y su asociación con una trisomía autosómica fueron descritas por primera vez por Patau y colegas (1960). La prevalencia de la trisomía 13 se aproxima a 1 en 12 000 nacidos vivos y 1 en 5 000 embarazos reconocidos, que incluye abortos y mortinatos (Loane, 2013; Parker, 2010). Al igual que con la trisomía 18, la trisomía 13 es altamente letal y la mayoría de los fetos afectados se pierden o son aniquilados.

Alrededor de 80% de los embarazos con síndrome de Patau son el resultado de la trisomía 13. El resto es causado por una translocación robertsoniana que implica el cromosoma 13. La reordenación cromosómica estructural más frecuente es una translocación entre los cromosomas 13 y 14, der (13; 14) (q10; q10). Esta translocación es llevada por aproximadamente 1 en 1 300 personas, aunque el riesgo de un recién nacido afectado es menos de 2% (Nussbaum, 2007).

La trisomía 13 se asocia con anomalías de casi todos los sistemas de órganos. Un hallazgo característico es la holoprosencefalia (figura 10-15, p. 195). Esto está presente en cerca de dos tercios de los casos y puede ir acompañado de microcefalia, hipotelorismo y anomalías nasales que van desde un único orificio nasal a una probóscide. Los defectos cardíacos se encuentran hasta en 90% de fetos con trisomía 13 (Shipp, 2002). Otras anomalías que sugieren trisomía 13 incluyen defectos del tubo neural, en particular cefalo-

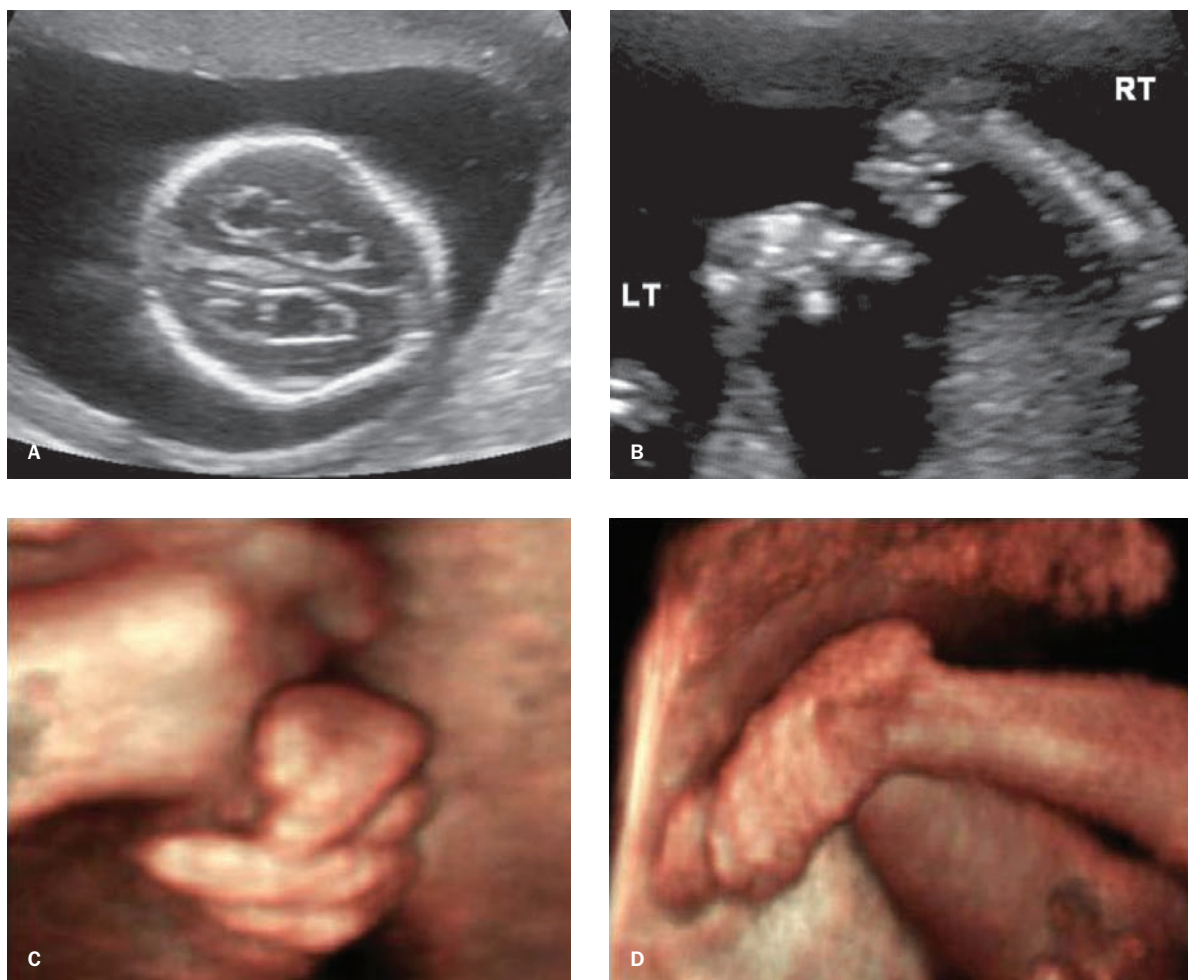


FIGURA 13-5 Síndrome de trisomía 18—Edwards. **A.** Esta vista ecográfica transventricular muestra quistes del plexo coroideo fetal y un cráneo angulado “en forma de fresa”. **B.** Talipomanus (deformidad de la mano) se manifiesta como un solo hueso del antebrazo (*radius*, radio), con las manos en una posición fija, hiperflexión con los antebrazos posición en ángulo recto. **C.** Esta imagen ecográfica tridimensional (3-D) muestra la posición de la mano característica de puños cerrados con dígitos superpuestos. **D.** La imagen ecográfica 3-D muestra un pie rockerbottom.

cele, macroftalmía, labio leporino fisurado, onfalocelo, displasia renal quística, polidactilia, pies rockerbottom y áreas de aplasia de la piel (Lin, 2007). Para el feto o el recién nacido con un cefalocelo, riñones quísticos y polidactilia, el diagnóstico diferencial incluye la trisomía 13 y el síndrome autosómico recesivo de Meckel-Gruber. Las imágenes ecográficas de varios de éstos se muestran en el capítulo 10 (p. 192).

Pocos fetos con trisomía 13 sobreviven hasta el nacimiento. De aquellos que sí, la tasa de supervivencia de 1 semana se aproxima a 40%, y la tasa de supervivencia a 1 año es sólo alrededor de 3% (Tennant, 2010; Vendola, 2010). El asesoramiento sobre el diagnóstico prenatal y las opciones de tratamiento es similar al descrito para la trisomía 18.

A diferencia de otras aneuploidías, la trisomía fetal 13 confiere riesgos a la mujer embarazada. La hiperplacentosis y la preeclampsia se desarrollan hasta en la mitad de los embarazos con trisomía 13, llevados más allá del segundo trimestre (Tuohy, 1992). El cromosoma 13 contiene un gen para la proteína antiangiogénica asociada a la preeclampsia, la quinasa de tirosina-1 semejante a *fms* soluble (*sFlt-1*, *fms-like tyrosine kinase*), (cap. 40, p. 716). Los investigadores han documentado sobreexpresión de la proteína *sflt-1*

por placenta trisómica 13 y en suero de mujeres con preeclampsia (Bdolah, 2006; Silasi, 2011).

Otras trisomías. En ausencia de mosaicismo, discutido más tarde (p. 263), otras trisomías autosómicas rara vez producen un recién nacido vivo. Se han observado casos de nacidos vivos con trisomía 9 y con trisomía 22 (Kannan, 2009; Tinkle, 2003). La trisomía 16 es la trisomía más común que se encuentra entre las pérdidas del primer trimestre y representa el 16% de estas pérdidas. Sin embargo, no es identificada más tarde en gestación. La trisomía 1 nunca ha sido reportada.

Monosomía

La no disyunción crea una cantidad igual de gametos nulisómicos y disómicos. Como regla el material cromosómico perdido es más devastador que el material cromosómico extra, y casi todos los embriones monosómicos se pierden antes de la implantación. La única excepción es la monosomía para el cromosoma X (45, X), síndrome de Turner, que se analiza a continuación. A pesar de la fuerte asociación entre la edad materna y la trisomía, la edad materna y la monosomía no están vinculadas.

Poliploidía

Ésta es una cantidad anormal de un conjunto completo haploide cromosómico. La poliploidía causa alrededor de 20% de los abortos espontáneos, pero es rara en las gestaciones posteriores.

Los embarazos triploides tienen tres conjuntos haploides —69 cromosomas. Uno de los padres debe contribuir dos series y la presentación fenotípica difiere según el padre de origen. Con la *triploidía diándrica*, también conocida como triploidía tipo I, el conjunto cromosómico extra es paterno, como resultado de la fertilización de un óvulo por dos espermatozoides o por un único diploide y, por tanto, un espermatozoides anormal. La triploidía diándrica produce un embarazo parcial molar, discutido en el capítulo 20 (p. 389). La triploidía diándrica representa la mayoría de las concepciones triploides, pero su tasa de pérdida en el primer trimestre es extremadamente alta. Como resultado, dos tercios de los embarazos triploides identificados como más allá del primer trimestre son causados por *triploidía digénica* (Jauniaux, 1999). Con un embarazo con triploidía digénica, también conocido como triploidía tipo II, el conjunto cromosómico extra es materno, y el huevo no puede someterse a la primera o segunda división meiótica antes de la fertilización. Las placentas con triploidía digénica no desarrollan cambios molares. Sin embargo, por lo general el feto muestra una restricción asimétrica del crecimiento.

La prevalencia de embarazos triploides reconocidos se aproxima a 1 de cada 5 000 embarazos (Zalel, 2016). La triploidía es una aneuploidía letal y más de 90% de los fetos con cualquiera de las formas, diándrica o digénica tienen anomalías estructurales múltiples. Éstos incluyen defectos del sistema nervioso central, que afectan en particular a la fosa posterior, así como cardíaca, renal y anomalías de las extremidades (Jauniaux, 1999; Zalel, 2016). La consejería, el diagnóstico prenatal y las opciones del parto son similares a las de las trisomías 18 y 13. El riesgo recurrente para una mujer cuyo feto triploide que sobrevivió pasado el primer trimestre es de 1-1.5% y por tanto el diagnóstico prenatal se ofrece para futuros embarazos (Gardner, 1996).

Los embarazos tetraploides tienen cuatro conjuntos de cromosomas haploides, resultando en 92,XXXX o 92,XXYY. Esto sugiere una falla poscigótica para completar una división temprana de la hendidura. El concepto siempre sucumbe y el riesgo de recurrencia es mínimo.

Anomalías cromosómicas sexuales

El síndrome Turner 45, X. Descrito por primera vez por Turner (1938), después se descubrió que este síndrome era causado por la monosomía X (Ford, 1959). La prevalencia del síndrome de Turner es de aproximadamente 1 de cada 2 500 niñas con vida (Cragan, 2009; Dolk, 2010). El cromosoma X que falta se deriva paternalmente en 80% de los casos (Cockwell, 1991; Hassold, 1990). La detección para el síndrome de Turner con DNA de células libres se discute en el capítulo 14 (p. 284).

El síndrome de Turner es la única monosomía compatible con la vida, pero también es la aneuploidía más común en las pérdidas del primer trimestre, que representa el 20%. Esto es explicado por el amplio rango en el fenotipo. Aproximadamente el 98% de los fetos afectados son tan anómalos que se abortan temprano en el primer trimestre. Del resto, muchos manifiestan grandes higromas quísticos separados, a finales del primer o segundo trimestre (figura. 10-22, p. 198). Cuando los higromas quísticos van acompañados de hidropesía fetal, los fetos casi siempre mueren en el útero (cap 15, p. 309).

Menos de 1% de los embarazos con síndrome de Turner ofrecen un nacido vivo. Y sólo la mitad de estos realmente tienen monosomía X. Alrededor de un cuarto tiene mosaicismo, tal como

45,X/46,XX o 45,X/46,XY, y otro 15% tiene isocromosoma X, es decir, 46,X,i(Xq) (Milunsky, 2004; Nussbaum, 2007).

Las anomalías asociadas con el síndrome de Turner incluyen defectos cardíacos izquierdos, tales como la coartación de la aorta, el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico o la válvula aórtica bicúspide, en un 30-50%; anomalías renales, particularmente el riñón en herradura; e hipotiroidismo. Otras características son talla baja, pecho amplio con pezones muy espaciados, linfodema congénito, hinchazón sobre el dorso de manos y pies y un cuello posterior “palmeado” como resultado de higromas quísticos. Los puntajes de inteligencia generalmente están en el rango normal, pero los individuos afectados están en riesgo de dificultades con la organización visual-espacial, resolución de problemas no verbales e interpretación de señales sociales (Jones, 2006). La hormona de crecimiento por lo general se administra en la infancia para mejorar la baja estatura (Kappelgaard, 2011). Más de 90% tienen digénesis ovárica y requieren repleción de estrógenos comenzando justo antes de la adolescencia. Una excepción es el mosaicismo involucrando al cromosoma Y, ya que esto confiere riesgo de células germinales de neoplasia, independiente de si el niño es fenotípicamente masculino o femenino. En consecuencia, la gonadectomía profiláctica bilateral está indicada (Cools, 2011; Schorge, 2016).

47,XXX. Aproximadamente 1 de cada 1 000 mujeres recién nacidas tiene un cromosoma X adicional —47,XXX. La X adicional es materna derivada en más de 90% de los casos (Milunsky, 2004). Los bebés afectados no tienen una apariencia característica, y en el pasado la mayoría de los niños no llamaron la atención hasta la edad escolar. Sin embargo, la incidencia de 47,XXX está débilmente asociada con la edad materna, y la detección de DNA libre de células ha resultado en un aumento de los diagnósticos (cuadro 14-5, p. 281). Las afecciones frecuentes incluyen estatura alta, hipertelorismo, pliegues epicánticos, cifoscoliosis, clinodactilia e hipotonía (Tartaglia, 2010; Wigby, 2016). Más de un tercio son diagnosticados con una discapacidad de aprendizaje, la otra mitad tienen un trastorno de déficit de atención, y los puntajes cognitivos en general se encuentran en el rango de promedio bajo. Ningún patrón específico de malformaciones se ha descrito, pero los problemas genitourinarios y los trastornos convulsivos son más comunes (Wigby, 2016). El desarrollo puberal no se ve afectado. La insuficiencia ovárica primaria ha sido reportada (Holland, 2001). Debido a la presentación variable y los hallazgos anormales sutiles, se estima que el diagnóstico se determina clínicamente en sólo el 10% de los niños afectados.

Mujeres con dos o más cromosomas X extra —48,XXXX o 49,XXXXX— es probable que presenten anomalías físicas aparentes al nacer. Estos complementos X anormales están asociados con discapacidad intelectual. Para hombres y mujeres, la puntuación del coeficiente de inteligencia es menor con cada cromosoma X adicional.

El síndrome de Klinefelter 47,XXY. Ésta es la anomalía sexual cromosómica más común y se encuentra en aproximadamente 1 en 600 infantes varones. El cromosoma X adicional es materno o paternalmente derivado con igual propensión (Jacobs, 1995; Lowe, 2001). La asociación con la edad avanzada materna o paterna es débil (Milunsky, 2004).

Al igual que 47,XXX, los recién nacidos con 47,XXY por lo general aparecen fenotípicamente normales y no tienen una mayor incidencia de anomalías. Como niños, los varones son típicamente más altos que el promedio y tienen un desarrollo prepuberal normal. Sin embargo, ellos tienen disgenesia gonadal, no experimentan virilización normal y requieren suplementos de testosterona comenzando la adolescencia. Pueden desarrollar ginecomastia. Las puntuaciones del coeficiente de inteligencia generalmente se en-

cuentran en el rango de medio a bajo, y muchos tienen retrasos en el desarrollo del lenguaje y la lectura (Boada, 2009; Girardin, 2011).

47,XYX. Esta aneuploidía ocurre en aproximadamente 1 en 1 000 recién nacidos masculinos. Al igual que con 47,XXX y XXY individuos afectados, los niños tienden a ser altos. Un tercio tiene macrocefalia, casi dos tercios demuestran hipotonía y los temblores también son comunes (Bardsley, 2013). Las tasas de anomalías mayores no son elevadas, aunque el hipertelorismo y la clinodactilia se pueden identificar en más de la mitad. El desarrollo puberal es normal y la fertilidad está intacta. Los niños afectados tienen riesgo de impedimentos en lenguaje oral y escrito, se diagnostica el trastorno por déficit de atención en más de la mitad y la tasa de trastorno del espectro autista también incrementa (Bardsley, 2013; Ross, 2009). Las puntuaciones de inteligencia por lo general se sitúan en el rango normal.

Los hombres con más de dos cromosomas Y—48, XYYY—o con ambos cromosomas X y Y adicionales—48,XXYY o 49,XXXYY—son más propensos a tener anomalías congénitas, problemas médicos y discapacidad intelectual (Tartaglia, 2011).

■ Anomalías de la estructura cromosómica

Las anomalías cromosómicas estructurales incluyen deleciones, inserciones, translocaciones, isocromosomas, inversiones, cromosomas anillos y mosaicismo (véase cuadro 13-1). La prevalencia de nacimientos completos se aproxima a 0.3% (Nussbaum, 2007). La identificación de una anomalía cromosómica estructural conlleva a dos preguntas principales: en primer lugar, ¿qué anomalías fenotípicas o del desarrollo posterior están asociadas con este descubrimiento? En segundo lugar, ¿se indica la evaluación del cariotipo de los padres? Específicamente, ¿están los padres en mayor riesgo de portar estas anomalías? Si es así, ¿cuál es su riesgo de tener una futura descendencia afectada?

Deleciones y microinserciones

Una deleción cromosómica indica que falta una porción de un cromosoma, mientras que una microinserción significa que una parte se ha incluido dos veces. La mayoría de las deleciones y microinserciones ocurren durante la meiosis y son el resultado de una mala alineación o falta de coincidencia durante el emparejamiento de cromosomas homólogos. El segmento desalineado puede ser eliminado, o si la falta de coincidencia permanece cuando los dos cromosomas se recombinan, puede resultar una deleción en un cromosoma y microinserción en el otro (**figura 13-6**). Cuando una deleción o microinserción es identificada en un feto o infante, el cariotipo de los padres debe ser ofrecido, porque si cualquiera de los padres lleva una translocación equilibrada, el riesgo de recurrencia en embarazos posteriores es significativamente incrementado. Las deleciones que involucran segmentos de DNA lo suficientemente grandes como para ser visto con cariotipo citogenético estándar se identifican en aproximadamente 1 en 7 000 nacimientos (Nussbaum, 2007). Las deleciones comunes pueden ser referidas por epónimos—por ejemplo, del 5p se llama *síndrome cri du chat*.

Microdeleciones y microinserciones. Estas deleciones cromosómicas o inserciones—más pequeñas que de 3 a 5 millones de pares de bases—son demasiado pequeños para ser detectadas con el cariotipo estándar. Sin embargo, el análisis microarray cromosómico prenatal (CMA, *chromosomal microarray analysis*), descrito más adelante (p. 271), permite la identificación de síndromes asociados con estas microdeleciones y microinserciones. Cuando se

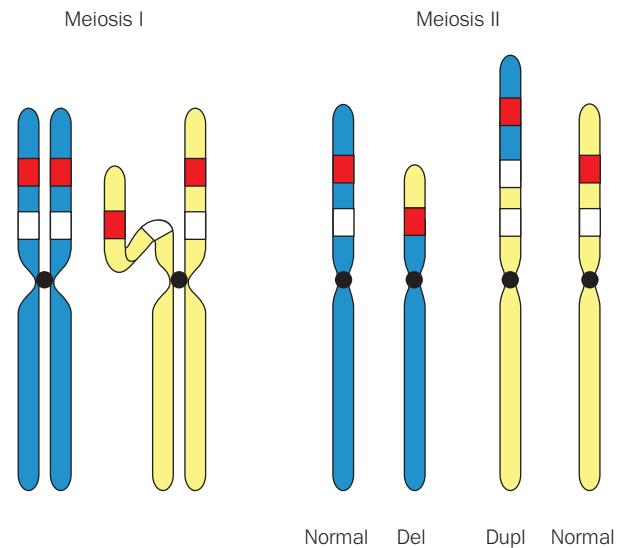


FIGURA 13-6 Una falta de coincidencia durante el emparejamiento de cromosomas homólogos puede conducir a una deleción en un cromosoma y una inserción en el otro. Del (*deletion*): deleción; Dupl (*duplication*): inserción.

usa el CMA, la región de DNA que falta o está duplicada se denomina *variante de número de copia genómica*. A pesar de lo relativo del tamaño pequeño, una microdeleción o microinserción puede implicar un estiramiento de DNA que contiene múltiples genes, causando un *síndrome genético contiguo*, que puede abarcar anomalías fenotípicas serias, pero no relacionadas (Schmickel, 1986). En algunos casos, una microinserción consigue involucrar la región exacta del DNA que causa un síndrome de microdeleción reconocido (**cuadro 13-2**). Cuando clínicamente se sospecha de un síndrome de microdeleción específico, se confirma usando CMA o hibridación fluorescente *in situ*.

Síndrome de microdeleción 22q11.2. Este síndrome es también conocido como síndrome DiGeorge, síndrome Shprintzen y síndrome velocardiofacial. Ésta es la microdeleción más común, con una prevalencia de 1 en 3 000 a 6 000 nacimientos. Aunque heredada de forma autosómica dominante, más de 90% de los casos surgen de mutaciones *de novo*. La microdeleción completa incluye 3 millones de pares de bases, abarca 40 genes, puede incluir 180 características diferentes y de esa manera plantea algunos desafíos legales (Shprintzen, 2008). Las características pueden variar ampliamente, incluso entre los miembros de la familia afectada. Anteriormente, se pensaba que diferentes constelaciones de características caracterizaban a los fenotipos DiGeorge y Shprintzen, pero ahora se acepta que representen la misma microdeleción (McDonald-McGinn, 2015).

En aproximadamente 75% de los individuos afectados, las anomalías asociadas incluyen anomalías cardíacas conotruncuales, como la tetralogía de Fallot, el tronco arterioso, el arco aórtico interrumpido y los defectos del tabique ventricular (McDonald-McGinn, 2015). La inmunodeficiencia, como la linfopenia de células T, también se desarrolla alrededor de 75%. Más de 70% tiene insuficiencia velofaríngea o paladar hendido. Las discapacidades de aprendizaje, trastornos de espectro autista y discapacidad intelectual también son comunes. Otras manifestaciones incluyen hipocalcemia, anomalías renales, disminución de la motilidad esofágica, pérdida de la audición, trastornos del comportamiento y enferme-

CUADRO 13-2 Síndromes de microdelección seleccionados

Síndrome	Prevalencia	Locación	Características
Alagille	1:70 000	20p12.2	Colestasis (escasez de conductos biliares intrahepáticos), enfermedad cardíaca, enfermedad esquelética, anomalías oculares, facies dismórfica
Angelman	1:12 000 a 1:20 000	15q11.2–q13 (genes maternos)	Facies dismórfica —apariencia de “títere feliz”, retraso mental, ataxia, hipotonía, ataques
Cri-du-chat	1:20 000 a 1:50 000	5p15.2–15.3	Desarrollo anormal de la laringe con un llanto “felino”, hipotonía, retraso mental
Kallmann	1:10 000 a 1:86 000	Xp22.3	Anosmia, hipogonadismo hipogonadotrópico
Langer-Giedion	Con dudas	8q23.3	Síndrome tricornofalangeal, facies dismórfica, cabello escaso, piel redundante, retraso mental
Miller-Dieker	Con dudas	17p13.3	Anomalías de migración neuronal con lisencefalia, microcefalia, facies dismórfica
Prader-Willi	1:10 000 a 1:30 000	15q11.2–q13 (genes paternos)	Obesidad, hipotonía, retraso mental, hipogonadismo hipogonadotrópico, manos y pies pequeños
Retinoblastoma	1:280 000	13q14.2	Retinoblastoma, retinoma (neoplasia benigna), tumores no retinianos (segundos primarios)
Rubenstein-Taybi	1:100 000 a 1:125 000	16p13.3	Facies dismórficas, pulgar/dedos anchos, retraso mental, incremento del riesgo tumoral
Smith-Magenis	1:15 000 a 1:25 000	17p11.2	Facia dismórfica, retraso del habla, pérdida de la audición, disturbios del sueño, conductas autodestructivas
Velocardiofacial/ DiGeorge/Shprintzen	1:4 000	22q11.2	Defectos cardíacos conotruncales, paladar hendido, incompetencia velofaríngea, tímica y anomalías paratiroides, retraso del desarrollo
WAGR	1:500 000	11p13	Tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias (incluidos genitales ambiguos), retraso mental
Williams-Beuren	1:7 500 a 1:10 000	7q11.23	Facies dismórfica, malformación dental, retraso mental, estenosis arterial pulmonar aórtica y periférica
Wolf-Hirschhorn	1:20 000 a 1:50 000	4p16.3	Facies dismórfica, retraso en el crecimiento y desarrollo, labio leporino/paladar hendido, coloboma, defectos del tabique cardíaco
Ictiosis ligada a X	1:6 000	Xp22.3	Deficiencia de sulfatasa esteroidea, opacidades corneales

La prevalencia refleja los nacimientos vivos.

Datos de la Biblioteca Nacional de Medicina, 2017; Universidad Johns Hopkins, 2017.

dades psiquiátricas, especialmente esquizofrenia. Hendiduras palpebrales cortas, punta nasal bulbosa, micrognatia, el paladar corto y las orejas pequeñas o rotadas posteriormente son rasgos faciales característicos.

Translocaciones cromosómicas

Éstos son reordenamientos de DNA en los que un segmento de DNA se separa de un cromosoma y se une a otro. Los cromosomas reordenados se llaman cromosomas derivados (der). Hay dos tipos —translocaciones recíprocas y robertsonianas.

Translocaciones recíprocas. Una translocación de doble segmento o recíproca comienza cuando se producen interrupciones en dos diferentes cromosomas. Los fragmentos rotos se intercambian,

entonces cada cromosoma afectado contiene un fragmento del otro. Si no se gana o se pierde material cromosómico en este proceso, la translocación se considera equilibrada. La prevalencia de translocación recíproca se aproxima a 1 en 600 nacimientos (Nussbaum, 2007). Aunque el portador de translocación equilibrada suele ser fenotípicamente normal, el reposicionamiento de los genes dentro de los segmentos cromosómicos puede causar anomalías. El riesgo de una anomalía estructural o de desarrollo importante en una portadora de translocación equilibrada aparente es aproximadamente 6%. Curiosamente, utilizando la tecnología CMA, hasta 20% de las personas que presentan una translocación equilibrada más bien tienen segmentos de DNA faltantes o redundantes (Manning, 2010).

Los portadores equilibrados de translocación están en riesgo de producir gametos desequilibrados, lo que da como resultado una

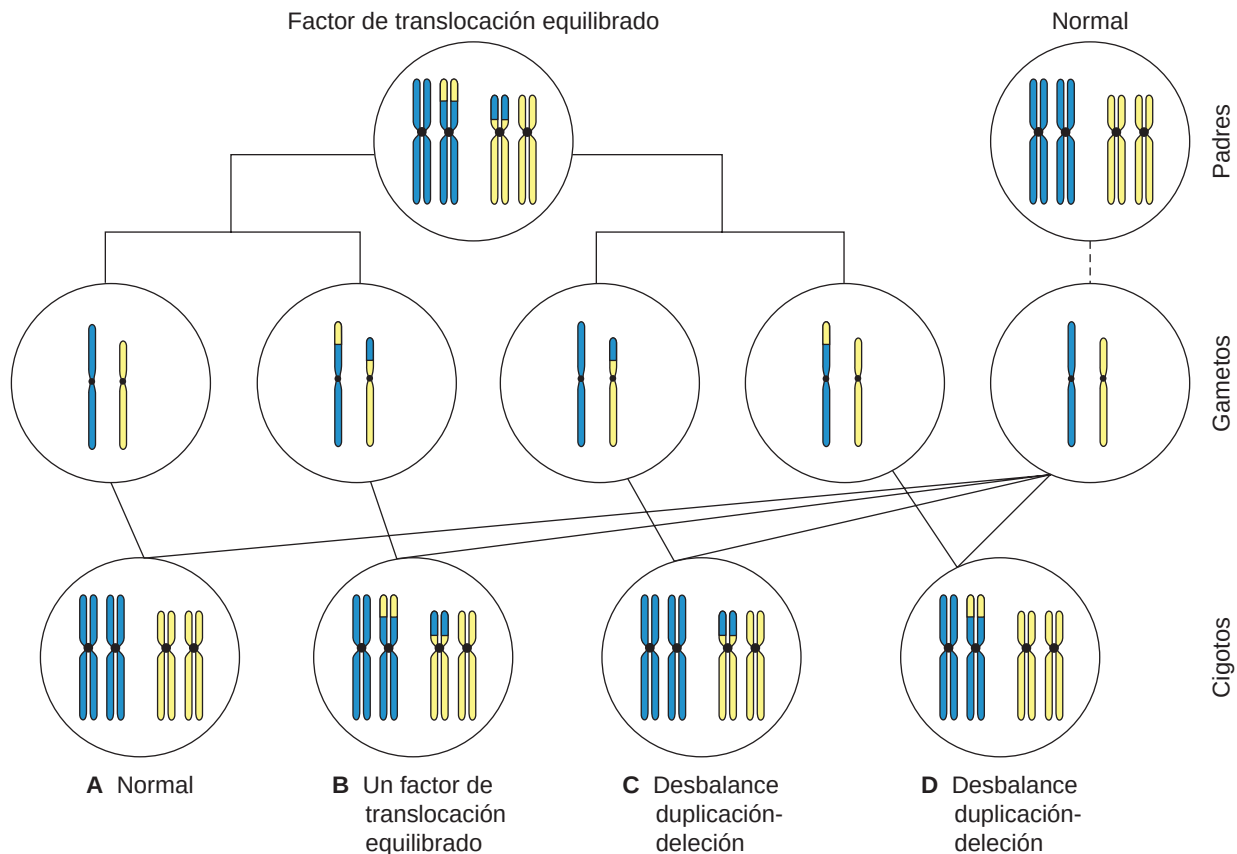


FIGURA 13-7 Un portador de translocación equilibrado puede producir descendencia que también sea portadora de la redistribución equilibrada (B), desbalance duplicación-delección (C, D) o descendencia con complementos cromosómicos normales (A).

descendencia anormal. Como se muestra en la [figura 13-7](#), si un ovocito o esperma contiene un cromosoma desplazado, la fertilización resulta en una translocación no balanceada —monosomía de la parte no afectada y trisomía de la otra parte. El riesgo observado de una translocación específica puede ser estimado algunas veces por un asesor genético. En general el portador de translocación identificado al nacimiento de un niño tiene de 5-30% de riesgo de producir una descendencia con translocación no balanceada. Los portadores identificados por otras razones, por ejemplo, durante una evaluación de infertilidad tienen sólo 5% de riesgo. Esto es probable porque los gametos son tan anormales que las concepciones no son viables.

Translocaciones robertsonianas. Éstas implican sólo cromosomas *acrocentricos*, que son los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22. Los cromosomas *acrocentricos* tienen brazos p extremadamente cortos. En un desplazamiento robertsoniano, los brazos q de dos cromosomas *acrocentricos* se fusionan en un centrómero para formar un cromosoma derivado. El otro centrómero y ambos conjuntos de brazos p se pierden. Debido a que la cantidad de centrómeros determina el recuento cromosómico, un portador de translocación robertsoniana sólo tiene 45 cromosomas. Afortunadamente, los brazos p de los cromosomas *acrocentricos* —las regiones satélites— contienen copias redundantes de genes que codifican el RNA ribosómico. Como éstos están presentes en copias múltiples en otros cromosomas *acrocentricos*, su pérdida no afecta al portador de un desplazamiento, que por lo general es fenotípicamente normal. Sin embargo, cuando el cromosoma derivado está emparejado durante

la fertilización con un cromosoma haploide del compañero, la descendencia resultante será trisómica para ese cromosoma.

Las translocaciones robertsonianas se encuentran en 1 en 1 000 individuos. La incidencia de descendencia anormal se aproxima a 15% si un desplazamiento robertsoniano es portado por la madre y 2% si es portado por el padre. Los desplazamientos robertsonianos no son una causa importante de aborto espontáneo y se encuentran en menos del 5% de las parejas con pérdida recurrente de embarazos. Cuando se descubre que un feto o un niño tienen una trisomía por translocación, a ambos padres se les debe ofrecer un análisis de cariotipo. Si ninguno de los padres es un portador, el riesgo de recurrencia es extremadamente bajo.

Los portadores robertsonianos equilibrados tienen dificultades reproductivas por un número de razones. Si los cromosomas fusionados son homólogos, es decir, el mismo par de cromosomas, el portador puede producir sólo gametos desequilibrados. Cada huevo o esperma contiene ambas copias del cromosoma desplazado, que daría lugar a una trisomía si se fertiliza, o no se copia, lo que daría lugar a la monosomía. Si los cromosomas fusionados no son homólogos, cuatro de los seis posibles gametos son anormales. La translocación robertsoniana más común es der(13; 14)(q10; q10), que representa hasta 20% de los casos de síndrome de Patau (p. 257).

Isocromosomas

Estos cromosomas anormales están compuestos por dos brazos q o dos brazos p de un cromosoma fusionado junto. Se cree que los isocromosomas surgen cuando el centrómero se rompe transver-

salmente en lugar de longitudinalmente durante la meiosis II o mitosis. También pueden ser el resultado de un error meiótico en un cromosoma con una translocación robertsoniana. Un isocromosoma que contiene los brazos q de un cromosoma acrocéntrico se comporta como una translocación robertsoniana homóloga y tal portador consigue producir gametos desequilibrados anormales. Cuando un isocromosoma involucra cromosomas no acrocéntricos, con brazos p que contienen material genético importante, la fusión y la rotura anormal del centrómero da como resultado dos isocromosomas. Uno está compuesto por ambos brazos p y el otro está compuesto por ambos brazos q. Es probable que uno de estos isocromosomas se pierda durante la división celular, lo que resulta en la eliminación de todos los genes localizados en el brazo perdido. Así el portador es por lo general fenotípicamente anormal y produce gametos anormales. El isocromosoma más común implica el brazo largo del cromosoma X, i(Xq), que es la etiología del 15% de los casos de síndrome de Turner.

Inversiones cromosómicas

Cuando hay dos rupturas en el mismo cromosoma, y el material genético intervenido se invierte antes que los cortes sean reparados, el resultado es una inversión cromosómica. Aunque ningún material genético se pierde o se duplica, la reorganización puede alterar la función del gen. Hay dos tipos —inversiones pericéntricas y paracéntricas.

Inversión pericéntrica. Esto es el resultado de rupturas en ambos brazos p y q de un cromosoma, tal que el material invertido incluye el centrómero (figura 13-8). Una inversión pericéntrica causa problemas en la alineación cromosómica durante la meiosis y confiere un riesgo significativo para el portador, de producir gametos anormales y descendencia anormal. En general, el riesgo observado de descendencia anormal en un portador de inversión pericéntrica es de 5-10% si la verificación se realizó después del nacimiento de un niño normal. Pero el riesgo es sólo de 1-3% si es advertido por otra indicación. Una excepción importante es una inversión pericéntrica en el cromosoma 9. Esto es inv (9)(p11q12), que es una variante normal, presente en cerca del 1% de la población.

Inversión paracéntrica. Si hay dos rupturas dentro de un brazo de un cromosoma, ya sea p o q, el material invertido no incluye el centrómero y la inversión es paracéntrica (véase figura 13-8). El portador nunca fabrica gametos balanceados normales o los gametos resultan tan anormales que impiden la fertilización. Por tanto, aunque la infertilidad puede ser un problema, el riesgo de tener una descendencia anormal es extremadamente bajo.

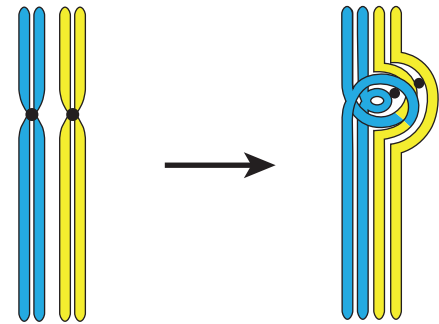
Cromosoma anillo

Si hay supresiones en cada extremo del mismo cromosoma, los extremos pueden unirse para formar un cromosoma anillo. Las regiones de los telómeros, que son los extremos de un cromosoma, contienen nucleoproteína especializada que estabiliza el cromosoma. Si sólo se pierden los telómeros, todo el material genético necesario se conserva, y el portador está esencialmente equilibrado. Si una eliminación se extiende más proximalmente al telómero, el portador es probable que sea fenotípicamente anormal. Un ejemplo de esto es un anillo de cromosoma X, que puede dar como resultado el síndrome del Turner.

■ Mosaicismo cromosómico

Un mosaico individual tiene dos o más líneas celulares citogenéticamente distintas que se derivan de un solo cigoto. La expresión fenotípica del mosaicismo depende de varios factores, incluyendo

Inversión pericéntrica



Inversión paracéntrica

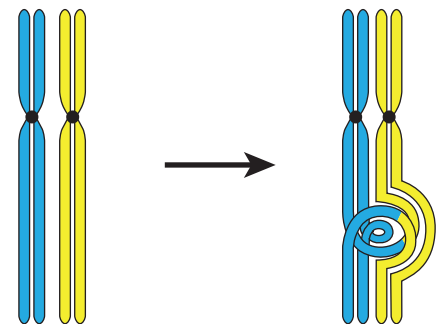


FIGURA 13-8 Mecanismo de la meiosis en el contexto de inversión pericéntrica (una que involucra al centrómero) o inversión paracéntrica (no involucra al centrómero). Los individuos con inversiones pericéntricas tienen mayor riesgo de producir descendencia con una duplicación/delección. Aquellos con inversiones paracéntricas están en mayor riesgo de pérdida temprana del embarazo.

si las células citogenéticamente anormales involucran al feto, parte del feto, sólo la placenta, o alguna combinación. De los cultivos de líquidos amnióticos, el mosaicismo se encuentra en aproximadamente 0.3% pero puede no reflejar el complemento cromosómico fetal (Carey, 2014). Cuando las células anormales están presentes en sólo un matraz de líquido amniótico, el hallazgo probablemente sea pseudomosaicismo, causado por un objeto de cultivo celular (Bui, 1984; Hsu, 1984). Sin embargo, cuando las células anormales involucran múltiples cultivos, es más probable que haya un verdadero mosaicismo y es posible que se realicen más pruebas. Se verifica una segunda línea de células en 60-70% de estos fetos (Hsu, 1984; Worton, 1984).

Mosaicismo placentario confinado

Con muestras de vellosidades coriónicas, los estudios demuestran que hasta 2% de las placentas son mosaicos, con el mosaicismo confinado a la placenta en la mayoría de estos casos (Baffero, 2012; Henderson, 1996). La amniocentesis debe ser propuesta. En una serie de más de 1 000 embarazos con mosaicismo encontrados a partir de muestras de vellosidades coriónicas, la amniocentesis posterior identificó un verdadero mosaicismo fetal en 13%. La disomía uniparental, discutida más tarde (p. 268), se encontró en 2% y el resultado restante del mosaicismo placentario confinado (Malvestiti, 2015).

Si se detecta mosaicismo para un cromosoma que se sabe que contiene genes impresos —como los cromosomas 6, 7, 11, 14 o 15— se deben considerar las pruebas de disomía uniparental, ya que pueden ser consecuencias fetales (Grati, 2014a).

Aunque los resultados con mosaicismo placentario confinado son generalmente buenos, la restricción del crecimiento fetal es más común, y el riesgo de muerte fetal es también mayor (Reddy, 2009). La restricción del crecimiento fetal puede provenir del deterioro del funcionamiento de las células placentarias aneuploides (Baffero, 2012). El mosaicismo placentario para la trisomía 16 confiere un pronóstico particularmente malo.

Mosaicismo gonadal

El mosaicismo confinado a las gónadas probablemente surge de un error mitótico en las células destinadas a convertirse en la gónada, lo que resulta en una población de células germinales anormales. Porque las espermatogonias y ovogonias se dividen a lo largo de la vida fetal y las espermatogonias continúan dividiéndose a lo largo de la edad adulta, el mosaicismo gonadal también puede seguir un error meiótico en los gérmenes celulares previamente normales. El mosaicismo gonadal logra responsabilizar por las enfermedades de *novo* en el descendiente de padres normales. Los ejemplos autosómicos dominantes son acondroplasia y osteogénesis imperfecta y el enlace X incluye la distrofia muscular de Duchenne. El mosaicismo gonadal también explica 6% de riesgo de recurrencia después del nacimiento de un niño con una enfermedad causada por una “nueva” mutación.

MODOS DE HERENCIA

Un trastorno monogénico o *mendeliano* es causado por una mutación o alteración en un único *locus* de un gen en uno o ambos miembros de un par de genes. Los tipos de herencia mendeliana incluyen el autosómico dominante, autosómico recesivo, ligado al X, y ligado al Y. Otros patrones de herencia monogénica, descritos posteriormente, incluyen la herencia mitocondrial, disomía uniparental, impresión y expansión trinucleótida repetida también llamada anticipación. A la edad de 25 años, aproximadamente 0.4% de la población presenta una anomalía atribuida a un trastorno monogénico, y 2% tendrá al menos uno de estos trastornos durante su vida (cuadro 13-3).

Relación entre fenotipo y genotipo

Al considerar la herencia, es el fenotipo el dominante o recesivo, no el genotipo. Con una enfermedad dominante, el gen normal puede dirigir la producción de proteína normal, pero el fenotipo es anormal porque está determinado por la proteína producida por el gen anormal. Con una enfermedad recesiva, un portador heterocigoto puede producir niveles detectables de producto genético anormal pero no tiene características de la condición porque el fenotipo está dirigido por el producto co-gen normal. Por ejemplo, eritrocitos de portadores de anemia de células falciformes contienen aproximadamente 30% de hemoglobina S, pero debido a que el otro 70% es hemoglobina A, estas células no suelen ser falciformes *in vitro*.

Heterogeneidad

La *heterogeneidad genética* explica cómo los diferentes mecanismos genéticos pueden dar como resultado el mismo fenotipo. El lugar de la heterogeneidad indica que un fenotipo de enfermedad específico puede ser causado por mutaciones en diferentes *loci* genéticos. Esto también explica por qué aparecen algunas enfermedades

CUADRO 13-3 Trastornos monogénicos (mendelianos) seleccionados

Dominante autosómico
Acondroplasia
BRCA1 y BRCA2 cáncer de mama y/o de ovario
Deficiencia de antitrombina III
Distrofia miotónica
Enfermedad de Huntington
Enfermedad de Von Willebrand
Enfermedad renal poliquística del adulto
Esclerosis tuberosa
Esferocitosis hereditaria
Hipercolesterolemia familiar
Miocardopatía obstructiva hipertrófica
Neurofibromatosis tipo 1 y 2
Poliposis adenomatosa familiar
Porfiria intermitente aguda
Síndrome de Ehlers-Danlos
Síndrome de Marfan
Síndrome de QT largo
Telangiectasia hemorrágica hereditaria
Autosómico recesivo
α-Deficiencia de antitripsina
Anemia de células falciformes
Fibrosis quística
Enfermedad de Gaucher
Enfermedad de Tay-Sachs
Enfermedad de Wilson
Fenilcetonuria
Hemocromatosis
Hiperplasia suprarrenal congénita
Homocistinuria
Síndromes de talasemia
Ligado al X
Albinismo ocular tipo 1 y 2
Daltonismo
Deficiencia de glucosa-6-fosfato
Distrofia muscular —Duchenne y Becker
Enfermedad de Fabry
Enfermedad granulomatosa crónica
Hemofilia A y B
Raquitismo hipofosfatémico
Síndrome de insensibilidad a los andrógenos
Síndrome X frágil

para seguir más de un tipo de herencia. Un ejemplo es retinitis pigmentosa, que logra desarrollarse después de mutaciones en al menos 35 diferentes genes o *loci* y puede resultar en autosómica dominante, autosómicas recesiva o ligado al X.

La *heterogeneidad alélica* describe cómo las diferentes mutaciones del mismo gen consiguen afectar la presentación de una enfermedad en particular. Por ejemplo, aunque sólo se ha asociado un gen con la fibrosis quística —*el gen regulador de conductancia de la fibrosis quística*— más de 2 000 mutaciones en este gen han sido descritas, y resulta una severidad variable de la enfermedad (caps. 14 y 51, pp. 289 y 997).

La *heterogeneidad fenotípica* explica cómo diferentes estados de enfermedades pueden surgir de diferentes mutaciones en el mismo gen. Como ejemplo, las mutaciones en el *receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3)* en el gen logran dar lugar a varios trastornos esqueléticos diferentes, incluyendo la acondroplasia y la displasia tanatofórica, ambas se discuten en el capítulo 10 (p. 210).

■ Herencia autosómica dominante

Si sólo una copia de un par de genes determina el fenotipo, ese gen se considera dominante. Los portadores tienen un 50% de posibilidad de transmitir el gen afectado con cada concepción. Un gen con una mutación dominante generalmente específica el fenotipo en preferencia del gen normal. Dicho eso, no todos los individuos necesariamente manifestarán una condición autosómica dominante de la misma manera. Factores que afectan el fenotipo de una condición autosómica dominante incluye penetración, expresividad y, ocasionalmente, presencia de genes codominantes.

Penetrancia

Esta característica describe si un gen dominante, es o no expresado en absoluto. Un gen con expresión fenotípica reconocible en todos los individuos es 100% penetrante, mientras que la penetración es incompleta si algunos portadores expresan el gen, pero algunos no. Esto puede expresarse cuantitativamente, por ejemplo, un gen que se expresa de alguna manera en 80% de las personas que tienen ese gen, es 80% penetrante. Considerablemente, la penetrancia incompleta explica por qué algunas enfermedades autosómicas dominantes pueden aparecer para “omitir” generaciones.

Expresividad

Las personas con el mismo rasgo autosómico dominante pueden manifestar la afección de manera diferente, incluso dentro de la misma familia. Los genes con expresividad variable pueden producir manifestaciones de enfermedad que van de leves a graves. Los ejemplos incluyen neurofibromatosis, esclerosis tuberosa y la enfermedad de riñón poliquístico en adultos.

Genes codominantes

Si dos alelos diferentes en un par de genes se expresan en el fenotipo, se consideran codominantes. El tipo de sangre, por ejemplo, está determinado por la expresión de antígenos A y B de glóbulos rojos que pueden expresarse simultáneamente. Otro ejemplo de codominancia es el grupo de genes responsables de producción de hemoglobina. Un individuo con un gen que dirige la producción de hemoglobina S y la otra producción dirigida de hemoglobina C producirán hemoglobina S y C (capítulo 56, p. 1082).

Edad paterna avanzada

La edad paterna mayor de 40 años se asocia con un mayor riesgo de mutaciones genéticas espontáneas, en particular sustituciones de bases únicas. Esto puede dar como resultado, descendientes con nuevos trastornos autosómicos dominantes o estados del portador ligados al cromosoma X. En especial, la edad paterna avanzada se ha asociado con mutaciones en el gen *receptor del factor de crecimiento fibroblástico 2 (FGFR2, fibroblast growth factor receptor 2)* que pueden causar síndromes de craneosinostosis tales como los síndromes de Apert, Crouzon y Pfeiffer; mutaciones en el gen *FGFR3*, que pueden tener como consecuencia la acondroplasia y la displasia

tanatofórica; y mutaciones en el *proto-oncogén RET*, que consigue causar múltiples síndromes de neoplasia endocrina (Jung, 2003; Toriello, 2008). Utilizando la secuencia completa del genoma, descrita más adelante (p. 272), Kong y asociados (2012) también demostraron que la edad paterna contribuye a un aumento en la tasa de polimorfismos de un nucleótido sencillo entre los descendientes. Esta tasa es de aproximadamente dos mutaciones para cada año de edad paterna. Debido a que los trastornos autosómicos dominantes son poco comunes, el riesgo real para cualquier condición es bajo, y no se recomienda específicamente ningún examen o prueba.

La edad paterna avanzada también se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor para el síndrome de Down fetal y para las anomalías estructurales aisladas (Grewal, 2012; Toriello, 2008; Yang, 2007). Por lo general no se considera que represente un riesgo elevado para otras aneuploidías, tal vez porque el esperma aneuploide puede fertilizar un huevo.

■ Herencia autosómica recesiva

Las enfermedades recesivas se desarrollan sólo cuando ambas copias de genes son anormales. Muchas enfermedades por deficiencia de enzimas muestran herencia autosómica recesiva, y la actividad enzimática en el portador es usualmente cerca de la mitad de lo normal. A menos que los portadores sean evaluados por una enfermedad específica, como la fibrosis quística, generalmente se reconocen sólo después del nacimiento de un niño afectado o el diagnóstico de un miembro de la familia afectada (cap. 14, p. 289). Si una pareja tiene un niño con una enfermedad autosómica recesiva, el riesgo de la recurrencia es de 25% para cada embarazo posterior. Por tanto, 1/4 de la descendencia será homocigótica normal, 2/4 serán heterocigotos portadores y 1/4 será homocigoto anormal. En otras palabras, tres de cuatro niños serán fenotípicamente normales, y 2/3 de los hermanos fenotípicamente normales son en realidad portadores.

Un portador heterocigoto de una afección recesiva sólo está en riesgo de tener hijos afectados si su pareja es heterocigota u homocigoto para la enfermedad. Los genes para las enfermedades autosómicas recesivas raras tienen baja prevalencia en la población general. Por tanto, la probabilidad de que un compañero sea un portador de genes es pequeña, a menos que haya consanguinidad o que la pareja sea un miembro de un grupo en riesgo. Los portadores heterocigotos por lo general no son detectables clínicamente, pero pueden tener anormalidades en las pruebas bioquímicas que se logran usar para la detección de portadores. Otras condiciones recesivas sólo se pueden identificar mediante pruebas genéticas moleculares (cap. 14, p. 288).

Errores innatos del metabolismo

La mayoría de estas enfermedades autosómicas recesivas son el resultado de la ausencia de una enzima crucial, que conduce a un metabolismo incompleto de proteínas, lípidos o carbohidratos. Los intermediarios metabólicos que se acumulan son tóxicos para varios tejidos y pueden causar discapacidad intelectual u otras anomalías.

Fenilcetonuria. Es también conocida como deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (PAH, *phenylalanine hydroxylase*), esta enfermedad autosómica recesiva es causada por la mutación en el gen *PAH*. El PAH metaboliza fenilalanina a tirosina y los homocigotos tienen reducción o ausencia de actividad enzimática. Esto conduce a altos niveles anormales de fenilalanina, lo que resulta en un deterioro intelectual progresivo, autismo, convulsiones, déficit motor y anomalías neuropsicológicas (Blau, 2010). Porque la fenilalanina inhibe competitivamente la tirosina hidroxilasa, que es esencial para la producción de la melanina, las personas afectadas

también tienen hipopigmentación en el cabello, los ojos y la piel. Se han caracterizado más de 500 mutaciones del gen *PAH* y la frecuencia portadora es de 1 en 60, de manera que la enfermedad afecta aproximadamente 1 en 15 000 recién nacidos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017c). El diagnóstico puntual y la restricción de la fenilalanina en la dieta que comienza temprano en la infancia es esencial para prevenir el daño neurológico y la indicación de todos los estados es realizar examen de detección de fenilcetonuria (PKU) a los recién nacidos.

La restricción de fenilalanina sólo resultaría en un consumo inadecuado de proteínas y se requiere una suplementación de aminoácidos libres de fenilalanina. Además, en 2007, una forma sintética del cofactor de *PAH* tetrahidrobiopterina (sapropterina) fue aprobado para el tratamiento de PKU. Aproximadamente de 25-50% de las personas afectadas son sensibles a la sapropterina y pueden experimentar una disminución significativa en los niveles de fenilalanina y una mejoría en los síntomas neuropsiquiátricos (Vockley, 2014). Para toda la vida es necesario el mantenimiento de las concentraciones de fenilalanina en el rango de 2 a 6 mg/dL (120 a 360 µmol/L) para prevenir el empeoramiento de los problemas neurocognitivos y psiquiátricos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017c). Afortunadamente, hasta aquellos que han suspendido previamente las terapias pueden experimentar mejora de la función neuropsicológica con tratamiento.

Durante el embarazo, las mujeres con PKU cuyos niveles de fenilalanina permanecen por encima del rango recomendado corren riesgo de tener una descendencia normal (heterocigótica) que sustenta un daño en el útero como resultado de estar expuesto a concentraciones tóxicas de fenilalanina. La fenilalanina se transporta activamente al feto. La hiperfenilalaninemia aumenta el riesgo de aborto espontáneo y para la embriopatía por PKU, que se caracteriza por discapacidad intelectual, microcefalia, convulsiones, retraso del crecimiento y anomalías cardíacas. Entre las mujeres con dietas sin restricciones, el riesgo de tener un niño con discapacidad intelectual excede el 90%, la microcefalia ocurre en más de 70% y muchos niños de 1 en 6 tienen defectos cardíacos (Lenke, 1980). El Estudio Colaborativo de Fenilcetonuria Materna, que incluyó 572 embarazos seguidos por más de 18 años, informó que el mantenimiento de niveles séricos de fenilalanina en el rango recomendado entre 2 y 6 mg/dL redujeron significativamente el riesgo de anomalías fetales y resultó en puntajes de coeficiente de inteligencia infantil en el rango normal (Koch, 2003; Platt, 2000). Se recomienda el asesoramiento preconcepcional y la consulta con proveedores de centros experimentados de PKU.

Consanguinidad

Dos personas se consideran consanguíneas si tienen al menos un ancestro reciente en común. Aunque es poco común en países occidentales, más de mil millones de personas se estiman vivir en países en los que el 20-50% de los matrimonios son consanguíneos (Romeo, 2014). En la genética médica, una unión es consanguínea si está entre primos segundos o parientes cercanos. Los parientes de primer grado comparten la mitad de sus genes, los parientes de segundo grado comparten un cuarto y los primos carnales, comparten un octavo. Debido al potencial de genes perjudiciales compartidos, la consanguinidad confiere un mayor riesgo de tener descendientes con enfermedades autosómicas recesivas raras o trastornos multifactoriales. En las series basadas en la población, se informa que los primos hermanos tienen un doble riesgo de anomalías congénitas (Sheridan, 2013; Stoltenberg, 1997). La consanguinidad también se asocia con una mayor tasa de muerte fetal (Kapurubandara, 2016). Debido a la realización de CMA usando una plataforma

de polimorfismo de un solo nucleótido se pudo identificar la consanguinidad, es importante que el asesoramiento previo a la intervención incluya esta posibilidad.

El incesto se define como una relación sexual entre parientes en primer grado tales como padre-hijo o hermano-hermana y es universalmente ilegal. La consecuencia de tales uniones conlleva el mayor riesgo de resultados anormales, y estudios anteriores informaron que hasta el 40% de la descendencia fueron anormales como resultado de trastornos recesivos y multifactoriales (Baird, 1982; Freire-Maia, 1984).

Herencia ligada al enlace X y ligada al enlace Y

La mayoría de las enfermedades ligadas al X son recesivas. Ejemplos comunes incluyen daltonismo, hemofilia A y B y la distrofia muscular de Duchenne y Becker. Los hombres con un gen recesivo de enlace X generalmente se ven afectados por la enfermedad que causa, porque carecen de un segundo cromosoma X para expresar el gen dominante normal. Un hombre con una enfermedad de enlace X no puede haber afectado a sus hijos porque no consiguen recibir su cromosoma X. Cuando la mujer porta un gen que causa una afección recesiva de enlace X, cada uno de sus hijos tiene un 50% de riesgo de verse afectado, y cada hija tiene un 50% de probabilidades de ser portadora.

Las mujeres con un gen recesivo de enlace X por lo general no se ven afectadas por la enfermedad que causa. En algunos casos, sin embargo, la inactivación aleatoria de un cromosoma X en cada célula —denominada lionización— es asimétrica y las portadoras pueden tener características de esta condición. Por ejemplo, cerca de 10% de las portadoras de hemofilia A tendrán niveles de factor VIII a niveles menores de 30% de lo normal, y una proporción similar de mujeres portadoras de hemofilia B tienen niveles de factor IX de menos de 30%. Los niveles por debajo de estos umbrales confieren un mayor riesgo de un sangramiento anormal cuando las mujeres afectadas dan a luz (Plug, 2006). En efecto, incluso con niveles más altos, se informa que las portadoras están en mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas (Olsson, 2014). De modo semejante, las portadoras de distrofia muscular de Duchenne o Becker tienen un riesgo elevado de miocardiopatía, y se recomienda la evaluación periódica de la disfunción cardíaca y los trastornos neuromusculares (Academia Americana de Pediatría, 2008).

Los trastornos dominantes ligados al cromosoma X afectan principalmente a las mujeres, porque tienden a ser letales en los hombres. Dos ejemplos son el raquitismo resistente a la vitamina D y la incontinencia pigmentada. Una excepción es el síndrome de X frágil, que se analiza posteriormente.

La prevalencia de trastornos cromosómicos ligados al enlace Y es baja. Este cromosoma porta genes importantes para la determinación del sexo y diversas funciones celulares relacionadas con la espermatogénesis y desarrollo óseo. La eliminación de genes en el brazo largo de Y produce defectos espermatogénicos graves, mientras que los genes en la punta del brazo corto son críticos para el emparejamiento cromosómico durante la meiosis y para la fertilidad.

Herencia mitocondrial

Las células humanas contienen cientos de mitocondrias, cada una con su propio genoma y sistema de replicación asociado. Los ovocitos contienen aproximadamente 100 000 mitocondrias. Los espermatozoides tienen sólo 100, y estos se destruyen después de la fertilización. Cada mitocondria tiene copias múltiples de una molécula circular de DNA de 16.5 kb que contiene 37 genes. El DNA

mitocondrial codifica péptidos requeridos para la fosforilación oxidativa y codifica RNA ribosomal y de transferencia.

Las mitocondrias son heredadas exclusivamente de la madre. Por tanto, aunque los hombres y las mujeres pueden verse afectados por un trastorno mitocondrial, la transmisión es sólo a través de la madre. Cuando una célula se replica, el DNA mitocondrial se ordena al azar en cada una de las células hijas, un proceso denominado segregación replicativa. Una consecuencia de la segregación replicativa es que cualquier mutación mitocondrial se propagará al azar en las células hijas. Porque cada célula contiene múltiples copias del DNA mitocondrial, la mitocondria puede contener sólo un DNA normal o anormal, denominado *homoplasmia*. Alternativamente, logra contener los dos DNA normal y mutado, en particular *heteroplasmia*. Si se fecunda un ovocito heteroplásmico, la relativa proporción de DNA mutado puede afectar si el individuo manifiesta una enfermedad mitocondrial determinada. No es posible predecir el grado potencial de heteroplasmia entre la descendencia, y esto plantea desafíos para el asesoramiento genético.

A partir de 2016, fueron descritas 33 enfermedades o condiciones mitocondriales con la base molecular en la Herencia Mendeliana en el Hombre en línea (Johns Hopkins University, 2017). Los ejemplos incluyen epilepsia mioclónica con fibras rojas irregulares (MERRF, *myoclonic epilepsy ragged red fibers*), la atrofia óptica de Leber, el síndrome de Kearns-Sayre, el síndrome de Leigh, varias formas de miopatía mitocondrial, cardiomiopatía y la susceptibilidad a la toxicidad del cloranfenicol.

■ Triplete de DNA repetido expansión-anticipación

La primera ley de Mendel es que los genes se transmiten sin cambios, de los padres a sus descendientes, excepto en nuevas mutaciones, esto es cierto para muchos genes o rasgos. Sin embargo, ciertos genes son inestables, y su tamaño, y por tanto su función, pueden ser alterados durante la transmisión de padres a hijos. Esto se manifiesta clínicamente por anticipación, un fenómeno en el que los síntomas de la enfermedad parecen ser más severos y aparecen a una edad más temprana en cada generación sucesiva. Ejemplos de algunos tripletes de DNA (trinucleótido) por las enfermedades repetidas se muestran en el [cuadro 13-4](#).

Síndrome de X frágil

Ésta es la forma hereditaria más común de discapacidad intelectual y afecta aproximadamente a 1 de cada 3 600 hombres y 1 de cada 4 000 a 6 000 mujeres (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a). El síndrome de X frágil es causado por la expansión de un segmento de DNA repetido de trinucleótido

citosina-guanina guanina (CGG, *cytosine-guanine-guanine*) en el cromosoma Xq27.3. Cuando el número repetido de CGG alcanza un tamaño crítico, la mutación completa y el gen *X frágil de retraso mental 1* (FMR1, *fragile X mental retardation 1*) se vuelve metilado. La metilación inactiva el gen, que detiene la expresión de la proteína FMR1. Esta proteína es más abundante en las células nerviosas y es esencial para el desarrollo cognitivo normal.

Aunque la transmisión del síndrome está ligada a X, tanto el sexo del individuo afectado como el número de repeticiones CGG determinan el grado de normalidad o deterioro clínico. La discapacidad intelectual es generalmente más severa en los hombres, en cuyos puntajes promedio de IQ son de 35 a 45 (Nelson, 1995). Las personas afectadas pueden tener problemas del habla y el lenguaje y déficit de atención por hiperactividad. El síndrome de X frágil es también la causa conocida más común de autismo o comportamiento "autista". Las anomalías fenotípicas asociadas se vuelven más prominentes con la edad e incluyen una cara estrecha con mandíbula grande, orejas prominentes, anomalías del tejido conectivo y macroorquidismo en hombres pospúberes. Clínicamente, cuatro grupos han sido descritos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a):

- Mutación completa: más de 200 repeticiones
- Premutación: de 55 a 200 repeticiones
- Repeticiones intermedias: de 45 a 54 repeticiones
- No afectado: menos de 45 repeticiones

Las mutaciones completas (penetrantes) se expresan en todos los hombres y muchas mujeres. Cuando hay una mutación, los hombres suelen tener importantes alteraciones cognitivas y de comportamiento y características fenotípicas. En las mujeres, la inactivación aleatoria X, sin embargo, da como resultado una expresión variable, y la discapacidad puede ser mucho menos severa. En raras excepciones, el padre de origen de expansión repetida que conduce a una mutación completa es mujer (Monaghan, 2013).

Para las personas con premutación, la evaluación y el asesoramiento son más complejos. Una mujer con premutación frágil X está en riesgo de tener descendencia con la mutación completa, dependiendo del número de repeticiones, el riesgo de una mutación completa en una descendencia es 5% o menos si el número de repetición de CGG es <70 pero excede 95% con 100 a 200 repeticiones de CGG (Nolin, 2003). La expansión es extremadamente improbable en un portador de premutación masculino, pero todas sus hijas llevarán la premutación. Entre las mujeres sin factores de riesgo, aproximadamente 1 en 250 tiene una premutación frágil X, y el riesgo se aproxima a 1 en 90 en aquellos con antecedentes familiares de discapacidad intelectual (Cronister, 2008). Los portadores de la premutación pueden experimentar significativas consecuencias en la salud. Los hombres con la premutación están en mayor riesgo de síndrome de ataxia temblorosa frágil X (FXTAS, *fragile X tremor ataxia syndrome*). Este síndrome se caracteriza por la pérdida de memoria, déficit en la función ejecutiva, ansiedad y demencia (Monaghan, 2013). Las mujeres están también en riesgo para FXTAS, aunque no tanto. También tienen un 20% de riesgo de insuficiencia ovárica primaria asociada a X frágil.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016c, 2017a) recomienda la detección de portadores para mujeres con antecedentes familiares de síndrome de X frágil, los individuos con discapacidad intelectual inexplicada, retraso en el desarrollo, o autismo y mujeres con insuficiencia ovárica primaria.

El diagnóstico prenatal se puede lograr mediante amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas. Las muestras obtenidas alcanzan a definir el número repetido de CGG, aunque las muestras de vellosidades coriónicas no logren exactamente determinar con precisión el estado de metilación del gen FMR1.

CUADRO 13-4 Algunos trastornos causados por tripleta de DNA expansión repetida

Ataxia de Friedreich
Ataxia espinocerebelosa
Atrofia dentatorrubral. Palidoluisiana
Atrofia muscular espinal y bulbar
Distrofias miotónicas
Enfermedad de Huntington
Síndrome de X frágil

Impresión

Este término describe algunos genes que son heredados, pero no expresados, dependiendo de si son heredados de la madre o el padre. Por tanto, el fenotipo resultante varía de acuerdo con el padre de origen. La impresión afecta la expresión del gen por un control epigenético, que modifica la estructura genética utilizando métodos aparte de alterar la secuencia subyacente de nucleótidos. Por ejemplo, la adición de grupo metilo puede alterar la expresión génica y, por tanto, afectar el fenotipo sin cambiar el genotipo. Es importante destacar que el efecto puede ser revertido en una generación posterior, porque una mujer que hereda un gen marcado de su padre— lo pasará en sus ovocitos con una marca materna en lugar de paterna— y viceversa.

Las enfermedades seleccionadas que pueden implicar la impresión se muestran en el [cuadro 13-5](#). Un ejemplo útil incluye dos enfermedades muy diferentes que afectan a la misma región de DNA. Primero, el síndrome *Prader-Willi* se caracteriza por obesidad e hiperfagia; baja estatura; manos pequeñas, pies y genitales externos, y leve retraso mental. En más del 70% de los casos, el síndrome de *Prader-Willi* es causado por microdeleción o disrupción paterna en 15q11.2-q13. El resto de los casos se deben a disomía uniparental materna o debido a la impresión de genes maternos con el gen paterno inactivado.

Por el contrario, el *síndrome de Angelman* incluye una severa discapacidad intelectual, estatura y peso normal, ausencia de la habilidad del habla, convulsiones, ataxia y movimientos espasmódicos del brazo, y paroxismos de risa inapropiada. Alrededor de 70% de los casos, el síndrome de *Angelman* es causado por microdeleción materna 15q11.2-q13. En 2%, el síndrome es causado por disomía uniparental paterna y otro 2-3%, se debe a la impresión de genes paternos con los genes maternos inactivados.

Hay otros ejemplos de impresiones importantes para la obstetricia. La molécula hidatidiforme completa, con el complemento cromosómico diploide de derivación paterna, se caracteriza por abundante crecimiento placentario sin estructuras fetales (cap 20, p. 389). Por el contrario, un teratoma ovárico, con un complemento cromosómico diploide derivado de la madre, se caracteriza por el crecimiento de varios tejidos fetales, pero no placentarios (Porter, 1993).

Disomía uniparental

Esto ocurre cuando ambos miembros de un par de cromosomas son heredados del mismo padre. A menudo, la disomía uniparental no tiene consecuencias clínicas. Aunque ambas copias son he-

CUADRO 13-5 Algunos trastornos que pueden involucrar la impresión

Trastorno	Región cromosómica	Origen de los padres
Angelman	15q11.2-q13	Materno
Beckwith-Wiedemann	11p15.5	Paterno
Distonía, mioclono	7q21	Materno
Prader-Willi	15q11.2-q13	Paterno
Pseudohipoparatiroidismo	20q13.2	Variable
Síndrome de Russell-Silver	7p11.2	Materno

Datos de la Herencia Mendeliana en el Hombre en línea (Universidad de Johns Hopkins, 2017.)

redadas de uno de los padres, no son idénticos. Sin embargo, si los cromosomas 6, 7, 11, 14 o 15 están involucrados, la descendencia está en mayor riesgo de una anomalía debido a las diferencias en la expresión génica de los padres (Shaffer, 2001). Varios mecanismos genéticos pueden causar disomía uniparental, el más común es el rescate trisómico, que se muestra en la [figura 13-9](#). Después de un evento sin disyunción se produce un embrión trisómico, uno de los tres homólogos logra perderse. Esto dará como resultado una disomía uniparental para ese cromosoma en aproximadamente un tercio de los casos.

La isodisomía es la única situación en la que un individuo recibe dos copias idénticas de un par de cromosomas de un padre. Este mecanismo explica algunos casos de fibrosis quística, en los que sólo uno de los padres es portador pero el feto hereda dos copias del mismo cromosoma anormal de ese padre (Spence, 1988; Spotila, 1992). También ha sido implicado en crecimiento anormal relacionado con el mosaicismo placentario.

Herencia multifactorial

Se considera que los rasgos o enfermedades tienen herencia multifactorial si están determinados por la combinación de múltiples genes y factores ambientales ([cuadro 13-6](#)). Rasgos poligénicos están determinados por los efectos combinados de más de un gen. La mayoría de las afecciones congénitas y adquiridas, así como los rasgos comunes, muestran herencia multifactorial. Los ejemplos incluyen malformaciones tales como hendiduras y defectos del tubo neural, enfermedades tales como diabetes y enfermedad cardíaca, y características o rasgos como el tamaño de la cabeza o altura. Las anomalías que muestran herencia multifactorial tienden a repetirse en las familias, pero no de acuerdo a un patrón mendeliano. Si una pareja ha tenido un hijo con un defecto multifactorial de nacimiento, su riesgo empírico de tener otro niño afectado es de 3-5%. Este riesgo disminuye de manera exponencial con relaciones cada vez más distantes.

Rasgos multifactoriales que tienen una distribución normal en la población se denominan continuamente variables. Una medida es más que dos desviaciones estándar por encima o por debajo de la media de la población que se consideran anormal. Los rasgos continuamente variables tienden a ser menos extremos en la des-

CUADRO 13-6 Características de las enfermedades multifactoriales

- Hay una contribución genética:**
 - Ningún patrón mendeliano de herencia
 - No hay evidencia de trastorno de un solo gen
- Los factores no genéticos también están involucrados en las causas de la enfermedad:**
 - Falta de penetrancia a pesar del genotipo predisponente
 - Los gemelos monocigóticos pueden ser discordantes
- La agregación familiar puede estar presente:**
 - Los familiares son más propensos a tener predisposición a enfermedades alelos
- Expresión más común entre parientes cercanos:**
 - Se vuelve menos común en parientes menos relacionados, menos alelos predisponentes
 - Mayor concordancia en gemelos monocigotos que dicigóticos

Adaptado de Nussbaum, 2007.

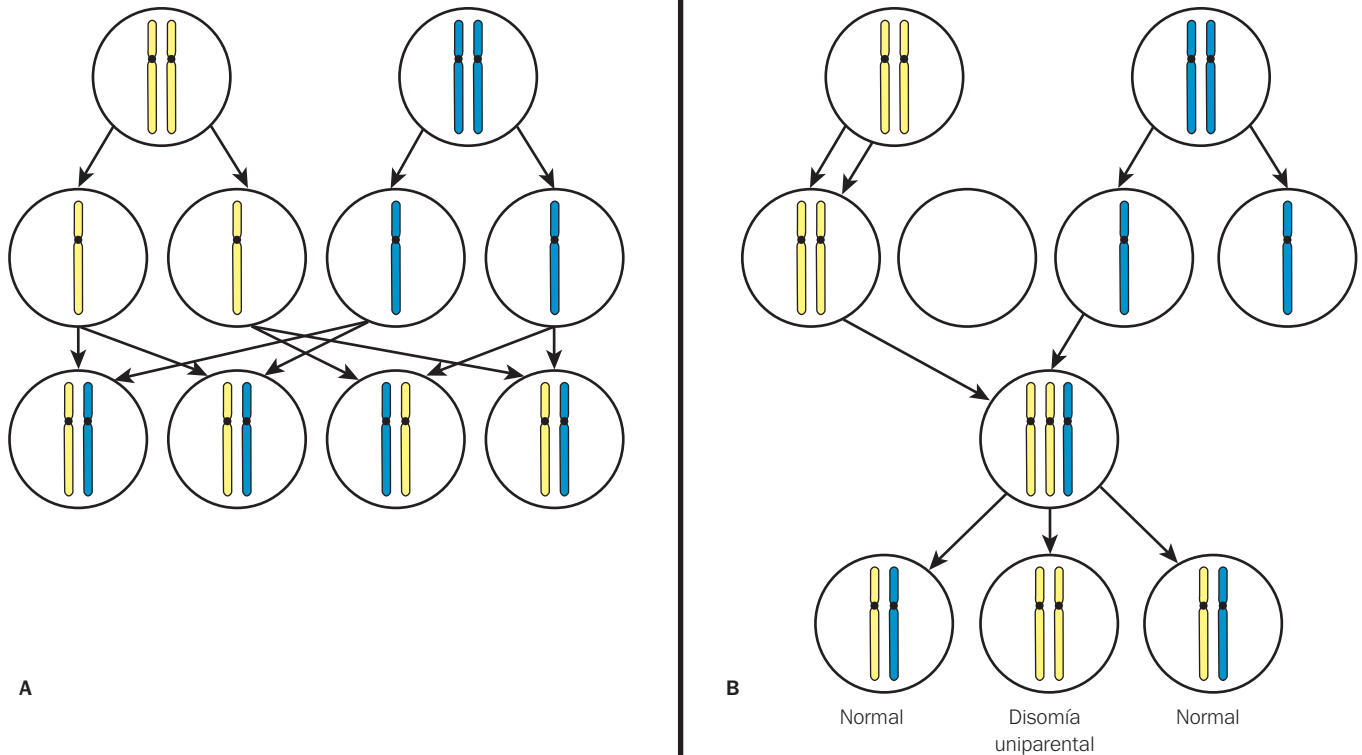


FIGURA 13-9 Mecanismo de disomía uniparental que surge del “rescate” trisómico. **A.** En la meiosis normal, un miembro de cada par de cromosomas homólogos se hereda de cada padre. **B.** Si la no disyunción resulta en un concepto trisómico, a veces se pierde un homólogo. En un tercio de los casos, la pérdida de un homólogo conduce a la disomía uniparental.

cendencia de los individuos afectados, debido al principio estadístico de regresión al término medio.

Rasgos del umbral

Algunos rasgos multifactoriales no aparecen hasta que se alcanza un umbral excedido. Los factores genéticos y ambientales que crean predisposición o responsabilidad por el rasgo se distribuyen normalmente, y sólo los individuos en el extremo de la distribución exceden el umbral y muestran el rasgo o defecto. La anomalía fenotípica es, por tanto, un fenómeno de todo o nada. Los ejemplos incluyen labio leporino fisurado y estenosis pilórica.

Ciertos rasgos de umbral tienen un claro predominio masculino o femenino. Si un individuo del género menos común tiene la característica o defecto, el riesgo de recurrencia es mayor en su descendencia (figura 13-10). Un ejemplo es la estenosis pilórica, que es alrededor de cuatro veces más común en los hombres (Krogh, 2012). Una mujer con estenosis pilórica probablemente heredó más factores genéticos predisponentes que son necesarios para producir el defecto en un hombre y el riesgo de recurrencia para sus hijos o hermanos es, por tanto, más alto que el 3-5% esperado. Sus hermanos masculinos o descendientes masculinos tendrían la mayor responsabilidad porque no sólo heredarán más que el número habitual de genes predisponentes, pero también son del género más susceptible.

El riesgo de recurrencia para los rasgos de umbral también es mayor si el defecto es severo. Por ejemplo, el riesgo de recurrencia después del nacimiento de un niño con fisura labial y palatina bilateral es cerca de 8%, pero es sólo alrededor del 4% después de un niño con labio leporino unilateral solo.

Defectos cardíacos

Las anomalías cardíacas estructurales son el defecto más común al nacimiento, con una prevalencia de nacimiento de 8 casos por 1 000. Se cree que más de 100 genes están implicados en la morfogénesis cardiovascular, incluidos los que dirigen la producción de diversas proteínas, receptores de proteínas y factores de transcripción (Olson, 2006; Weismann, 2007).

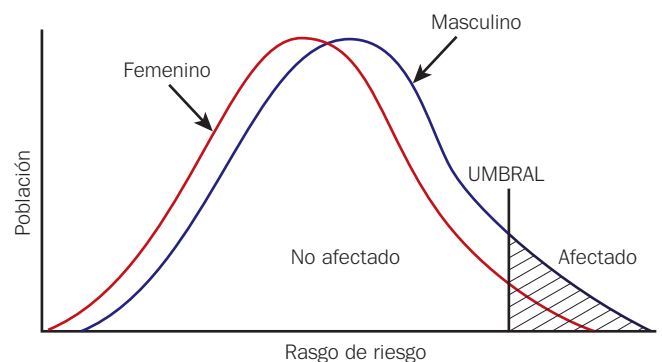


FIGURA 13-10 Ejemplo esquemático de un rasgo de umbral, como estenosis pilórica, que tiene predilección por los hombres. Cada sexo es distribuido normalmente, pero en el mismo umbral, más hombres que las mujeres desarrollarán la condición.

El riesgo de tener un niño con una anomalía cardíaca es de aproximadamente 5-6% si la madre tiene el defecto y 2-3% si el padre tiene el defecto (Burn, 1998). Las lesiones del lado izquierdo seleccionadas, incluido el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, la coartación de la aorta y la válvula aórtica bicúspide pueden tener riesgo de recurrencia de cuatro a seis veces más (Lin, 1988; Lupton, 2002; Nora, 1988). Los riesgos de recurrencia observados para malformaciones cardíacas específicas se enumeran en el cuadro 49-4 (p. 953).

Defectos del tubo neural

Estos trastornos también son ejemplos clásicos de herencia multifactorial. El desarrollo de defectos del tubo neural (NTD, *neural-tube defects*) puede ser influenciado por hipertermia, hiperglucemia, exposición a teratógenos, etnia, historia familiar, género fetal y varios genes. Los riesgos seleccionados están más fuertemente asociados con el defecto específico de ubicación. La hipertermia se ha relacionado con el riesgo de anencefalia; diabetes pregestacional, con defectos cervicales y torácicos, y exposición al ácido valproico con defectos lumbosacros (Becerra, 1990; Hunter, 1984; Lindhout, 1992). Las características ecográficas de los defectos del tubo neural se describen en el capítulo 10 (p. 192), su prevención con ácido fólico se discute en el capítulo 9 (p. 169), y la terapia fetal para el mielomeningocele se revisa en el capítulo 16 (p. 319).

Hace más de 50 años, Hibbard y Smithells (1965) postularon que el metabolismo anormal del folato fue responsable de muchos NTD. Para una mujer con un niño afectado anteriormente, el riesgo de recurrencia de 3-5% se reduce en al menos 70% y potencialmente en 85-90%, con la administración de una suplementación preconcepcional de ácido fólico oral en una dosis de 4 mg/día (Grosse, 2007; MRC Grupo de investigación de estudios sobre las vitaminas 1991). Sin embargo, la mayoría de los casos de NTD no ocurren en el contexto de la deficiencia de ácido fólico materno, y se ha vuelto claro que las interacciones gen-nutrientes subyacentes a la respuesta del folato a los NTD son complejas. El riesgo de NTD puede verse afectado por la variación de los factores genéticos en el transporte o acumulación de folato, el uso del folato deteriorado a través de deficiencias secundarias de nutrientes como la vitamina B₁₂ o la deficiencia de colina, y la variación genética en la actividad de enzimas metabólicas dependientes de folato (Beaudin, 2009).

PRUEBAS GENÉTICAS

Todas las mujeres embarazadas deben tener la opción de *detección* de aneuploidía prenatal y *diagnóstico* genético prenatal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b). El estudio de aneuploidías se puede realizar con estudios basados en analitos en suero o con un análisis basado en DNA, es decir, DNA de células libres encontrado en la circulación materna. La evaluación genética prenatal de los padres también ayuda a determinar el estado del portador en individuos en riesgo (cap. 14, p. 288).

Para el diagnóstico genético prenatal, las pruebas más comúnmente utilizadas son el análisis citogenético (cariotipo), fluorescencia *in situ* hibridación (FISH) y análisis de microarray cromosómicos. Las pruebas se pueden realizar en el líquido amniótico o vellosidades coriónicas. En circunstancias seleccionadas, se puede considerar la secuencia de genoma o exoma completo, pero no se recomiendan para uso de rutina. Para diagnosticar una enfermedad específica cuya base genética se conoce, a menudo se emplean pruebas basadas en DNA, típicamente utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para una amplificación rápida de secuencias de DNA.

Análisis citogenético

El análisis de cariotipo se realiza comúnmente para detectar anomalías cromosómicas. Cualquier tejido que contenga células divisorias o las células que se pueden estimular para dividirse es adecuado para el análisis citogenético. El cariotipo detecta anomalías numéricas, es decir, aneuploidías. También identifica reordenamientos estructurales equilibrados o desequilibrados de al menos 5 a 10 megabases de dimensión. El cariotipo tiene una precisión diagnóstica que excede el 99%.

Las células en división se detienen en metafase y sus cromosomas se tiñen para revelar bandas claras y oscuras. La técnica más común utilizada es la tinción de Giemsa, que produce las bandas G que se muestran en la figura 13-3. Cada cromosoma tiene un patrón de bandas único que permite su identificación y la detección de segmentos eliminados, duplicados o reorganizados. La precisión del análisis citogenético aumenta con el número de bandas producido. La metafase de alta resolución rutinariamente rinde de 450 a 550 bandas visibles por cada conjunto de cromosomas haploides. Las bandas de los cromosomas profase generalmente producen 850 bandas.

Debido a que sólo se pueden evaluar las células que se dividen, la rapidez con que se obtienen resultados se correlaciona con la rapidez de crecimiento celular en cultivo. El líquido amniótico, que contiene células epiteliales, células de la mucosa gastrointestinal y amniocitos, por lo general produce resultados en 7 a 10 días. Las células sanguíneas fetales logran proporcionar los resultados en 36 a 48 horas, pero rara vez se necesitan (cap. 14, p. 294). Si los fibroblastos de la piel fetal se evalúan postmórtem, la estimulación del crecimiento celular consigue ser más difícil y el análisis citogenético puede tomar de 2 a 3 semanas (cap 35, p. 647).

Hibridación de fluorescencia *in situ*

Esta técnica logra usarse para la identificación rápida de una anomalía cromosómica específica y para la verificación de sospecha de microdelección o síndromes de inserción, como el 22q11.2 de la microdelección fue descrita con anterioridad (p. 260). Debido a su tiempo de respuesta de 1 a 2 días, FISH a menudo se selecciona para casos en que los hallazgos alcanzan a alterar el manejo del embarazo. Para realizar FISH, las células se fijan en una lámina de vidrio y se etiquetan con fluorescencia, las sondas se hibridizan con los cromosomas fijos (figuras 13-11) y 13-12). Cada sonda es una secuencia de DNA que es complementaria a una región del cromosoma o gen que se está investigando. Si la secuencia de DNA está presente, la hibridación se detecta como una señal brillante visible por microscopía. La cantidad de señales indican la cantidad de cromosomas o genes de ese tipo en la célula que se analiza. Los resultados son específicos de la sonda. Concretamente, FISH no proporciona información sobre todo el cromosoma completo, sino simplemente la región cromosómica o el gen de interés.

La aplicación prenatal más común de FISH involucra las pruebas de cromosomas interfásicos con secuencias de DNA específicas a los cromosomas 21, 18, 13, X e Y. La figura 13-12 muestra un ejemplo de un FISH interfásico utilizando sondas de satélite α para los cromosomas 18, X y Y para confirmar la trisomía 18. En una revisión de más de 45 000 muestras, la concordancia entre el análisis FISH y el cariotipo citogenético estándar fue del 99.8% (Tepperberg, 2001). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b) recomienda que la toma de decisiones basada en FISH incorpore información clínica consistente con el diagnóstico sospechoso, como un resultado de prueba de detección de aneuploidía anormal o hallazgo ecográfico, o incorporar una prueba diagnóstica confirmatoria como cariotipo o CMA.

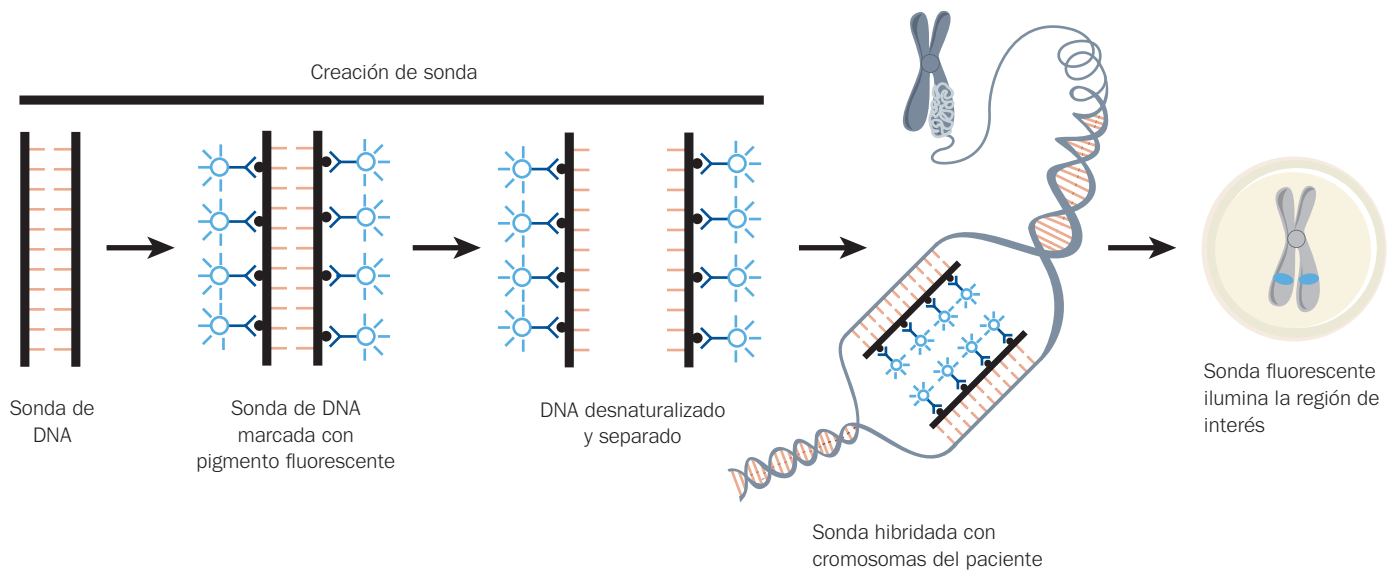


FIGURA 13-11 Pasos en la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH).

Análisis de microarray cromosómico

Esta prueba es 100 veces más sensible que el cariotipo estándar y detecta microinserciones y microdeleciones tan pequeñas como de 50 a 100 kilobases. Directo el análisis de microarray cromosómico (CMA, *Chromosomal Microarray Analysis*) puede producir resultados en 3 a 5 días, mientras que, si se requieren células cultivadas, los resultados toman de 10 a 14 días (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b). Las microarray usan una genómica o plataforma comparativa de hibridación (CGH, *comparative genomic hybridization*), una plataforma de polimorfismo de un solo

nucleótido (SNP, *single-nucleotide polymorphism*), o una combinación de los dos. La plataforma de microarray CGH compara el DNA del espécimen de prueba con una muestra de control normal. Se muestra en la **figura 13-13**, el chip CGH contiene referencia de fragmentos de DNA de secuencia conocida —oligonucleótidos. El DNA fetal de la muestra de amniocentesis o vellosidades coriónicas se etiqueta con un colorante fluorescente y luego se hibrida con el DNA en el chip. El control normal del DNA se etiqueta con una sonda diferente y también se hibrida con el chip. Entonces, las intensidades de las señales fluorescentes de las dos muestras se comparan. Con una matriz SNP, el chip contiene variantes de secuencia de DNA conocidas —polimorfismo de nucleótido único. Cuando el DNA fetal se etiqueta e hibrida con el chip, la intensidad de la señal fluorescente indica la variación del número de copias.

Ambos tipos de plataformas detectan aneuploidía, translocaciones desequilibradas, microdeleciones y microinserciones. Ninguno de los tipos de plataforma de matriz detecta actualmente reordenamientos cromosómicos equilibrados. Por esta razón, las parejas con recurrente pérdida del embarazo deberían ofrecer cariotipo como primera línea de prueba (Sociedad para la medicina materno-fetal 2016). En adición, las matrices de SNP pueden identificar la triploidía y logran detectar la ausencia de *heterocigosidad*. Esto último puede ocurrir con disomía uniparental cuando ambas copias de un cromosoma se heredan de uno de los padres. Además, la ausencia de heterocigosidad alcanza a ocurrir cuando hay consanguinidad y el asesoramiento antes del desempeño de un SNP array debe incluir esta posibilidad.

Las matrices pueden ser de todo el genoma o logran estar dirigidas a conocidos síndromes genéticos. Las matrices de genoma completo son típicamente usadas en entornos de investigación, por ejemplo, para identificar nuevos síndromes de microdeleción en personas con discapacidad intelectual (Slavotinek, 2008). Las matrices marcadas son generalmente preferidas prenatalmente porque la probabilidad de detectar un *número de variante de copia de significado clínico incierto* es menor. En una revisión sistemática, Hillman y colegas (2013) identificaron una variante del número de copias de significado incierto en 1 a 2% de las muestras prenatales. No inesperadamente, esto puede ser una fuente de angustia significativa para las familias, incluso con una prueba integral asesorada previa.

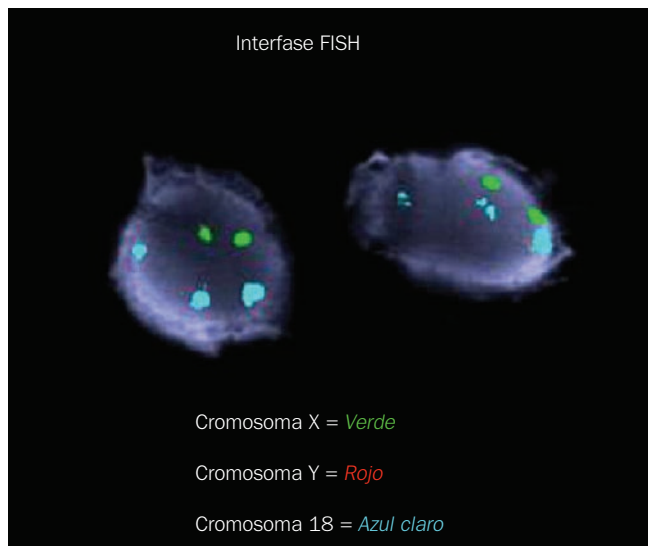


FIGURA 13-12 Hibridación *in situ* con fluorescencia de interfase (FISH) utilizando sondas de α -satélite para los cromosomas 18, X y Y. En este caso, las tres señales de color azul claro, dos señales verdes y la ausencia de las señales rojas indican que se trata de un feto femenino con trisomía 18. (Utilizada con permiso del Dr. Frederick Elder.)

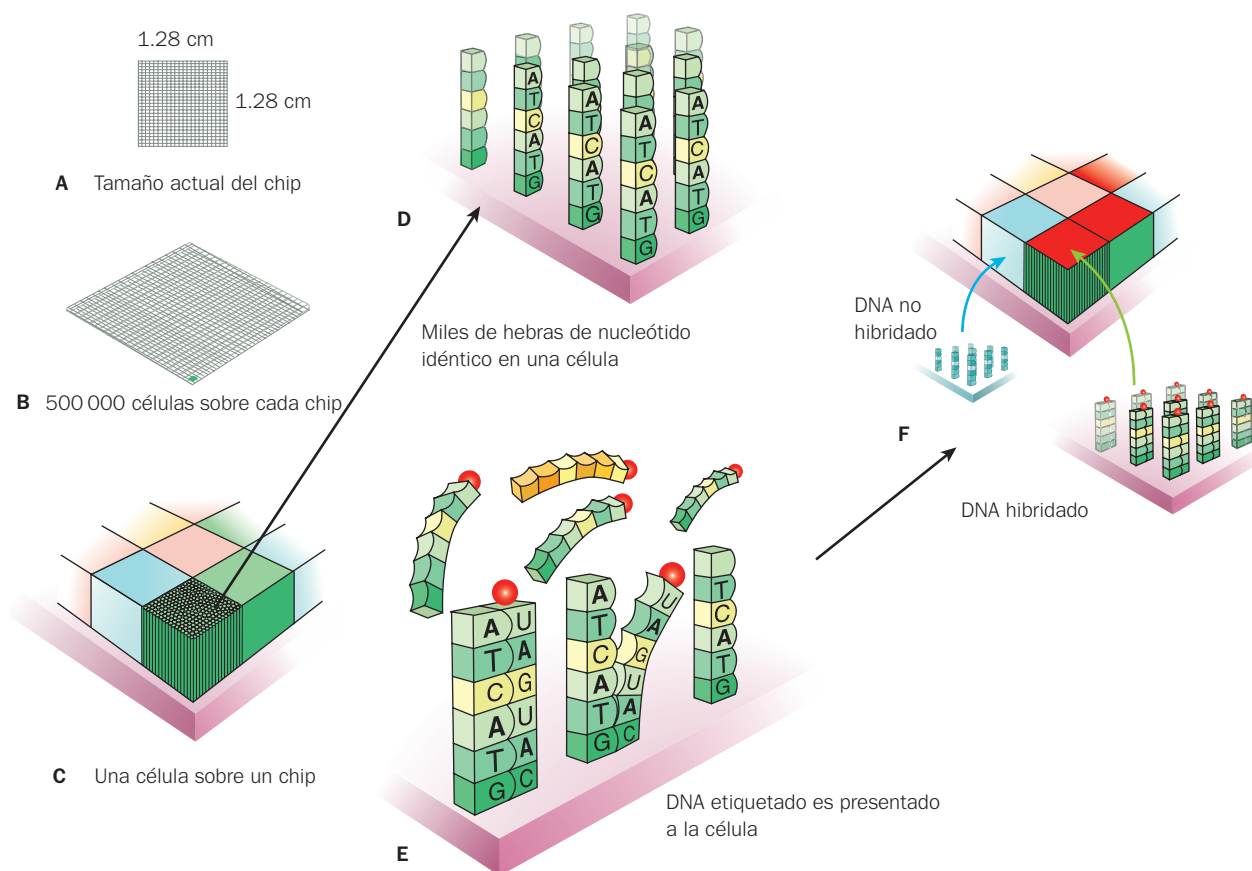


FIGURA 13-13 Análisis de microarray cromosómico. **A.** Tamaño real del chip microarray. **B.** Cada chip contiene miles de celdas (cuadrados). **C y D.** Cada célula contiene miles de oligonucleótidos idénticos en su superficie y cada célula es única en su contenido de nucleótidos. **E.** Durante un análisis genético, una mezcla que contiene DNA fetal marcado se presenta al chip. Secuencias de DNA complementarias se unen. **F.** Si un láser brilla en el chip, las secuencias de DNA que se han unido brillarán. Esto identifica una secuencia coincidente. (Modificada con permiso de Doody KJ. Tratamiento de la pareja infértil. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al. (eds.). Williams Gynecology. 2a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2012.)

Aplicaciones clínicas

En embarazos con mayor riesgo de trisomía autosómica basada en detección de aneuploidía, se debe proponer un cariotipo FISH o cariotipo plus, y el CMA debe estar disponible (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b). Cuando el cariotipo es normal el CMA ha identificado copias numéricas significativamente relevantes en aproximadamente 6.5% de los embarazos con anomalías fetales y en 1-2% sin anomalías fetales obvias (Callaway, 2013). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b) y la Sociedad para la Medicina Materno-Fetal (2016) recomiendan que el CMA se ofrezca como una prueba de primer nivel cuando las anomalías estructurales fetales se identifican, reemplazando el cariotipo fetal en estos casos. Si una anomalía particular sugiere fuertemente una aneuploidía específica se identifica, como un defecto del cojín endocárdico (trisomía 21) o holoprosencefalia alobar (trisomía 13), el cariotipo o FISH se puede ofrecer como la prueba inicial. Se recomienda que el asesoramiento genético incluya información sobre los beneficios y limitaciones tanto del CMA como del cariotipo, y que pueda estar disponible para las mujeres que eligen el diagnóstico prenatal (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2016). El CMA puede identificar casos de trastornos genéticos autosómicos dominantes que aún no se han manifestado en un padre afectado, y también logra identificar casos de no paternidad.

Para la evaluación de muerte fetal, el CMA es más probable que el cariotipo estándar para proporcionar un diagnóstico genético, en parte porque no requiere dividir células. La red de investigación colaborativa descubrió que cuando el cariotipo no era informativo, aproximadamente 6% de los casos presentaba aneuploidía o una variante de número de copias patogénica identificada con CMA (Reddy, 2012). En general, el CMA arroja resultados de casi el 25% más frecuente que el cariotipo estándar.

■ Secuencia completa del genoma y secuencia de todo el exoma

La mayoría de los fetos con anomalías estructurales tienen un cariotipo normal y un resultado normal de CMA. La secuencia del genoma completo (WGS, *whole genome sequencing*) es una técnica para analizar la totalidad del genoma. Toda la secuencia del exoma (WES, *whole exome sequencing*) analiza sólo las regiones de codificación de DNA, que representan aproximadamente 1% del genoma. Esta secuencia de herramientas de próxima generación es cada vez más usada en el entorno posnatal para evaluar los síndromes genéticos sospechosos y la discapacidad intelectual. El Consejo de Administración del Colegio Americano de Genética Médica (The American College of Medical Genetics Board of Directors, 2012) afirma que WGS y WES pueden considerarse para la evaluación del feto

con un probable trastorno genético en el cual el CMA ha fallado para llegar a un diagnóstico. El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2016a) sugiere que esto se realice sólo en circunstancias seleccionadas, por ejemplo, con anomalías recurrentes o letales en las que otros enfoques no han sido informativos. Es importante destacar que WGS y WES tienen limitaciones significativas en su forma actual, incluyendo tiempos de respuesta que pueden ser prohibitivamente largos y altos índices de variantes de significado incierto (American College of Medical Genetics, 2012; Atwal, 2014). Como resultado, la utilidad clínica de esta tecnología prometedora para casos prenatales es actualmente limitada.

■ DNA fetal en la circulación materna

Las células fetales están presentes en la sangre materna a una concentración muy baja, sólo de 2 a 6 células por mililitro (Bianchi, 2006). A veces, las células fetales intactas pueden persistir en la circulación materna durante décadas después del parto. Las células fetales persistentes logran injertarse en la madre y dar lugar al *microquimerismo*, que ha sido implicado en enfermedades autoinmunes maternas tales como esclerodermia, lupus eritematoso sistémico y tiroiditis de Hashimoto. Para el diagnóstico prenatal, el uso de células fetales intactas de la sangre materna está limitado por la baja concentración celular, la persistencia celular en embarazos sucesivos y dificultades para distinguir las células fetales de las madres. En estos casos, sin embargo, el DNA de células libres supera estas limitaciones.

DNA del trofoblasto placentario apoptótico

Estos fragmentos de DNA se derivan de células maternas y de células trofoblásticas placentarias apoptóticas, aunque el DNA de este último a menudo se denomina "fetal". El DNA de células libres puede ser confiadamente detectado en la sangre materna después de la gestación de 9 a 10 semanas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017b). La proporción de DNA de células libres que es placentaria se llama fracción fetal, y compone aproximadamente 10% del total de DNA de células libres circulantes en el plasma materno. A diferencia las células fetales intactas, el DNA de células libres se elimina en minutos de la sangre materna. En escenarios de

investigación, el DNA de células libres ha sido utilizado para detectar numerosos trastornos de un solo gen transmitidos a través de alelos paternos heredados. Éstos incluyen la distrofia miotónica, acondroplasia, enfermedad de Huntington, hiperplasia congénita suprarrenal, fibrosis quística y α -talasemia (Wright, 2009). Las aplicaciones clínicas de DNA de células libres son estudios de aneuploidías, determinación del sexo del feto y genotipo de Rh D (figura 13-14).

Estudio de aneuploidías. Varios tipos diferentes de ensayos son utilizados para detectar trisomías autosómicas fetales y aneuploidías cromosómicas sexuales. Éstos incluyen la secuenciación del genoma completo, que también se llama secuenciación masivamente paralela o secuencia de escopeta; cromosoma selectivo o secuencia dirigida; y análisis de SNP (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016a, b). Al secuenciar simultáneamente millones de fragmentos de DNA, los investigadores pueden identificar si la proporción o porcentaje de fragmentos de un cromosoma es más alta que lo esperado. Las secuencias de DNA fetal son específicas de cada cromosoma del individuo. Por tanto, en las muestras de mujeres con un síndrome de Down los fetos tienen una mayor proporción de secuencias de DNA de cromosoma 21.

El rendimiento del estudio del DNA de células libres es excelente. En un metaanálisis de 37 estudios de embarazos en gran parte de alto riesgo, la sensibilidad combinada para detectar el síndrome de Down fue de 99% e identificar las trisomías 18 y 13 de 96 y 91%, respectivamente. Para cada uno, la especificidad fue de 99.9% (Gil, 2015). La tasa de falsos positivos es acumulativa para cada aneuploidía para la cual se realiza el examen, pero por lo general es inferior a 1%. Como resultado, se recomienda la detección de DNA de células libres como una opción de detección en aquellos con mayor riesgo de trisomía autosómica fetal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017b; Society for Maternal-Fetal Medicine, 2015).

Desafortunadamente, las pantallas de DNA libres de células no producen un resultado en 4-8% de los casos. Esto puede deberse a una falla en las pruebas, altas variantes de las mismas, o baja fracción fetal (Norton, 2012; Pergament, 2014; Quezada, 2015). Tales embarazos tienen un mayor riesgo de aneuploidía fetal. Además,

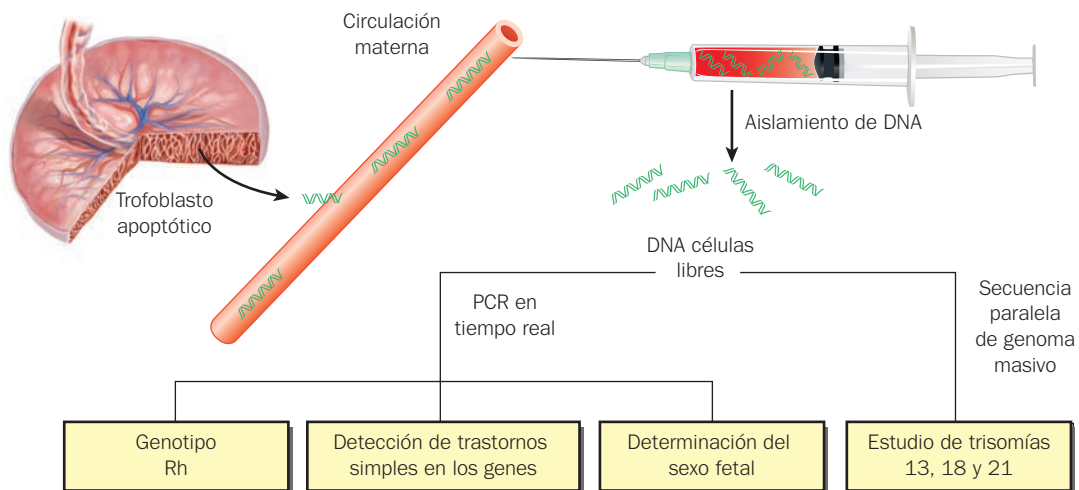


FIGURA 13-14 El DNA de las células libres en realidad se deriva del trofoblasto apoptótico. El DNA es aislado del plasma materno y el tiempo real cuantitativo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) puede ser usado para marcar regiones o secuencias específicas. Esto puede servir para determinar el genotipo Rh D, la detección de los trastornos de genes simples heredados paternalmente o el sexo del feto. El estudio por trisomía autosómica y aneuploidía del sexo cromosómico se realiza usando la secuencia de genoma completo, el cromosoma selectivo o la secuencia dirigida y el análisis de polimorfismo de nucleótido simple.

los resultados no alcanzan a reflejar el complemento de DNA fetal, pero más bien puede indicar mosaicismo placentario confinado, muerte temprana de un gemelo aneuploide, mosaicismo materno, o malignidad materna rara vez oculta (Bianchi, 2015; Curnow, 2015; Grati, 2014b; Wang, 2014). Las recomendaciones para el asesoramiento se discuten en el capítulo 14 (p.258).

Determinación del sexo fetal. Desde el punto de vista de la enfermedad genética, la determinación del sexo del feto puede ser clínicamente útil si el feto está en riesgo de un trastorno ligado a X. También consigue ser beneficioso si el feto está en riesgo de hiperplasia suprarrenal congénita porque la terapia con corticosteroides maternos puede evitarse si el feto es masculino (cap 16, p. 317). En un metaanálisis de más de 6 000 embarazos por Devaney y asociados (2011), la sensibilidad de las pruebas de DNA de células libres evaluadas para la determinación del sexo del feto se aproximó a 95% entre las 7 y 12 semanas de gestación y mejoró a 99% después de 20 semanas. La especificidad de la prueba fue de 99% en ambos periodos, lo que sugiere que el DNA fetal de células libres es una alternativa razonable a las pruebas invasivas en casos seleccionados.

Evaluación del genotipo Rh D. En una población predominantemente blanca, casi 40% de los fetos de mujeres Rh D negativas son ellos mismos Rh D negativos. La evaluación del genotipo fetal Rh D de la sangre materna puede eliminar la administración de globulina inmune anti-D en estos embarazos, lo que reduce el costo y el riesgo potencial. Con la aloinmunización Rh D, la identificación temprana de un feto Rh D-negativo podría evitar la innecesaria evaluación Doppler de la arteria cerebral media o la amniocentesis. La evaluación usando el DNA de células libres se realiza usando PCR en tiempo real para apuntar varios exones del gen RHD. Éstos son típicamente los exones 4, 5 y 7.

Genotipo Rh D se realiza de forma rutinaria con DNA de células libres en Dinamarca y los Países Bajos (Clausen, 2012; Haas, 2016). En un estudio poblacional de más de 25 000 mujeres con Rh D-negativo evaluado a las 27 semanas, el índice de falso negativo en el que se omitió el estado Rh D-negativo fue de 0.03%. La tasa de falsos positivos en la que Rh inmunoglobulina se administraría innecesariamente fue menos de 1% (de Haas, 2016). Se informaron resultados similares en el Reino Unido, aunque la tasa de falsos negativos fue mayor en el primer trimestre (Chitty, 2014). Los investigadores concluyeron que los resultados de detección falsos negativos pueden aumentar el riesgo de aloinmunización, pero en menos de 1 caso por millón de nacimientos (Chitty, 2014). La aloinmunización de Rh D se trata en el capítulo 15 (p. 301)

REFERENCIAS

- Abele H, Babi-Pachomow O, Sonek J, *et al.* The cavum septum pellucidum in euploid and aneuploidy fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42(2):156.
- American Academy of Pediatrics. Clinical report: cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 116(6):1569, 2005, Reaffirmed December 2008
- American College of Medical Genetics (ACMG) Board of Directors. Points to consider in the clinical application of genomic sequencing. *Genet Med* 2012;14(8):759.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Microarray and next-generation sequencing technology: the use of advanced genetic diagnostic tools in obstetrics and gynecology. *Committee Opinion* No. 682, December 2016^a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. *Practice Bulletin* No. 162, May 2016b
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Primary ovarian insufficiency. *Committee Opinion* No. 605, July 2014, Reaffirmed 2016c
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for fetal aneuploidy. *Practice Bulletin* No. 163, May 2016d
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Carrier screening for genetic conditions. *Committee Opinion* No. 691, March 2017a
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Cell free DNA screening for fetal aneuploidy. *Committee Opinion* No. 640, September 2015, Reaffirmed 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of women with phenylketonuria. *Committee Opinion* No. 636, June 2015, Reaffirmed 2017c.
- Atwal PS, Brennan ML, Cox R, *et al.* Clinical whole-exome sequencing: are we there yet? *Genet Med* 2014;16(9):717.
- Baffero GM, Somigliana E, Crovetto F, *et al.* Confined placental mosaicism at chorionic villus sampling: risk factors and pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2012;32(11):1102.
- Baird PA, McGillivray B. Children of incest. *J Pediatr* 1982;101(5): 854.
- Bardsley MZ, Kowal K, Levy C, *et al.* 47,XXX syndrome: clinical phenotype and timing of ascertainment. *J Pediatr* 2013;163(4):1085.
- Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, *et al.* Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(1):239.
- Beaudin AE, Stover PJ. Insights into metabolic mechanisms underlying folateresponsive neural tube defects: a minireview. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85(4):274.
- Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, *et al.* Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 1990;85(1):1.
- Bergstrom S, Carr H, Petersson G, *et al.* Trends in congenital heart defects in infants with Down syndrome. *Pediatrics* 2016;138(1):e210160123.
- Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, *et al.* Noninvasive prenatal testing and incidental detection of occult malignancies. *JAMA* 2015;314(2):162.
- Bianchi DW, Hanson J. Sharpening the tools: a summary of a National Institutes of Health workshop on new technologies for detection of fetal cells in maternal blood for early prenatal diagnosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19(4):199.
- Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL, *et al.* Phenylketonuria. *Lancet* 2010;376(9750):1417.
- Boada R, Janusz J, Hutaff-Lee C, *et al.* The cognitive phenotype in Klinefelter syndrome: a review of the literature including genetic and hormonal factors. *Dev Disabil Res Rev* 2009;15(4):284.
- Bui TH, Iselius L, Lindsten J, *et al.* European collaborative study on prenatal diagnosis: mosaicism, pseudomosaicism and single abnormal cells in amniotic fluid cultures. *Prenat Diagn* 1984;4(7):145.
- Bull MJ, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2011;128(2): 393.
- Burn J, Brennan P, Little J, *et al.* Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet* 1998;351(9099):311.
- Callaway JL, Shaffer LG, Chitty LS, *et al.* The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype: a review of the literature. *Prenat Diagn* 2013;33(12):1119.
- Carey L, Scott F, Murphy K, *et al.* Prenatal diagnosis of chromosomal mosaicism in over 1600 cases using array comparative genomic hybridization as a first line test. *Prenat Diagn* 2014;34(5):478.
- Chitty LS, Finning K, Wade A, *et al.* Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. *BMJ* 2014;349:g5243.
- Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R, *et al.* Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D- pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RHD prophylaxis. *Transfusion* 2012;52(4):752.
- Cockwell A, MacKenzie M, Youings S, *et al.* A cytogenetic and molecular study of a series of 45,X fetuses and their parents. *J Med Genet* 1991; 28(3):151.
- Cools M, Pleskacova J, Stoop H, *et al.* Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):E1171.
- Cragan JD, Gilboa SM. Including prenatal diagnoses in birth defects monitoring: experience of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85(1):20.
- Cronister A, Teicher J, Rohlfes EM, *et al.* Prevalence and instability of fragile X alleles: implications for offering fragile X premutation diagnosis. *Obstet Gynecol* 2008;111(3):596.
- Curnow KJ, Wilkins-Haug L, Ryan A, *et al.* Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(1):79.e1.
- Dashe JS. Aneuploidy screening in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;128(1): 181.

- de Haas M, Thurik FF, van der Ploeg CP, *et al.* Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: a prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. *BMJ* 2016;355:i5789.
- Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, *et al.* Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306(6):627.
- Dolk H, Loane M, Garne E, *et al.* The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010;686:349.
- Doody KJ. *Treatment of the infertile couple*. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JJ, *et al.* (eds.). *Williams Gynecology*. 2a. ed. New York: McGraw Hill; 2012.
- Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, *et al.* A new trisomic syndrome. *Lancet* 1960;1(7128):787.
- Ford CE, Jones KW, Polani PE, *et al.* A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1959;1(7075):711.
- Freeman SB, Bean LH, Allen EG, *et al.* Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med* 10(3):173.
- Freire-Maia N. Effects of consanguineous marriages on morbidity and precocious mortality: genetic counseling. *Am J Med Genet* 2008;18(3):401.
- Gardner RJ, Sutherland GR. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 2a. ed. *Oxford Monographs on Medical Genetics* No. 29. Oxford: Oxford University Press, 1996.
- Gil MM, Quezada MS, Revello R, *et al.* Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(3):249.
- Girardin CM, Vliet GV. Counselling of a couple faced with a prenatal diagnosis of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 2011;100(6):917.
- Grati FR. Chromosomal mosaicism in human fetoplacental development: implications for prenatal diagnosis. *J Clin Med* 2014a;3(3):809.
- Grati FR, Malvestiti F, Ferreira JC, *et al.* Fetoplacental mosaicism: potential implications for false-positive and false negative non-invasive prenatal screening results. *Genet Med* 2014b;16(8):620.
- Grewal J, Carmichael SL, Yang W, *et al.* Paternal age and congenital malformations in offspring in California, 1989–2002. *Matern Child Health J* 2012;16(2):385.
- Grosse SD, Collins JS. Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79(11):737.
- Hassold T, Arnovitz K, Jacobs PA, *et al.* The parental origin of the missing or additional chromosome in 45,X and 47,XXX females. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1990;26(4):297.
- Henderson KG, Shaw TE, Barrett IJ, *et al.* Distribution of mosaicism in human placentae. *Hum Genet* 1996;97(5):650.
- Hibbard ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 1965;1:1254.
- Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, *et al.* Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(6):610.
- Holland CM. 47,XXX in an adolescent with premature ovarian failure and autoimmune disease. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001;14(2):77.
- Hussamy DJ, Herrera CL, Twickler DM, *et al.* How many risk factors do Down syndrome pregnancies have? *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(1):S127.
- Hsu LY, Perlis TE. United States survey on chromosome mosaicism and pseudomosaicism in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 1984;4(7):97.
- Hunter AG. Neural tube defects in Eastern Ontario and Western Quebec: demography and family data. *Am J Med Genet* 1984;19(1):45.
- Jacobs PA, Hassold TJ. The origin of numerical chromosomal abnormalities. *Adv Genet* 1995;33:101.
- Jauniaux E. Partial moles: from postnatal to prenatal diagnosis. *Placenta* 1999;20(5-6):379.
- Johns Hopkins University. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). 2017. Disponible en: <http://omim.org/>. Accessed February 4, 2017.
- Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6ª ed. Philadelphia: Saunders; 2006.
- Jung A, Schuppe HC, Schill WB. Are children of older fathers at risk for genetic disorders? *Andrologia* 2003;35(4):191.
- Kannan TP, Hemlatha S, Ankathil R, *et al.* Clinical manifestations in trisomy 9. *Indian J Pediatr* 2009;76(7):745.
- Kappelaard A, Laursen T. The benefits of growth hormone therapy in patients with Turner syndrome, Noonan syndrome, and children born small for gestational age. *Growth Horm IGF Res* 2011;21(6):305.
- Kapurubandara S, Melov S, Shalou E, *et al.* Consanguinity and associated perinatal outcomes, including stillbirth. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2016;56(6), 599.
- Koch R, Hanley W, Levy H, *et al.* The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984–2002. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 2):1523.
- Kong A, Frigge ML, Masson G, *et al.* Rate of de novo mutations, father's age, and disease risk. *Nature* 2012;488(7412):471.
- Krogh C, Gortz S, Wohlfahrt J, *et al.* Pre- and perinatal risk factors for pyloric stenosis and their influence on the male predominance. *Am J Epidemiol* 2012;176(1):24.
- Lejeune J, Turpin R, Gautier M, *et al.* Chromosomal diagnosis of mongolism. *Arch Fr Pediatr* 1959;16:962.
- Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 1980;303(21):1202.
- Lin AE, Garver KL. Genetic counseling for congenital heart defects. *J Pediatr* 1988;113(6):1105.
- Lin HY, Chen YJ, Hung HY, *et al.* Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988–2004. *Am J Med Genet* 2006;140(9):945.
- Lin HY, Lin SP, Chen YJ, *et al.* Clinical characteristics and survival of trisomy 13 in a medical center in Taiwan, 1985–2004. *Pediatr Int* 2007;49(3):380.
- Lindhout D, Omtzigt JG, Cornel MC, *et al.* Spectrum of neural tube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology* 1992;42(suppl 5):111.
- Loane M, Morris JK, Addor M, *et al.* Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2013;21(1):27.
- Lowe X, Eskenazi B, Nelson DO, *et al.* Frequency of XY sperm increases with age in fathers of boys with Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet* 2001;69(5):1046.
- Lupton M, Oteng-Ntim E, Ayida G, *et al.* Cardiac disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14(2):137.
- Mai CT, Kucik JE, Isenburg J, *et al.* Selected birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006 to 2010: featuring trisomy conditions. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2013;97(11):709.
- Malvestiti F, Agrati C, Grimi B, *et al.* Interpreting mosaicism in chorionic villi: results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with followup amniocentesis. *Prenat Diagn* 2015;35(11):1117.
- Manning M, Hudgins L. Professional Practice and Guidelines Committee: array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010;12(11):742.
- McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, *et al.* 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15071.
- McGowan-Jordan J, Simmons A, Schmid M (eds.). *ISCN 2016: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Basel, Karger, 2016.
- McKusick VA, Ruddle FH. A new discipline, a new name, a new journal. *Genomics* 2003;1:1.
- Milunsky A, Milunsky JM. Genetic counseling: preconception, prenatal, and perinatal. In Milunsky A (ed.). *Genetic Disorders of the Fetus: Diagnosis, Prevention, and Treatment*. 5a. ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2004.
- Monaghan KG, Lyon E, Spector EB, *et al.* ACMG Standards and Guidelines for fragile X testing: a revision to the disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2013;15(7):575.
- MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338(8760):131.
- National Center for Biotechnology Information. GeneReviews. 2017a. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.gov/books/NBK1116/>. Consultado en February 4, 2017.
- National Center for Biotechnology Information. GTR: Genetic Testing Registry. 2017b. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.gov/gtr/>. Consultado en February 4, 2017.
- National Library of Medicine. Genetics Home Reference. 2017. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov>. Consultado en February 4, 2017.
- Nelson DL. The fragile X syndromes. *Semin Cell Biol* 1995;6(1):5.
- Nolin SL, Brown WT, Glickspan A, *et al.* Expansion of the fragile X CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles. *Am J Hum Genet* 2003;72(2):454.
- Nora JJ, Nora AH. Updates on counseling the family with a first-degree relative with a congenital heart defect. *Am J Med Genet* 1988;29(1):137.
- Norton ME, Brar H, Weiss J, *et al.* Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) study: results of a multicenter prospective cohort study for de-

- tection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(2):137.e1.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF (eds.). *Clinical cytogenetics: disorders of the autosomes and sex chromosomes*. In Thompson & Thompson Genetics in Medicine, 7a. ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
- Olsson A, Hellgren M, Berntorp E, et al. Clotting factor level is not a good predictor of bleeding in carriers of haemophilia A and B. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25(5):471.
- Olson EN. Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart. *Science* 2006;313(5795):1922.
- Parker SE, Mai CT, Canfield MA, et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(12):1008.
- Patau K, Smith DW, Therman E, et al. Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet* 1960;1(7128):790.
- Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol* 2014;124(2pt1):210.
- Platt LD, Koch R, Hanley WB, et al. The international study of pregnancy outcome in women with maternal phenylketonuria: report of a 12-year study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(2):326.
- Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006;108(1):52.
- Porter S, Gilks CB. Genomic imprinting: a proposed explanation for the different behaviors of testicular and ovarian germ cell tumors. *Med Hypotheses* 1993;41(1):37.
- Quezada MS, Gil MM, Francisco C, et al. Screening for trisomies 21, 18, and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):36.
- Rankin J, Tennant PWG, Bythell M, et al. Predictors of survival in children born with Down syndrome: a registry-based study. *Pediatrics* 2012;129(6):e1373.
- Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, et al. Fetal Imaging. Executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging Workshop. *Obstet Gynecol* 2014;123(5):1070.
- Reddy UM, Goldenberg R, Silver R, et al. Stillbirth classification—developing an international consensus for research: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2009;114(4):901.
- Reddy UM, Grier PP, Saade GR, et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med* 2012;367(23):2185.
- Rehm HL, Berg JS, Brooks LD, et al. ClinGen—The Clinical Genome Resource. *N Engl J Med* 2015;372(23):2235.
- Romeo G, Bittles AH. Consanguinity in the contemporary world. *Hum Hered* 2014;77(1):6.
- Rosa RF, Rosa RC, Lorenzen MB, et al. Trisomy 18: experience of a reference hospital from the south of Brazil. *Am J Med Genet A* 2011;155A(7):1529.
- Ross JL, Zeger MP, Kushner H, et al. An extra X or Y chromosome: contrasting the cognitive and motor phenotypes in childhood in boys with 47,XXX syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome. *Dev Disabil Res Rev* 2009;15(4):309.
- Scharrer S, Stengel-Rutkowski S, Rodewald-Rudescu A, et al. Reproduction in a female patient with Down's syndrome. Case report of a 46,XY child showing slight phenotypic anomalies born to a 47,XX, +21 mother. *Humangenetik* 1975;26(3):207.
- Schmickel RD. Contiguous gene syndromes: a component of recognizable syndromes. *J Pediatr* 1986;109(2):231.
- Schneider AS, Mennuti MT, Zackai EH, et al. High cesarean section rate in trisomy 18 births: a potential indication for late prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140(4):367.
- Schorge JO. *Ovarian germ cell and sex cord-stromal tumors*. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al (eds.). *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
- Shaffer LG, Agan N, Goldberg JD, et al. American College of Medical Genetics Statement on diagnostic testing for uniparental disomy. *Genet Med* 2001;3(3):206.
- Sheridan E, Wright J, Small N, et al. Risk factors for congenital anomaly in a multiethnic birth cohort: an analysis of the Born in Bradford study. *Lancet* 2013;382(9901):1350.
- Shin M, Besser LM, Kucik JE, et al. Prevalence of Down syndrome in children and adolescents in 10 regions of the United States. *Pediatrics* 2009;124(6):1565.
- Shipp TD, Benacerraf BR. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2002;22(4):296.
- Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: 30 years of study. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14(1):3.
- Silasi M, Rana S, Powe C, et al. Placental expression of angiogenic factors in trisomy 13. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6):546.e1.
- Slavotinek AM. Novel microdeletion syndromes detected by chromosomal microarray. *Hum Genet* 2008;124(1):1.
- Society for Maternal-Fetal Medicine. Prenatal aneuploidy screening using cellfree DNA. *SMFM Consult Series* No. 36. June 2015.
- Society for Maternal-Fetal Medicine. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis. *SMFM Consult Series* No. 41. October 2016.
- Spence JE, Perciaccante RG, Greig FM, et al. Uniparental disomy as a mechanism for human genetic disease. *Am J Hum Genet* 1988;42(2):217.
- Spotila LD, Sereda L, Prockop DJ, et al. Partial isodisomy for maternal chromosome 7 and short stature in an individual with a mutation at the COL1A2 locus. *Am J Hum Genet* 1992;51(6):1396.
- Stevenson DA, Carey JC. Contribution of malformations and genetic disorders to mortality in a children's hospital. *Am J Med Genet* 2004; 126A(4):393.
- Stoltenberg C, Magnus P, Lie RT, et al. Birth defects and parental consanguinity in Norway. *Am J Epidemiol* 1997;145(5):439.
- Tartaglia N, Ayari N, Howell S, et al. 48,XXYY, 48,XXXY, and 49,XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatrica* 2011;100(6):851.
- Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, et al. A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:8.
- Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, et al. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet* 2010;375(9715):649.
- Tepperberg J, Pettenati MJ, Rao PN, et al. Prenatal diagnosis using interphase fluorescence in situ hybridization (FISH): 2-year multi-center retrospective study and review of the literature. *Prenat Diagn* 2001;21(4):293.
- Tinkle BT, Walker ME, Blough-Pfau RI, et al. Unexpected survival in a case of prenatally diagnosed non-mosaic trisomy 22: clinical report and review of the natural history. *Am J Med Genet A* 2003;118A(1):90.
- Toriello HV, Meck JM, Professional Practice and Guidelines Committee: Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age. *Genet Med* 2008;10(6):457.
- Tuohy JF, James DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. *BJOG* 1992;99(11):891.
- Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinol* 1938;23:566.
- Vendola C, Canfield M, Daiger SP, et al. Survival of Texas infants born with trisomies 21, 18, and 13. *Am J Med Genet* 2010;A 152A(2):360.
- Vintzileos AM, Egan JF. Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of second-trimester ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(3):837.
- Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al. ACMG Practice Guidelines: phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2014;16(2):188.
- Wang Y, Chen Y, Tian F, et al. Maternal mosaicism is a significant contributor to discordant sex chromosomal aneuploidies associated with non-invasive prenatal testing. *Clin Chem* 2014;60(1):251.
- Weismann CG, Gelb BD. The genetics of congenital heart disease: a review of recent developments. *Curr Opin Cardiol* 2007;22(3):200.
- Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence, and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Human Genet* 2012;20(5):521.
- Wigby K, D'Epagnier C, Howell S, et al. Expanding the phenotype of triple X syndrome: a comparison of prenatal versus postnatal diagnosis. *Am J Med Genet Part A* 2016;170(11):2870.
- Worton RG, Stern R. A Canadian collaborative study of mosaicism in amniotic fluid cell cultures. *Prenat Diagn* 1984;4(7):131.
- Wou K, Hyun Y, Chitayat D, et al. Analysis of tissue from products of conception and perinatal losses using QF-PCR and microarray: a three-year retrospective study resulting in an efficient protocol. *Eur J Med Genet* 2016;59(8):417.
- Wright CF, Burton H. The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis. *Hum Reprod Update* 2009; 15(1):139.
- Yang Q, Wen SW, Leader A, et al. Paternal age and birth defects: how strong is the association? *Human Reprod* 2007;22(3):696.
- Yeo L, Guzman ER, Day-Salvatore D, et al. Prenatal detection of fetal trisomy 18 through abnormal sonographic features. *J Ultrasound Med* 2003;22(6):581.
- Zalel Y, Shapiro I, Weissmann-Brenner A, et al. Prenatal sonographic features of triploidy at 12-16 weeks. *Prenat Diagn* 2016;36(7):650.

CAPÍTULO 14

Diagnóstico prenatal

PERSPECTIVA HISTÓRICA	277
ANÁLISIS DE ANEUPLOIDÍA	278
EXAMEN ECOGRÁFICO	286
DETECCIÓN DE PORTADORES PARA TRASTORNOS GENÉTICOS	288
PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO PRENATAL Y PRUEBAS DE PREIMPLANTACIÓN	291

El examen cuidadoso debe conducir por lo general a un diagnóstico correcto de hidrocefalia en las últimas semanas del embarazo. En muchos casos, la deformidad puede detectarse mediante palpación externa.

—J. Whitridge Williams (1903)

En la edición inicial de *Obstetricia* de Williams, se pudieron identificar muy pocos trastornos fetales antes del parto. Ahora, más de 100 años después, el diagnóstico prenatal se ha convertido en un campo independiente. Estrictamente hablando, el diagnóstico prenatal es la ciencia para identificar anomalías congénitas, aneuploidías y otros síndromes genéticos en el feto. Abarca el diagnóstico de malformaciones estructurales con ecografía especializada; pruebas de detección de rutina para aneuploidía y defectos del tubo neural; pruebas de diagnóstico como cariotipo y análisis de chips de DNA cromosómicos realizados en vellosidades coriónicas y muestras de amniocentesis y pruebas adicionales de detección y diag-

nóstico ofrecidas a aquellas con embarazos en riesgo de trastornos genéticos específicos. El objetivo del diagnóstico prenatal es proporcionar información precisa sobre el pronóstico a corto y largo plazo, el riesgo de recurrencia y el tratamiento potencial, lo que mejora la orientación de la paciente y la optimización de los resultados.

El manejo de un embarazo afectado, incluso si una mujer elige la interrupción del embarazo, se puede incorporar a la posibilidad de discusión de pruebas e investigaciones. Sin embargo, el asesoramiento no directivo es fundamental para el diagnóstico prenatal. Esta práctica proporciona a la paciente un conocimiento imparcial sobre el diagnóstico y preserva su autonomía (Flessel, 2011). Las imágenes fetales de anomalías congénitas se discuten en el capítulo 10 y la interrupción del embarazo se trata en el capítulo 18.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Hace más de 40 años, Brock (1972, 1973) observó que los embarazos complicados por defectos del tubo neural tenían niveles más altos de alfafetoproteína (AFP, *alpha-fetoprotein*) en suero materno y líquido amniótico. Esto formó la base para la primera prueba de detección de suero materno para una condición fetal. El comienzo de la detección sérica generalizada se produjo en 1977, después de que un ensayo colaborativo del Reino Unido estableciera la asociación entre los niveles elevados de AFP en suero materno (MSAFP, *maternal serum AFP levels*) y los defectos fetales del tubo neural abierto (Wald, 1977). Cuando la alfafetoproteína se realizó a las 16-18 semanas de gestación, el resultado se acercó al 90% para los embarazos con anencefalia fetal y al 80% para aquellos con mielomeningocele (espina bífida). Estas sensibilidades son comparables a las pruebas actuales (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016a).

Los términos ecográficos de *nivel I* y *nivel II* se acuñaron en este contexto. En el Programa de detección de MSAFP de California en los años 1980 y principios de la década de 1990, las mujeres se sometieron a exámenes de detección sérica antes de la ecografía, y aquellas con un nivel elevado de MSAFP se someterían a una ecografía de nivel I para identificar una edad gestacional incorrecta, gestación multifetal o muerte fetal (Filly, 1993). Un tercio de los

embarazos con un nivel elevado de MSAFP tenía una de estas tres etiologías. Aunque los defectos congénitos se detectaron en ocasiones durante la ecografía de nivel I, esta no era la expectativa. Si la ecografía de nivel I no identifica una etiología para la elevación del nivel de MSAFP, se ofrecería una amniocentesis. Entonces, sólo si la concentración de AFP en el líquido amniótico fuera elevada, la mujer se sometería a una ecografía de nivel II. Este estudio más detallado y exhaustivo de la anatomía fetal se realizó para detectar y caracterizar la anomalía fetal.

Si el nivel de AFP en el líquido amniótico era elevado, se realizó al mismo tiempo un ensayo de acetilcolinesterasa con fluido amniótico. Esto capitalizó la tendencia de la acetilcolinesterasa a filtrarse de manera directa del tejido neural expuesto al líquido amniótico. La presencia de ambos factores en el líquido amniótico se considera un diagnóstico para los defectos del tubo neural (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016a).

La sensibilidad general de la amniocentesis para diagnosticar defectos del tubo neural abierto se aproxima a 98%, con una tasa de falsos positivos de 0.4% (Milunsky, 2004). Es importante destacar que otras anomalías fetales se asocian con niveles elevados de AFP en el líquido amniótico y resultados de ensayo positivos para la acetilcolinesterasa. Éstos incluyen defectos de la pared ventral, atresia esofágica, teratoma fetal, extrofia cloacal y anomalías de la piel como epidermólisis bullosa. Por tanto, según los estándares actuales, estos analitos de líquido amniótico se considerarían pruebas de detección auxiliares, entendiendo que un resultado positivo provocaría imágenes fetales adicionales.

Con la tecnología de imágenes actual, la mayoría de los defectos del tubo neural se detectan con ecografía y la ecografía dirigida es la prueba de diagnóstico de elección (Dashe, 2006). Las mujeres embarazadas ahora tienen la opción de detección de defectos del tubo neural con MSAFP o ecografía (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c). Aunque el nivel II se utiliza como sinónimo de *ecografía dirigida*, lo mejor sería eliminarlo de nuestro léxico. Típicamente, la ecografía dirigida hoy incluye una evaluación mucho más completa de la anatomía fetal (capítulo 10, p. 187).

A medida que se adoptaba la detección de MSAFP, la denominación “edad materna avanzada” (AMA, *advanced maternal age*) se hizo popular. Una Conferencia de Desarrollo de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de 1979 recomendó aconsejar a las mujeres embarazadas que tenían 35 años o más sobre la posibilidad de una amniocentesis para el cariotipo fetal. El umbral se basó en el mayor riesgo de anomalías cromosómicas fetales seleccionadas al aumentar la edad materna y en la suposición de que, en ese momento, la tasa de pérdida atribuible a la amniocentesis era equivalente al riesgo de síndrome de Down fetal a la edad materna de 35 años o más. *Cabe destacar que este no es el caso, como se discutirá más adelante* (p. 293).

La detección de aneuploidia sérica temprana estuvo disponible para las mujeres que tenían menos de 35 años al momento del parto. En 1984, Merkatz y sus colegas informaron que los niveles de MSAFP eran más *bajos* en los embarazos con trisomías 21 y 18 entre las 15 a 21 semanas de gestación. La edad materna se incorporó al cálculo, por lo que se podría asignar un riesgo específico (DiMaio, 1987, New England Regional Genetics Group, 1989). La detección de MSAFP encontró cerca del 25% de los casos de trisomía fetal 21 cuando la relación de umbral para un resultado positivo se estableció en 1:270. Esta relación refleja el riesgo aproximado del segundo trimestre para el síndrome de Down a la edad materna de 35 años. Este umbral de riesgo de la trisomía 21 y la tasa de falsos positivos asociados de 5% se convirtieron en estándares que permanecen en uso actualmente en algunos laboratorios.

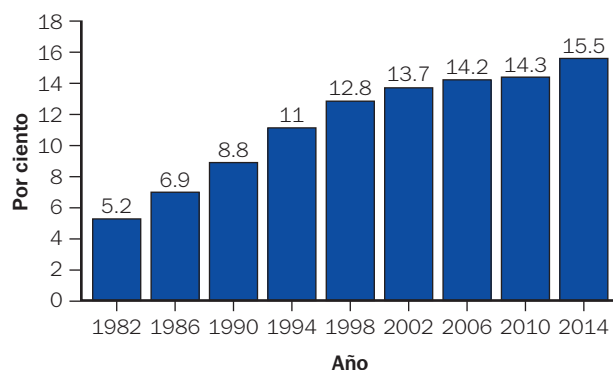


FIGURA 14-1 Tendencias en el porcentaje de nacimientos en mujeres de 35 a 44 años. (Datos de Centers for Disease Control and Prevention, 2015.)

Durante más de una década después de su introducción, la detección de aneuploidia sérica estaba destinada a mujeres menores de 35 años, porque simplemente no tenía suficiente sensibilidad para ser ofrecida a mujeres que tenían un mayor riesgo *a priori*. Este tampoco es el caso. Y, debido a que la prevalencia de aneuploidia fetal aumenta bruscamente con la edad materna, el valor predictivo positivo de todas las pruebas de detección de aneuploidia, ya sean basadas en analitos o pruebas de DNA de células libres, es mayor en mujeres de 35 años o más. Las mujeres de 35 años o más ahora representan más de 15% de los partos en Estados Unidos (figura 14-1). En el hospital Parkland, este grupo de edad representa la mitad de los nacimientos con síndrome de Down (Hussamy, 2017).

ANÁLISIS DE ANEUPLOIDÍA

La aneuploidia es la presencia de uno o más cromosomas adicionales que por lo general dan como resultado la trisomía o la pérdida de un cromosoma —monosomía. Los datos de registros basados en la población que incluyen nacimientos, muertes fetales y terminaciones de embarazo indican una prevalencia general de cuatro anomalías por 1 000 nacimientos (Wellesley, 2012). La aneuploidia representa más de 50% de los abortos en el primer trimestre, alrededor de 20% de las pérdidas del segundo trimestre y de 6 al 8% de los niños nacidos muertos y las muertes tempranas (Reddy, 2012; Stevenson, 2004; Wou, 2016). De embarazos reconocidos con anomalías cromosómicas, la trisomía 21 compone casi la mitad de los casos; la trisomía 18 representa 15%; trisomía 13, para 5% y las anomalías cromosómicas sexuales —45,X, 47,XXX, 47,XXY y 47,XYY— para casi el 12% (Wellesley, 2012).

El riesgo de trisomía fetal aumenta con la edad materna, en particular después de los 35 años (figura 13-2, p. 255). Cuando se brinda asesoramiento, un proveedor incluye riesgos específicos de aneuploidia relacionada con la edad materna (cuadros 14-1 y 14-2). Otros factores de riesgo importantes de aneuploidia fetal incluyen una anomalía cromosómica numérica o un reordenamiento cromosómico estructural en la mujer o su pareja, como la translocación equilibrada, o un embarazo previo con trisomía autosómica o triploidia.

En términos generales, existen dos tipos de pruebas de detección de aneuploidia, aquellas que son tradicionales o basadas en analitos y aquellas que están basadas en DNA de células libres. Todas las mujeres embarazadas deben recibir detección de aneuploidia o pruebas diagnósticas temprano en el embarazo (Ameri-

CUADRO 14-1 Riesgo relacionado con la edad materna para el síndrome de Down y cualquier aneuploidía a mitad del trimestre y a término en embarazos únicos

Edad	Síndrome de Down		Cualquiera aneuploidia	
	A mitad del trimestre	A término	A mitad del trimestre	A término
35	1/250	1/385	1/132	1/204
36	1/192	1/303	1/105	1/167
37	1/149	1/227	1/83	1/130
38	1/115	1/175	1/65	1/103
39	1/89	1/137	1/53	1/81
40	1/69	1/106	1/40	1/63
41	1/53	1/81	1/31	1/50
42	1/41	1/64	1/25	1/39
43	1/31	1/50	1/19	1/30
44	1/25	1/38	1/15	1/24
45	1/19	1/30	1/12	1/19

Datos de Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM: Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants, JAMA 1983 Apr 15;249(15):2034-2038.

can College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c). Las consideraciones previas a la evaluación son las siguientes:

1. *¿La paciente ha elegido la detección?* Al menos el 20% de las mujeres eligen no recibir pruebas de detección de aneuploidía, incluso cuando se eliminan las barreras financieras. Menos del 40% de las mujeres con un resultado de detección positivo eligen el diagnóstico prenatal (Dar, 2014; Kuppermann, 2014).
2. *¿La paciente preferiría el diagnóstico prenatal?* Las pruebas de diagnóstico son seguras y efectivas, y los análisis de micromatrices

CUADRO 14-2 Riesgo relacionado con la edad materna para el síndrome de Down y cualquier aneuploidía a mitad del trimestre y a término en embarazos de gemelos dicigóticos^a

Edad	Síndrome de Down		Cualquiera aneuploidia	
	A mitad del trimestre	A término	A mitad del trimestre	A término
32	1/256	1/409	1/149	1/171
33	1/206	1/319	1/116	1/151
34	1/160	1/257	1/91	1/126
35	1/125	1/199	1/71	1/101
36	1/98	1/153	1/56	1/82
37	1/77	1/118	1/44	1/67
38	1/60	1/92	1/35	1/54
39	1/47	1/72	1/27	1/44
40	1/37	1/56	1/21	1/35
41	1/29	1/44	1/17	1/28
42	1/23	1/33	1/13	1/22

^a El riesgo se aplica a uno o ambos fetos.

Datos de Meyers C, Adam R, Dungan J, et al. Aneuploidy in twin gestations: when is maternal age advanced? *Obstet Gynecol* 1997 Feb;89(2):248-251.

cromosómicas proporcionan información sobre afecciones genéticas que las pruebas de detección y el cariotipo en la actualidad no tienen (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b). Esto se trata más adelante en la página 291 y en el capítulo 13 (p. 271).

3. *¿Es esto una gestación multifetal?* Todas las pruebas de detección de aneuploidía tradicionales (basadas en analitos) son significativamente menos efectivas en las gestaciones multifetales, y en la actualidad no se recomienda la detección de DNA de células libres con gestaciones multifetales (p. 285).
4. *¿Qué método se utilizará para la detección de defectos del tubo neural?* Cada vez que una paciente elige una prueba de detección de aneuploidía que no incluye analitos séricos del segundo trimestre, la detección de defectos del tubo neural debe realizarse por separado, ya sea con evaluación de MSAFP o con ecografía (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c).
5. *¿El feto tiene una anomalía importante?* Si es así, se recomiendan las pruebas de diagnóstico en lugar de las pruebas de detección.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016c) ha afirmado que la detección de aneuploidía debe ser una alternativa informada de la paciente, con una base subyacente en la toma de decisiones compartida que se ajuste a sus circunstancias clínicas, valores, intereses y objetivos. Los elementos de asesoramiento previos a la detección de aneuploidía se enumeran en el **cuadro 14-3**.

■ Consideraciones estadísticas

La detección de aneuploidía puede ser un desafío porque las características de la prueba de cada opción pueden variar con la edad materna y con si la prueba está basada en analitos o basada en DNA de células libres. La sensibilidad de la prueba es la tasa de detección, es decir, la proporción de fetos aneuploides identificados por la prueba de detección. Su inversa, la tasa de falsos negativos, es el porcentaje de casos que se espera que la prueba se pierda. Se espera que una prueba de detección en el primer trimestre con una sensibilidad de 80% pierda 1 de 5 casos. La sensibilidad de las pruebas de detección para el síndrome de Down ha aumentado de manera constante durante los últimos 30 años, desde sólo 25% con AFP sérica sola hasta más de 90% con pruebas de detección integrada o secuencial.

Otra característica clave es la tasa de falsos positivos, el porcentaje de embarazos no afectados que “falsamente” será positiva. Esto se aproxima al 5% para el examen de detección en el primer trimestre, la detección con marcador cuádruple o las opciones de detección integrada (Baer, 2015; Kazerouni, 2011; Malone, 2005b; Norton, 2015). La inversa de la tasa de falsos positivos es la especificidad: las detecciones basadas en analitos serán tranquilizadoras en casi 95% de los embarazos no afectados. Aunque la sensibilidad de la prueba ha mejorado, la tasa de falsos positivos se ha mantenido constante para muchas pruebas de detección de aneuploidía diferentes (**cuadro 14-4**). Ambas estadísticas son relevantes para el asesoramiento. Una consideración adicional es que con todas las pruebas de detección basadas en analitos, las mujeres de 35 años en adelante tienen tasas más altas de resultados positivos (Kazerouni, 2011; Malone, 2005b).

Es importante destacar que ni la tasa de falsos positivos ni la sensibilidad transmiten el riesgo individual. La estadística que las pacientes y los proveedores consideran por lo general como el resultado de la prueba es el valor predictivo positivo, que es la proporción de aquellos con un resultado de detección positivo que realmente tienen un feto aneuploide. Puede ser expresado como una relación 1:X o como un porcentaje. El valor predictivo posi-

CUADRO 14-3 Elementos de asesoramiento a la detección de aneuploidía

- 1. **Todas las mujeres embarazadas tienen tres opciones: exámenes de detección, pruebas de diagnóstico y sin pruebas o detección.**
El objetivo de una prueba de detección es proporcionar información, no dictar un curso de acción.
Las pruebas de diagnóstico son seguras y efectivas y brindan información que las pruebas de detección no hacen.
- 2. **La diferencia entre una prueba de detección y una prueba de diagnóstico.**
La evaluación valora si el embarazo está en mayor riesgo y estima el grado de riesgo.
Se proporcionan la tasa de detección, la tasa de falsos negativos y la tasa de falsos positivos.
La detección de DNA de células libres no siempre proporciona un resultado.
Las decisiones de gestión irreversibles no deben basarse en los resultados de las pruebas de detección.
Con un resultado de detección positivo, se recomienda una prueba de diagnóstico si la paciente desea saber si el feto está afectado.
- 3. **Se proporciona información básica sobre cada condición cubierta por la prueba de detección (prevalencia, anomalías asociadas, pronóstico) y las limitaciones de la prueba de detección.**
Un beneficio del diagnóstico incluye una identificación más temprana de las anomalías asociadas.
En caso de trisomía 18 o 13, el diagnóstico puede afectar el control del embarazo si surgen complicaciones como la restricción del crecimiento o la frecuencia cardíaca fetal no tranquilizadora.
Con las aneuploidías cromosómicas sexuales, la expresión fenotípica varía ampliamente. Muchas son tan leves que de lo contrario no serían diagnosticadas.
- 4. **El riesgo a priori de la paciente de aneuploidía fetal puede afectar sus opciones de prueba de detección o elección.**
La información de riesgo relacionada con la edad se puede encontrar en cuadros de referencia.
Si una paciente ha tenido un feto anterior con trisomía autosómica, translocación robertsoniana u otra anomalía cromosómica, se sugiere una evaluación y asesoramiento adicional.

Modificado con el permiso de Dashe JS. Aneuploidy screening in pregnancy, *Obstet Gynecol* 2016 Jul; 128(1):181-194.

vo se ve afectado de manera directa por la prevalencia de la enfermedad, por lo que son mucho más altas para las mujeres de 35 años o más que para las mujeres más jóvenes (cuadro 14-5). Los valores predictivos positivos también pueden informarse para cohortes de embarazos. Por ejemplo, el valor predictivo positivo in-

formado en un ensayo de investigación es la proporción de mujeres con resultados positivos de detección que tienen fetos afectados (véase cuadro 14-4). El valor predictivo negativo es la proporción de aquellos con un resultado negativo en el examen de detección que tienen fetos no afectados (euploides). Debido a que la preva-

CUADRO 14-4 Características de las pruebas de detección para la trisomía 21 en embarazos únicos

Prueba de detección	Tasa de detección	Tasa de falso positivo	Valor predictivo positivo ^a
Detección cuádruple:			
AFP, hCG, estriol, inhibina	80-82%	5%	3%
Detección en el primer trimestre:			
NT, hCG, PAPP-A	80-84%	5%	3-4%
NT del primer trimestre solo	64-70%	5%	
Evaluación integrada	94-96%	5%	5%
Detección secuencial:			
Por pasos	92%	5.1%	5%
Contingente	91%	4.5%	5%
Detección de DNA de células libres:			
Resultado positivo	99%	0.1%	Cuadro 14-5
Baja fracción fetal o sin resultado	—	4-8%	4%

^a El valor predictivo positivo representa la población total estudiada y no puede aplicarse a ninguna paciente individual. AFP: alfafetoproteína; HCG (*human chorionic gonadotropin*): gonadotropina coriónica humana; NT (*nuchal translucency*): translucidez nuchal; PAPP-A (*pregnancy-associated plasma protein A*): proteína plasmática A asociada al embarazo. Datos de Baer, 2015; Gil, 2015; Malone, 2005b; Norton, 2015; Pergament, 2014; Quezada, 2015; Dashe, 2016.

CUADRO 14-5 Valor predictivo positivo de la detección de DNA de células libres para trisomías autosómicas y anomalías cromosómicas sexuales seleccionadas, según edad materna

Edad materna	Trisomía 21	Trisomía 18	Trisomía 13	45,X	47,XXY
20	48%	14%	6%	41%	29%
25	51%	15%	7%	41%	29%
30	61%	21%	10%	41%	29%
35	79%	39%	21%	41%	30%
40	93%	69%	50%	41%	52%
45	98%	90%	NA	41%	77%

NA (*not available*): no disponible; NIPT (*non-invasive prenatal test*): prueba prenatal no invasiva.

Los valores predictivos positivos se obtuvieron utilizando la Calculadora de Valor Predictivo de Detección de DNA de células libres NIPT/Fundación de Calidad, 2017.

Los cálculos se basan en la prevalencia a las 16 semanas de gestación usando sensibilidades y especificidades de Gil, 2015.

lencia de aneuploidía es tan bajo, el valor predictivo negativo de todas las pruebas de detección de aneuploidía por lo general excede el 99% (Gil, 2015; Norton, 2015).

■ Pruebas de detección de aneuploidía tradicionales

Estas pruebas de detección tienen múltiples marcadores o analitos y también se denominan convencionales o tradicionales para diferenciarlas de la detección basada en DNA de células libres. Hay tres categorías: detección de primer trimestre, detección de segundo trimestre y combinaciones de detecciones del primer y segundo trimestre. Si la prueba tiene un componente del primer trimestre, casi siempre incluye una medición de la translucidez ecocardiográfica de la nuca que se analiza en la siguiente sección.

Cada analito sérico materno se mide como una concentración, por ejemplo, nanogramos por mililitro de AFP. La concentración se convierte en un múltiplo de la mediana (MoM, *multiple of the median*) ajustando la edad materna, el peso materno y la edad gestacional. La medición de la translucencia nuchal aumenta con la longitud céfalo-caudal (CRL, *crown-rump length*), y por tanto su valor se ajusta para la CRL y también se informa como un MoM. El analito de AFP se ajusta de forma adicional para la raza y el origen étnico de la madre y para la presencia de diabetes que afectan el cálculo del riesgo de defectos del tubo neural más que del riesgo de aneuploidía (Greene, 1988; Huttly, 2004). Informar estos resultados como un MoM de la población no afectada normaliza la distribución de los niveles de analitos y permite la comparación de los resultados de diferentes laboratorios y poblaciones.

El resultado de la detección de aneuploidía basada en analitos se basa en una proporción de probabilidad compuesta, y el riesgo relacionado con la edad materna se multiplica por esta proporción. Este principio se aplica de manera similar a la modificación del riesgo de síndrome de Down fetal por marcadores ecográficos seleccionados que se analizan más adelante en la página 286. A cada mujer se le proporciona un riesgo específico de trisomía 21 y de trisomía 18, o en el primer trimestre, de trisomía 18 o 13 en algunos casos. El resultado se expresa como una relación que representa el valor predictivo positivo.

Es importante destacar que cada prueba de detección también tiene un valor predeterminado en el cual o por encima del cual se considera "positivo" o anormal. Para las pruebas del segundo trimestre, este umbral se ha establecido tradicionalmente en riesgo de síndrome de Down fetal en una mujer de 35 años, aproxima-

damente 1 en 270 en el segundo trimestre (consulte cuadro 14-1). El umbral seleccionado para una detección positiva refleja los requisitos del laboratorio, pero es un tanto problemático, ya que puede no tener relación con la preferencia de la paciente. Sin embargo, un resultado de detección positivo puede afectar si la paciente se considera de "alto riesgo", recibe asesoramiento genético formal y se le ofrecen pruebas de diagnóstico con muestras de vellosidades coriónicas o amniocentesis. Por tanto, le corresponde al proveedor analizar las preferencias de la paciente antes del examen.

Detección de aneuploidía en el primer trimestre

También llamada detección combinada del primer trimestre, esta prueba combina dos analitos séricos maternos, gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) y proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A, *pregnancy-associated plasma protein A*), con la medición ecográfica de la translucencia nuchal (NT, *nuchal translucency*). Se realiza entre las 11 y 14 semanas de gestación. En los casos de síndrome de Down fetal, el nivel de β -hCG libre en suero en el primer trimestre es más alto y el nivel de PAPP-A es más bajo. Con la trisomía 18 y la trisomía 13, los niveles de ambos analitos son más bajos (Cuckle, 2000; Malone, 2005b).

Translucencia nuchal. Ésta es el grosor máximo del área translúcida subcutánea entre la piel y los tejidos blandos que recubren la espina fetal en la parte posterior del cuello (**figura 14-2**). Un aumento del grosor de NT no es una anomalía fetal, sino que es un marcador que confiere un mayor riesgo. Se mide en el plano sagital y es válido cuando el valor de CRL se encuentra entre 38 a 45 mm y 84 mm y el límite inferior varía según el laboratorio. Los criterios específicos para la medición de NT se enumeran en el cuadro 14-4 (p. 186). Siempre que sea posible, es útil diferenciar la NT aumentada del higroma quístico, que es una malformación venolinfática que aparece como un espacio hipoeoico septado detrás del cuello, que se extiende a lo largo de la parte posterior de la espalda (fig. 10-22, p. 198). El higroma quístico confiere un riesgo de aneuploidía cinco veces mayor cuando se identifica en el primer trimestre (Malone, 2005a).

Además de aneuploidía, un aumento en el grosor de NT se asocia con otros síndromes genéticos y diversos defectos de nacimiento, en especial anomalías cardíacas fetales (Simpson, 2007). Y, si la medición de NT llega a 3 mm o más, el riesgo de aneuploi-



FIGURA 14-2 Imagen sagital de un feto normal de 12 semanas que demuestra la colocación correcta de la pinza (+) para la medición de la translucencia nual. El hueso nasal fetal y la piel suprayacente están indicados. También se muestran la punta nasal y el tercer y cuarto ventrículo (asterisco), que son otros puntos de referencia que deberían ser visibles en la imagen del hueso nasal. (Utilizada con permiso del Dr. Michael Zaretsky.)

día es poco probable que se normalice usando la evaluación del analito sérico (Comstock, 2006). Debido a esto, si la medición de NT es de al menos 3 mm o excede el percentil 99, la paciente debe recibir asesoramiento y se le debe ofrecer una ecografía dirigida con ecocardiografía fetal. Además, a ella se le debería ofrecer una detección de DNA de células libres y un diagnóstico prenatal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c).

El NT debe ser fotografiado y medido con un alto grado de precisión para que la detección de aneuploidía sea precisa. Esto ha llevado a programas de capacitación, certificación y revisión de calidad estandarizados. En Estados Unidos, la capacitación, la credencialización y la monitorización están disponibles a través del programa de Revisión de la calidad de la translucencia nual de la Fundación de la Calidad Perinatal y a través de la Fundación de Medicina fetal.

Eficacia de la detección en el primer trimestre. Antes de que la detección del primer trimestre fuera ampliamente adoptada, se realizaron cuatro grandes ensayos prospectivos, que incluyeron más de 100 000 embarazos (Reddy, 2006). Cuando la tasa de falsos positivos se estableció en 5%, la tasa global para la detección de la trisomía 21 fue de 84%, comparable a la detección con marcador cuádruple (véase cuadro 14-4). La tasa de detección es casi 5% más elevada si se realiza a las 11 semanas, en comparación con 13 semanas de gestación es ligeramente inferior, 80 a 82%, cuando los casos con higroma quístico se analizan por separado (Malone, 2005a). En un ensayo multicéntrico reciente, el examen de detección en el primer trimestre dio como resultado cerca de 80% de los fetos con trisomía 21, 80% con trisomía 18, y 50% con trisomía 13 (Norton, 2015).

Como un marcador aislado, NT detecta alrededor de dos tercios de los fetos con síndrome de Down, con una tasa de falsos positivos de 5% (Malone, 2005b). Sin embargo, la NT se usa por lo general como un marcador aislado sólo en la detección de gestaciones multifetales, en las cuales el estudio sérico es menos exacto o puede no estar disponible. La distribución NT es similar

en gemelos y únicos (Cleary-Goldman, 2005). En embarazos gemelares, los niveles libres de suero de β -hCG y PAPP-A son aproximadamente el doble de los valores únicos (Vink, 2012). Incluso con curvas específicas, un gemelo dicoriónico normal tenderá a normalizar los resultados de la detección y, por tanto, la tasa de detección de aneuploidía es al menos 15% más baja (Bush, 2005).

La edad materna afecta el rendimiento de la detección de aneuploidía en el primer trimestre. Los ensayos prospectivos han demostrado tasas de detección del síndrome de Down de 67 a 75% en mujeres menores de 35 años en el momento del parto, que son 10% más bajas que las tasas de detección generales en estos estudios (Malone, 2005b; Wapner, 2003). Entre las mujeres mayores de 35 años en el momento del parto, la detección del síndrome de Down alcanzó de 90 a 95%, aunque existe una tasa elevada de falsos positivos de 15 a 22%.

Anomalías inexplicables de los analitos en el primer trimestre. Existe una asociación significativa entre los niveles séricos de PAPP-A por debajo del percentil 5 y el parto prematuro, la restricción del crecimiento, la preeclampsia y la muerte fetal (Cignini, 2016; Dugoff, 2004; Jelliffe-Pawlowski, 2015). Del mismo modo, los bajos niveles de β -hCG libre se han asociado con la muerte fetal (Goetzl, 2004). La sensibilidad y los valores predictivos positivos de los marcadores aislados por lo general son demasiado bajos para que sean clínicamente útiles como pruebas de detección.

Se ha renovado el interés en las dosis bajas de aspirina para la prevención de la preeclampsia precoz en mujeres identificadas como de riesgo según la presión arterial media, los valores de Doppler de la arteria uterina y los niveles de PAPP-A. Sin embargo, estas observaciones son preliminares (Park, 2015).

Detección de aneuploidía en el segundo trimestre

En la actualidad, la única prueba de marcador múltiple del segundo trimestre ampliamente utilizada en Estados Unidos es el marcador cuádruple o la prueba de detección "cuádruple". Se realiza de 15 a 21 semanas de gestación y los intervalos de edad gestacional incluyentes varían según los laboratorios individuales. Los embarazos con síndrome de Down fetal se caracterizan por una AFP sérica materna más baja, una mayor hCG, un estriol no conjugado más bajo y niveles más altos de inhibina dimérica. Cuando se describió inicialmente la detección cuádruple, la tasa de detección del síndrome de Down se aproximó al 70%. Pero, a principios de la primera década de 2000, la tasa de detección informada en dos grandes ensayos prospectivos había mejorado a 81 a 83%, con una tasa de detección positiva de 5% (Malone, 2005b; Wald, 1996, 2003). La tasa de detección mejorada es atribuible, al menos en parte, a la evaluación precisa de la edad gestacional con ecografía. En una revisión de más de 500 000 embarazos que recibieron detección de marcador cuádruple a través del Programa de Evaluación Prenatal de California, la detección de trisomía 21 fue de 78% con evaluación de la edad gestacional ecográfica pero sólo de 67% cuando la detección se calculó sólo en el último periodo menstrual (Kazerooni, 2011). Al igual que con el examen de detección en el primer trimestre, las tasas de detección de aneuploidía son más bajas en las mujeres más jóvenes y más elevadas en las mujeres mayores de 35 años en el momento del parto. Si se utiliza la detección sérica en el segundo trimestre en los embarazos gemelares, las tasas de detección de aneuploidías son significativamente menores (Vink, 2012). Con la trisomía 18, los niveles de los primeros tres analitos se reducen y la inhibina no es parte del cálculo. La detección de la trisomía 18 es similar a la del síndrome de Down, con una tasa de falsos positivos de sólo 0.5% (Benn, 1999).

Aunque la prueba de detección de marcador cuádruple se utiliza para detectar el síndrome de Down y la trisomía 18, también se pueden identificar embarazos con *otras* anomalías cromosómicas. El Programa de detección prenatal de California encontró que el resultado de la detección cuádruple era anormal en 96% de los que padecían triploidía, en 75% con el síndrome de Turner (45, X), en 44% con trisomía 13 y en más de 40% con otras anomalías cromosómicas importantes (Kazerouni, 2011). Aunque no se puede proporcionar un riesgo específico para estas aneuploidías en función del resultado de la prueba, la información puede ser relevante para las mujeres que están considerando la amniocentesis.

El pesquaje de marcadores cuádruples no ofrece ningún beneficio sobre la detección en el primer trimestre desde el punto de vista de la aparición de trisomía 21 o 18. Como prueba independiente, por lo general, se usa si las mujeres no comienzan a recibir atención hasta el segundo trimestre o si no se realizan exámenes de detección en el primer trimestre. En 2011, las mujeres que iniciaron la atención prenatal más allá del primer trimestre representaron casi 25% de los embarazos en Estados Unidos. Como se discutió posteriormente, la combinación de la detección en el primer y segundo trimestre produce una tasa de aneuploidía aún mayor.

Elevación de AFP en suero materno: detección de defectos del tubo neural. A todas las mujeres embarazadas se les ofrecen pruebas de detección de defectos fetales abiertos del tubo neural en el segundo trimestre, ya sea con un examen de detección de MSAFP o con ecografía (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c). La medición de la concentración de MSAFP entre las semanas 15 y 20 de gestación se ha ofrecido como parte de la atención prenatal de rutina durante más de 30 años. Debido a que la AFP es la proteína principal en el suero fetal, análoga a la albúmina en un niño o adulto, el gradiente de concentración normal entre el plasma fetal y el suero materno es del orden de 50 000:1. Los defectos en la epidermis fetal, como los defectos del tubo neural y de la pared ventral, permiten que la AFP se filtre en el líquido amniótico, lo que resulta en un aumento dramático en los niveles séricos maternos. El valor de AFP aumenta aproximadamente 15% por semana durante la ventana de selección (Knight, 1992). El MoM por lo general se vuelve a calcular si el CRL del primer trimestre o el diámetro biparietal del segundo trimestre difiere de la edad gestacional indicada en más de 1 semana.

Utilizando un nivel de MSAFP de 2.5 MoM como el límite superior de lo normal, la tasa de detección de defectos del tubo neural es de al menos 90% para la anencefalia y 80% para la espina bífida, con una tasa de detección positiva de 3 a 5% (American College of Obstetricians and Gynecologists, Milunsky, 2004). Mayores valores de umbral de detección se utilizan en embarazos gemelares (Cuckle, 1990).

Casi todos los casos de anencefalia y muchos casos de espina bífida pueden detectarse o sospecharse durante un examen ecográfico estándar en el segundo trimestre (Dashe, 2006). Más centros ahora usan la ecografía dirigida como el método principal para evaluar los niveles elevados de MSAFP y como la prueba de diagnóstico prenatal de elección para los defectos del tubo neural (capítulo 10, p. 192). Si la ecografía dirigida no está disponible y no se puede excluir el mielomeningocele, se puede considerar la amniocentesis para medición de líquido amniótico AFP y niveles de acetilcolinesterasa. Dicho esto, recomendamos imágenes adicionales antes de establecer el diagnóstico, con la comprensión de que otras anomalías o condiciones puedan resultar en la elevación de estos analitos de líquido amniótico (cuadro 14-6). Las características de hallazgos ecográficos de los defectos del tubo neural fetal se revisan en el capítulo 10 (p. 192). La cirugía fetal para el mielomeningocele se discute en el capítulo 16 (p. 319).

CUADRO 14-6 Condiciones asociadas con una elevada concentración de MSAFP

Edad gestacional subestimada
Gestación multifetal
Muerte fetal
Defecto del tubo neural
Gastrosquisis
Hernia umbilical
Higroma quístico
Obstrucción esofágica o intestinal
Necrosis hepática
Anomalías renales —riñones poliquísticos, agenesia renal, nefrosis congénita, obstrucción del tracto urinario
Extrofia cloacal
Osteogénesis imperfecta
Teratoma sacrococcígeo
Anomalía congénita de la piel
Quiste pilonidal
Corioangioma de la placenta
Trombosis intervellosos de la placenta
Desprendimiento de la placenta
Oligohidramnios
Preeclampsia
Restricción de crecimiento fetal
Hepatoma o teratoma materno

MSAFP (*maternal serum alpha-fetoprotein*): alfa-fetoproteína sérica materna.

Anomalías inexplicables de los analitos en el segundo trimestre. El valor predictivo positivo de un valor elevado de MSAFP es sólo 2%. Alrededor de 98% de los embarazos con un nivel de MSAFP superior a 2.5 MoM tienen una etiología distinta de un defecto del tubo neural. Por tanto, el asesoramiento está indicado no sólo para informar al paciente sobre los beneficios y limitaciones de la ecografía dirigida para el diagnóstico de defectos del tubo neural, sino también para revisar las otras numerosas condiciones. Algunos de éstos incluyen anomalías fetales, anomalías placentarias y resultados adversos asociados con la elevación del nivel de MSAFP (véase cuadro 14-6). La probabilidad de una de estas anomalías o de un resultado adverso de embarazo en ausencia de una anomalía reconocida aumenta en proporción al nivel de AFP. Los resultados adversos incluyen restricción del crecimiento fetal, preeclampsia, parto prematuro, muerte fetal y muerte fetal intrauterina. Más de 40% de embarazos puede ser anormal si el nivel de MSAFP es mayor que 7 MoM (Reichler, 1994).

La elevación de los niveles de hCG o inhibina dimérica alfa en el segundo trimestre también muestran una asociación significativa con los resultados adversos del embarazo. Los resultados informados son similares a los asociados con la elevación del nivel de MSAFP. Por otra parte, la probabilidad de un resultado adverso se aumenta cuando los niveles de varios marcadores están elevados (Dugoff, 2005).

Se supone que muchas de estas complicaciones resultan de daño o disfunción placentaria. Sin embargo, la sensibilidad y los valores positivos predictivos de estos marcadores también se consideran bajos siendo útil para la detección o el manejo. No se ha encontrado ningún programa específico de vigilancia materna o fetal que afecte de manera favorable los resultados del embarazo

(Dugoff, 2010). En el hospital Parkland, el cuidado prenatal para estas mujeres no se altera a menos que surja una complicación específica. A pesar de la extensa lista de posibles resultados adversos, es tranquilizante que la mayoría de las mujeres con la elevación inexplicable de estos analitos tenga resultados normales.

Bajo nivel de estriol sérico materno. Un nivel de estriol en suero materno menor de 0.25 MoM ha sido asociado con dos pocas frecuentes pero importantes condiciones. El primero, *el síndrome de Smith-Lemli-Opitz*, es una condición autosómica recesiva resultante de mutaciones en el gen 7-deshidrocolesterol reductasa. Se caracteriza por anomalías del sistema nervioso central, corazón, riñón y extremidades; con genitales ambiguos, y con restricción del crecimiento fetal. Por esta razón, la Sociedad para la Medicina Materno-fetal ha recomendado que se realice una evaluación ecográfica si el nivel de estriol no conjugado es <0.25 MoM (Dugoff, 2010). Si se identifican anomalías, un nivel elevado de 7-dehidrocolesterol del fluido amniótico puede confirmar el diagnóstico.

La segunda condición es la *deficiencia de esteroide sulfatasa*, también conocida como *ictiosis ligada al X*. Por lo general, es una condición aislada, pero también puede ocurrir en el entorno de un síndrome contiguo de delección de gen (capítulo 13, p. 260). En tales casos, puede ser asociado con el síndrome de Kallmann, condrodisplasia punctata y/o retraso mental (Langlois, 2009). Si el nivel de estriol es <0.25 MoM y el feto parece ser masculino, el análisis de microarray cromosómico o hibridación fluorescente *in situ* para evaluar el *locus* esteroide sulfatasa en el cromosoma X puede ser considerado.

Examen integrado y secuencial

Como se muestra en el cuadro 14-4, si la detección en el primer trimestre se combina con la detección del segundo trimestre, la detección de la aneuploidía mejora significativamente. Las pruebas de detección combinadas requieren coordinación entre el proveedor y el laboratorio. En específico, si se requiere una segunda muestra, se obtiene durante la ventana de edad gestacional apropiada, enviada al mismo laboratorio y vinculada a los resultados del primer trimestre. Los componentes del primer y segundo trimestre no se pueden realizar de forma independiente porque si cualquiera de los componentes arroja resultados positivos, entonces proporcionar una evaluación precisa del riesgo sería problemático.

Hay tres tipos de estrategias de detección disponibles:

1. La *detección integrada* combina resultados de pruebas de primer y segundo trimestre. Esto incluye una medida combinada de NPT fetal y niveles de analito sérico a las 11 a 14 semanas de gestación más marcadores cuádruples en aproximadamente 15 a 21 semanas. Entonces, se calcula un riesgo de aneuploidía a partir de estos siete parámetros. Como se esperaba, la detección integrada tiene mayor índice de detección de síndrome de Down: 94 a 96%, con una tasa de falsos positivos de 5% (véase cuadro 14-4). Si la medición NT no está disponible, entonces la *detección integrada de suero* incluye los seis marcadores de suero para calcular el riesgo. Este examen, sin embargo, es menos efectivo y las tasas de detección del síndrome de Down son del 85 al 88% (Malone, 2005b).
2. La *detección secuencial* implica realizar estudios en el primer trimestre e informar a la paciente de los resultados. Esto es junto con el entendimiento de si el valor riesgo calculado se encuentra por encima de un umbral específico, ella recibirá asesoramiento y se le ofrecerán pruebas de diagnóstico. Hay dos estrategias de prueba en esta categoría:

- Con la *detección secuencial por etapas*, a las mujeres con resultados del primer trimestre que confieran riesgo para el síndrome de Down por encima de un umbral particular se les ofrece pruebas invasivas, y las mujeres restantes reciben exámenes de detección en el segundo trimestre. Usando datos de Prueba de Evaluación de Riesgo del Primero y del Segundo Trimestre (FaSTER, *First- and Second-Trimester Evaluation of Risk*), cuando el umbral del primer trimestre se establece aproximadamente en 1:30 y el umbral general se establece en 1:270, la detección secuencial por etapas dio como resultado una tasa de detección de 92% de embarazos con síndrome de Down, con una tasa de falsos positivos de 5% (véase cuadro 14-4) (Cuckle, 2008).
- Con la *detección secuencial contingente*, las mujeres se dividen en grupos de alto, moderado y bajo riesgo. Aquellas con alto riesgo de síndrome de Down, por ejemplo, riesgo >1:30, son asesoradas y se les ofrece pruebas invasivas. Las mujeres con riesgo moderado, entre 1:30 y 1:1 500, se someten a detección del segundo trimestre, mientras que aquellas con el menor riesgo de <1:1 500 reciben resultados negativos de prueba de detección y no tienen más pruebas (Cuckle, 2008). Usando esta estrategia, más de 75% de las seleccionadas reciben resultados tranquilizadores casi de inmediato, mientras se mantiene una tasa elevada de detección de alrededor de 91%, con una tasa de falsos positivos de 5% (véase cuadro 14-4). Esta opción también es más rentable porque una prueba en el segundo trimestre se obvia en la mayoría de las pacientes.

En una revisión poblacional de 450 000 embarazos del Programa de Evaluación Prenatal de California, la detección integrada encontró un 94% de los fetos con trisomía 21 y 93% con trisomía 18 (Baer, 2015). Además, el resultado de la detección fue anormal en 93% de los casos de trisomía 13, en 91% con triploidía y en 80% con el síndrome de Turner. Las mujeres que consideran opciones de detección integrada y detección de DNA de células libres pueden encontrar útil esta información.

■ Detección de DNA de células libres

Esto se introdujo en 2011 y ha cambiado por completo el paradigma de detección prenatal. La prueba funciona mediante la identificación de fragmentos de DNA que se derivan en lo principal de trofoblastos apoptóticos, que son células placentarias que experimentan muerte celular programada. Por tanto, el término *DNA fetal libre de células* es algo así como un nombre inapropiado. La detección no depende de la edad gestacional y se puede realizar en cualquier momento después de la gestación de 9 a 10 semanas. Los resultados están disponibles en 7 a 10 días (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017c). Tres tipos de ensayos están disponibles en la actualidad: secuenciación del genoma completo, que también se llama secuenciación masivamente paralela o de escopeta; secuenciación cromosómica selectiva o dirigida; y análisis de polimorfismos de un solo nucleótido.

La realización de la detección del DNA de células libres es excelente. En un metaanálisis de 37 estudios de embarazos en gran parte de alto riesgo, la sensibilidad agrupada para detectar el síndrome de Down fue de 99% y para las trisomías 18 y 13, 96% y 91%, respectivamente. Para cada una de estas trisomías autosómicas, la especificidad era 99.9%. Por consiguiente, la mayoría de los embarazos no afectados recibieron un resultado de detección normal. El DNA de células libres también detecta 90% con el síndrome de Turner (45,X) y 93% con aneuploidías cromosómicas sexuales distintas de 45,X (Gil, 2015). La tasa de falsos positivos es acumulativa para cada aneuploidía para la que se realiza la detec-

ción, pero por lo general sólo es de 0.5 a 1%. Como resultado, se recomienda la detección de DNA de células libres como una opción de detección en aquellos con mayor riesgo de trisomía autosómica fetal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017c; Society for MaternalFetal Medicine, 2015). Esto incluye las siguientes categorías:

1. Mujeres que tendrán 35 años o más en el momento del parto.
2. Una prueba de detección positiva basada en el analito en el primer o segundo trimestre.
3. Ecografía con un marcador menor de aneuploidía.
4. Embarazo previo con trisomía autosómica.
5. Transporte conocido (paciente o compañero) de una translocación robertsoniana equilibrada que involucra el cromosoma 21 o 13.

DNA de células libres para detección secundaria

Si la detección de DNA de células libres se realiza como una *detección secundaria* después de un resultado de prueba positivo basado en analitos en el primer o segundo trimestre, un resultado normal no es tan tranquilizador. El riesgo residual de anomalía cromosómica se estima en 2% (Norton, 2014). En comparación con la amniocentesis, se estima que el uso de la detección de DNA de células libres después de un resultado analítico inicial basado en analitos produce una reducción de 20% en los diagnósticos de aneuploidía. Esto toma en cuenta los diagnósticos falsos negativos y aneuploidías no detectables con el examen de DNA de células libres (Davis, 2014; Norton, 2014). Además, el diagnóstico definitivo puede retrasarse, lo que podría afectar el manejo. No se recomienda la detección concurrente o paralela, y si una prueba de detección de aneuploidía de cualquier tipo arroja un resultado negativo, no se indica el examen adicional (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b, 2017c).

La asociación entre el aumento de los valores de NT y las anomalías genéticas y estructurales fetales ha suscitado dudas sobre el papel de las mediciones de NT después de la detección de DNA de células libres. El Colegio (2016b) ha declarado que la medición de NT no es necesaria en el momento del examen de DNA de células libres, pero que la ecografía puede ayudar a confirmar el número y la viabilidad del feto y a asignar la edad gestacional. La Sociedad de Medicina Materno-Fetal (2015) afirma que después de un resultado de prueba de detección de DNA de células libres negativas, se desconoce la utilidad clínica adicional de la medición de NT para detectar otras anomalías cromosómicas o estructurales, pero parece estar limitada.

Detección de DNA de células libres en embarazos de bajo riesgo

La mayoría de los estudios de DNA de células libres se han llevado a cabo en embarazos de alto riesgo. De manera pragmática las anomalías cromosómicas son individualmente tan raras que incluso los grandes estudios de embarazos de bajo riesgo contienen pocos casos afectados. Los datos disponibles sugieren que la alta sensibilidad y especificidad para la detección del síndrome de Down se conservan en los embarazos de bajo riesgo (Norton, 2015; Pergament, 2014; Zhang, 2015). Es importante destacar que el valor predictivo positivo de la detección de DNA de células libres todavía depende en gran medida de la edad materna y la aneuploidía específica en cuestión (véase cuadro 14-5). Para una mujer de unos 20 años, el valor predictivo positivo es cerca de 50% para la trisomía fetal 21, 15% para la trisomía 18 y <10% para la trisomía 13. Por tanto, las decisiones de intervención médica irreversible no

deben basarse sólo en los resultados de esta u otra prueba de detección.

Limitaciones de detección de DNA de células libres

Se tienen en cuenta importantes advertencias con la selección de detección de aneuploidía de DNA de células libres. Debido a que el DNA de células libres que se analiza es materno y placentario, los resultados pueden no reflejar el complemento de DNA fetal, sino más bien indicar mosaicismo placentario confinado, muerte prematura de un gemelo aneuploide, mosaicismo materno o incluso malignidad materna oculta (Bianchi, 2015; Curnow, 2015; Grati, 2014; Wang, 2014). Además, si se identifica un embarazo gemelar por ecografía, la detección de DNA de células libres no se recomienda en la actualidad debido a la evidencia limitada con respecto a la eficacia.

Otra limitación es que las pruebas de DNA de células libres no producen un resultado en aproximadamente 4 a 8% de embarazos seleccionados, debido a falla del ensayo, alta varianza del ensayo o baja fracción fetal (Norton, 2012; Pergament, 2014; Quezada, 2015). La mayoría del DNA de células libres es materno. La fracción fetal es la proporción derivada de la placenta y por lo general es cerca de 10% del total. Una baja fracción fetal por lo general se define como <4% del total y confiere un riesgo significativamente mayor de aneuploidía fetal (Ashoor, 2013; Norton, 2015; Pergament, 2014). Las mujeres con una fracción fetal baja o resultados "sin llamada" tienen tasas de aneuploidía fetal tan altas como 4%, un porcentaje comparable al valor predictivo promedio conferido por un resultado positivo de la prueba de detección en el primer trimestre (véase cuadro 14-4). La fracción fetal no está relacionada con la edad materna o los resultados de las pruebas de detección basadas en analitos. Sin embargo, es más baja antes del embarazo y parece estar reducida en mujeres de mayor peso (Ashoor, 2013).

Debido al mayor riesgo de aneuploidía fetal en casos que no generan un resultado de detección de DNA de células libres (resultado sin llamada), está indicado el asesoramiento genético y se debe ofrecer una amniocentesis. Si la paciente elige repetir la detección, el riesgo de falla de la detección puede superar el 40% (Dar, 2014; Quezada, 2015). Se recomienda una ecografía dirigida, pero no es un sustituto de la amniocentesis, porque no está claro cuál sería el riesgo residual con los hallazgos normales de la ecografía. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b, 2017c). El asesoramiento previo a la prueba debe incluir la posibilidad de una baja fracción fetal o un resultado sin llamada y su importancia clínica.

Comparación con la detección basada en analitos

La detección de DNA de células libres tiene ventajas obvias, pero no es simplemente una "mejor" prueba, porque ninguna prueba de detección es superior para todas las características de la prueba (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c). En comparación con las pruebas basadas en analitos, los beneficios de la detección de DNA de células libres en mujeres de 35 años o más incluyen la menor probabilidad de un resultado falso positivo, su mayor valor predictivo positivo y el hecho de que los marcadores aislados de aneuploidía menor por lo general no son una preocupación (p. 286).

Sin embargo, las pruebas basadas en analitos con frecuencia son positivas con una amplia gama de anomalías cromosómicas, mientras que la detección de DNA de células libres son específicas para aneuploidías individuales (Baer, 2015; Kazerouni, 2011). Las mujeres menores de 35 años tienen un riesgo menor de las trisomías autosómicas específicas para las que por lo general se realiza

CUADRO 14-7 Riesgo de aneuploidía asociada con anomalías fetales principales seleccionadas

Anomalías	Prevalencia de nacimiento	Riesgo de aneuploidía (%)	Aneuploidías comunes ^a
Higroma quístico	1/5 000	50-70	45,X; 21; 18; 13; triploidía
Hidropesías no inmunes	1/1 500-4 000	10-20	21, 18, 13, 45X, triploidía
Ventriculomegalia	1/1 000-2 000	5-25	13, 18, 21, triploidía
Holoprosencefalia	1/10 000-15 000	30-40	13, 18, 22, triploidía
Malformación Dandy-Walker	1/12 000	40	18, 13, 21, triploidía
Hendidura labio/paladar	1/1 000	5-15	18, 13
Defectos cardíacos	5-8/1 000	10-30	21; 18; 13; 45,X; 22q11.2 microdeleción
Hernia diafragmática	1/3 000-4 000	5-15	18, 13, 21
Atresia esofágica	1/4 000	10	18, 21
Atresia duodenal	1/10 000	30	21
Gastrosquisis	1/2 000-4 000	Sin aumento	
Onfalocele	1/4 000	30-50	18, 13, 21, triploidía
Pie equinovaro	1/1 000	5-30	18, 13

^a Los números indican trisomías autosómicas excepto donde se indique. Por ejemplo, 45X indica síndrome de Turner. Datos de Best, 2012; Canfield, 2006; Colvin, 2005; Cragan, 2009; Dolk, 2010; Ecker, 2000; Gallot, 2007; Long, 2006; Orioli, 2010; Pedersen, 2012; Sharma, 2011; Solomon, 2010; Walker, 2001.

el examen de DNA sin células. Por tanto, si el objetivo es seleccionar una prueba de detección que identificará la mayor proporción de fetos con cualquier anomalía cromosómica, el rendimiento puede ser comparable o incluso ligeramente mayor con la detección integrada o secuencial que con la detección actual de DNA de células libres (Baer, 2015; Norton, 2014).

■ Detección ecográfica

La ecografía puede aumentar la detección de aneuploidía al proporcionar una evaluación precisa de la edad gestacional, mediante la detección de gestaciones multifetales, y mediante la identificación de anomalías estructurales importantes y marcadores ecográficos menores. Como se muestra en el [cuadro 14-7](#), con raras excepciones, el riesgo de aneuploidía asociado con cualquier anomalía importante es lo suficientemente elevado como para garantizar el diagnóstico prenatal. En general, se recomienda el análisis de microarray cromosómico como prueba de primera línea. Es importante destacar que un feto con una anomalía puede tener otros que son menos propensos a ser detectados por ecografía, pero que afectan en gran medida el pronóstico. La detección de aneuploidía, incluido el DNA de células libres, no se recomienda si se ha identificado una anomalía importante. El riesgo fetal no se puede normalizar con un resultado de detección normal, no sólo porque los resultados de detección pueden ser falsamente negativos, sino también porque las principales anomalías confieren riesgo para los síndromes genéticos no identificados mediante pruebas de detección.

Si se identifica una anomalía importante, se indica una ecografía dirigida. La ecografía no es una alternativa al diagnóstico prenatal, pero el riesgo de aneuploidía aumenta aún más si se identifican hallazgos adicionales. Un estudio anterior informó que sólo de 25 a 30% de los fetos en el segundo trimestre con síndrome de Down tenían una malformación importante que podía identificarse por ecografía (Vintzileos, 1995). Cuando se consideran las anomalías mayores y los marcadores de aneuploidía menor, se estima que de 50 a 60% de los embarazos con síndrome de Down se pueden detectar por ecografía (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c). Un estudio anterior informó que sólo de 25 a 30% de los fetos del segundo trimestre con síndrome de Down tenían una malformación importante que podía identificarse por

ecografía (Vintzileos, 1995). Por suerte, la mayoría de los fetos con aneuploidía que probablemente sea letal para el útero, como la trisomía 18 y 13 y la triploidía, por lo general tienen anomalidades ecográficas que pueden observarse en el segundo trimestre.

Marcadores en el segundo trimestre: “signos blandos”

Durante tres décadas, los investigadores han reconocido que la detección ecográfica de la aneuploidía, en particular el síndrome de Down, puede mejorarse con marcadores menores que se denominan de manera colectiva “signos blandos”. Los marcadores menores son variantes normales en lugar de anomalías fetales, y en ausencia de aneuploidía o una anomalía asociada, no afectan de manera significativa el pronóstico. Están presentes en al menos el 10% de los embarazos no afectados (Bromley, 2002; Nyberg, 2003). Los ejemplos de estos hallazgos ecográficos se enumeran en el [cuadro 14-8](#) y se representan en la [figura 14-3](#). Los hallazgos son por lo general útiles de 15 a 20 o 22 semanas de gestación. Seis de estos marcadores han sido el foco de los estudios ecográficos, en los que se han obtenido relaciones de probabilidad que permiten calcular el riesgo de aneuploidía numérica ([cuadro 14-9](#)). El riesgo aumenta marcadamente con la cantidad de marcadores identificados. De manera alternativa, la ausencia de un marcador menor se ha utilizado para reducir el riesgo calculado (Agathokleous, 2013). Esto se debe hacer de forma sistemática, siguiendo un protocolo que especifique los marcadores incluidos en un modelo, la definición de lo que constituye un hallazgo y los cocientes de probabilidad positiva y negativa (Reddy, 2014).

El *pliegue cutáneo nuchal* se mide en la vista transcerebelosa de la cabeza fetal, desde el borde exterior del cráneo hasta el borde externo de la piel (véase figura 14-3A). Una medida ≥ 6 mm por lo general se considera anormal (Benacerraf, 1985). Este hallazgo está presente en casi 1 de cada 200 embarazos y confiere un riesgo mayor de diez veces para el síndrome de Down (Bromley, 2002; Nyberg, 2001; Smith-Bindman, 2001).

Un *foco ecogénico intracardiaco* es una calcificación focal del músculo papilar que no es una anomalía cardíaca estructural ni funcional. Por lo general, está en el lado izquierdo (véase figura 14-3B). Tal foco está presente en casi 4% de los fetos, pero se pue-

CUADRO 14-8	Marcadores ecográficos del segundo trimestre o “signos blandos” asociados con trisomía fetal 21ª
	Ángulo iliaco ensanchado
	Arteria subclavia derecha aberrante
	Arteria umbilical única
	Ausencia o hipoplasia del hueso nasal
	Braquicefalia o lóbulo frontal acortado
	Cara plana
	Clinodactilia (hipoplasia de la falange media del 5º dígito)
	Corta longitud del oído
	Dilatación pelvis renal (leve)
	Engrosamiento del pliegue nucal
	Fémur corto
	Foco ecogénico intracardiaco
	Húmero corto
	Intestino ecogénico
	“Pie en sandalia”, espacio entre el primer y el segundo dedo del pie
	Pliegue palmar transverso simple
	ª Enlistado alfabéticamente.

CUADRO 14-9 Índices de probabilidad y tasas de falsos positivos para marcadores aislados en el segundo trimestre utilizados en los protocolos de detección del síndrome de Down		
Marcador ecográfico	Índice de probabilidad	Prevalencia en fetos no afectados (%)
Engrosamiento del pliegue nucal	11-17	0.5
Dilatación pelvis renal	1.5-1.9	2.0-2.2
Foco ecogénico intracardiaco	1.4-2.8	3.8-3.9 ^a
Intestino ecogénico	6.1-6.7	0.5-0.7
Fémur corto	1.2-2.7	3.7-3.9
Húmero corto	5.1-7.5	0.4
Cualquier marcador	1.9-2.0	10.0-11.3
Dos marcadores	6.2-9.7	1.6-2.0
Tres o más	80-115	0.1-0.3

^a Mayor en individuos asiáticos.

Datos de Bromley, 2002; Nyberg, 2001; Smith-Bindman, 2001.

de encontrar en hasta 30% de las personas asiáticas (Shipp, 2000). Como hallazgo aislado, esto duplica aproximadamente el riesgo de síndrome de Down fetal (véase cuadro 14-9). Los focos ecogénicos bilaterales se asocian con la trisomía 13 (Nyberg, 2001).

La dilatación leve de la pelvis renal suele ser transitoria o fisiológica y no representa una anomalía subyacente (capítulo10, p. 208). Las pelvis renales se miden en una imagen transversal de los

riñones, de anterior a posterior, con pinzas colocadas en los bordes internos de la colección de fluidos (véase figura 14-3C). Se encuentra una medida ≥ 4 mm en casi 2% de los fetos y duplica aproximadamente el riesgo de síndrome de Down. El grado de dilatación pélvica más allá de 4 mm se correlaciona con la probabilidad de una anomalía renal subyacente, y la evaluación adicional por lo general se realiza cerca de las 32 semanas.

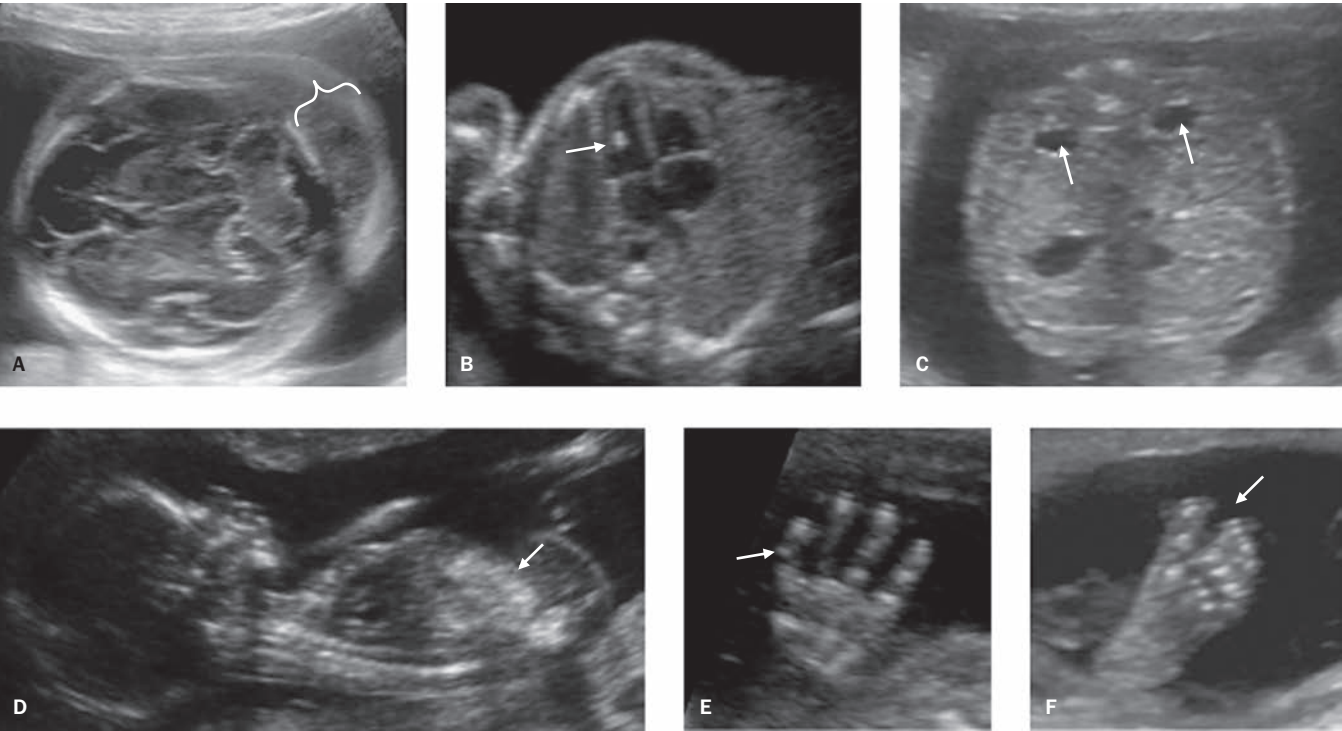


FIGURA 14-3 Marcadores ecográficos menores que están asociados con un mayor riesgo de síndrome de Down fetal. **A.** Engrosamiento del pliegue cutáneo nucal (*llave*). **B.** foco ecogénico intracardiaco (*flecha*). **C.** Dilatación leve de la pelvis renal (pielectasia) (*flechas*). **D.** Intestino ecogénico (*flecha*). **E.** Clinodactilia-hipoplasia de la falange media del quinto dedo crea una curvatura hacia adentro (*flecha*). **F.** “Pie en sandalia” (*flecha*).

El *intestino fetal ecogénico* se define como el intestino que parece tan brillante como el hueso fetal (véase la figura 14-3D). Se identifica en aproximadamente 0.5% de embarazos y lo más comúnmente posible representa pequeñas cantidades de sangre tragada, con frecuencia en el ajuste de la elevación del nivel de AFP del suero materno. Aunque típicamente se asocia con resultados normales, aumenta el riesgo de síndrome de Down casi seis veces. El intestino ecogénico también se ha asociado con infección por citomegalovirus fetal y fibrosis quística, lo que representa un meconio espeso en este último.

El fémur y el húmero son ligeramente más cortos en los fetos del síndrome de Down. El fémur se considera "corto" para la detección del síndrome de Down si mide por debajo del percentil 2.5 o se acorta a $\leq 90\%$ de lo esperado según el diámetro biparietal medido (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c; Benacerraf, 1987). Como un hallazgo aislado en un embarazo de otro modo de bajo riesgo, en general, no se considera que represente un riesgo lo suficientemente grande como para justificar la modificación del asesoramiento. Del mismo modo, un húmero acortado a $\leq 89\%$ de lo esperado, basado en un diámetro biparietal dado, también se ha asociado con un riesgo elevado de síndrome de Down.

Si se identifica un marcador menor aislado en una mujer que aún no ha recibido un examen de aneuploidía, no se debe ofrecer un examen, o un marcador menor se considera una indicación para ofrecer un examen de DNA de células libres (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c). Si ya se ha realizado una prueba de DNA de células libres, la asociación entre marcadores menores aislados y el riesgo de aneuploidía ya no se considera relevante (Reddy, 2014). Y, si el resultado del examen de DNA de células libres es negativo, el marcador no modifica el riesgo de aneuploidía fetal. Por el contrario, si un resultado de detección de DNA de células libres es positivo, la ausencia de marcadores menores no se considera tranquilizador.

Hallazgos ecográficos en el primer trimestre

A diferencia de los signos blandos del segundo trimestre, que pueden ser visibles con facilidad durante la ecografía estándar, los hallazgos en el primer trimestre asociados con aneuploidía requieren entrenamiento especializado. La medición de NT fetal ha ganado un uso generalizado para la detección de aneuploidía. Otros hallazgos ecográficos del primer trimestre no se usan de forma rutinaria en Estados Unidos, pero pueden estar disponibles en centros especializados. El Programa de Revisión de la Calidad de Translucencia Nucal de la Fundación de Calidad Perinatal ofrece un programa de educación en la evaluación del hueso nasal en el primer trimestre (véase figura 14-2). La Fundación de Medicina Fetal también brinda instrucción en línea y certificación en la evaluación del primer trimestre del hueso nasal, flujo del conducto venoso y flujo tricuspídeo.

Otros beneficios de la ecografía en el primer trimestre en las mujeres que eligen la detección de aneuploidía incluyen una evaluación precisa de la edad gestacional y la detección temprana de la gestación multifetal o la muerte fetal. Como se discutió en el capítulo 10 (p. 186), la ecografía del primer trimestre puede identificar anomalías importantes seleccionadas asociadas con la aneuploidía, como el hígroma quístico.

DETECCIÓN DE PORTADORES PARA TRASTORNOS GENÉTICOS

Se pueden ofrecer tres tipos de detección de portadores: detección basada en etnicidad, la detección panétnica (realizada independientemente de la etnia) y la detección de portador ampliado, que

es un tipo de detección panétnica realizada para un mayor número de condiciones, potencialmente 100 o más. El objetivo de la detección es proporcionar a las personas información significativa para guiar la planificación del embarazo según sus valores (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a). Cada tipo de evaluación tiene beneficios, riesgos y limitaciones. Por ejemplo, se incluyen tantos trastornos en los paneles de detección de portadores expandidos que más del 50% de los seleccionados pueden identificarse como portadores de al menos una condición. Esto puede causar ansiedad a las familias y puede plantear problemas si los recursos de asesoramiento genético son limitados. Reconociendo que cada tipo de evaluación es una estrategia aceptable, se recomienda que los profesionales obstétricos desarrollen un enfoque estándar para ofrecer uno de estos tres tipos de exámenes de detección a mujeres embarazadas y parejas que estén considerando el embarazo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a). Todas las detecciones de portadores son opcionales y deben ser una elección informada.

A las parejas con antecedentes personales o familiares de un trastorno genético hereditario se les debe ofrecer asesoramiento genético. Se les proporciona un riesgo estimado de tener un recién nacido afectado y se les brinda información sobre los beneficios y las limitaciones de las opciones de evaluación prenatal disponibles. El diagnóstico prenatal puede estar disponible si se conoce la mutación causante de la enfermedad o mutaciones. El sitio web del Registro genético de pruebas públicas contiene información detallada sobre más de 10 000 condiciones genéticas y 48 000 pruebas genéticas (www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/). Dicho esto, muchos trastornos genéticos se caracterizan por un alto grado de penetrancia con una expresividad variable. Por tanto, la predicción del fenotipo puede no ser posible, incluso cuando los miembros de la familia se ven afectados. Los ejemplos comunes incluyen neurofibromatosis, esclerosis tuberosa y síndrome de Marfan. También existen condiciones para las cuales el riesgo puede refinarse mediante la detección de anomalías ecográficas asociadas o mediante la determinación de género si está vinculado al X.

La *detección basada en el origen étnico* se ofrece para ciertos trastornos autosómicos recesivos que se encuentran con mayor frecuencia en grupos raciales o étnicos específicos (**cuadro 14-10**). El *efecto fundador* ocurre cuando un gen aparte de raro se encuentra con mayor frecuencia en una población determinada y se puede remontar a un solo miembro de la familia o un pequeño grupo de antepasados. Este fenómeno puede desarrollarse cuando generaciones de individuos procrean sólo dentro de sus propios grupos debido a prohibiciones religiosas o étnicas o aislamiento geográfico. Debido a que cada vez es más difícil asignar un único origen étnico, un panel de detección panétnica es otra opción.

El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2017a) ha desarrollado los siguientes criterios para los paneles de detección de portadores ampliados:

1. Las condiciones incluidas en el panel deben tener una frecuencia portadora de al menos 1:100, lo que se correlaciona con una frecuencia poblacional, como mínimo, de 1:40 000.
2. Las condiciones deben tener un fenotipo bien definido, un efecto perjudicial sobre la calidad de vida, deterioro cognitivo o físico, inicio temprano o que requieran intervención quirúrgica o médica.
3. No se recomiendan para su inclusión las afecciones principalmente asociadas con la enfermedad de inicio en la edad adulta.
4. Si un individuo está en mayor riesgo de una afección específica, como la enfermedad de Tay-Sachs o β -talasemia, el profesional debe considerar que la prueba incluida en el panel puede no ser la más sensible para esa afección.

CUADRO 14-10 Enfermedades autosómicas recesivas encontradas con mayor frecuencia en ciertos grupos étnicos

Enfermedad	Herencia de grupos con mayor riesgo
Hemoglobinopatías falciformes	Africana, mediterránea, de Oriente Medio, india
α -Talasemia	Africana, mediterránea, de Oriente Medio, antillana, sureste asiático
β -Talasemia	Africana, mediterránea, Medio Oriente, india, sudeste asiático
Errores congénitos del metabolismo:	Judío asquenazí
Enfermedad de Tay-Sachs	Tay-Sachs también es más común en grupos con herencia francocanadiense y cajunes
Enfermedad de Canavan	
Disautonomía familiar	
Síndrome de Bloom	
Hiperinsulinismo familiar	
Anemia de Fanconi	
Enfermedad de Gaucher	
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo I	
Síndrome de Joubert	
Enfermedad de la orina de jarabe de arce	
Mucopolidosis tipo IV	
Enfermedad de Niemann-Pick	
Síndrome de Usher	

■ Fibrosis quística

Este trastorno es causado por una mutación en el gen del *regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística* (CFTR, *cystic fibrosis conductance transmembrane regulator*), que se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 y codifica una proteína del canal de cloruro. Aunque la mutación del gen CFTR más común asociada con la clásica fibrosis quística (CF, *cystic fibrosis*) es la mutación $\Delta F508$, se han identificado más de 2 000 mutaciones (Cystic Fibrosis Mutation Database, 2016). La CF puede desarrollarse a partir de *homocigosidad o heterocigosidad compuesta* para cambios en el gen CFTR. En otras palabras, una mutación debe estar presente en cada copia del gen, pero no necesitan ser la misma mutación. Como se esperaba, esto da como resultado un tremendo rango de severidad clínica de la enfermedad. La mediana de supervivencia es casi de 37 años, pero alrededor del 15% tiene una enfermedad más leve y puede sobrevivir durante décadas. El cuidado de la mujer embarazada con CF se trata en el capítulo 51 (p. 998).

El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2017a, b) recomienda que a todas las pacientes que estén considerando embarazarse o que ya están embarazadas se les deba ofrecer una evaluación de portador para la CF, a pesar de su origen étnico. El panel de detección recomendado en la actualidad contiene 23 mutaciones genéticas de CF panétnicas, seleccionadas porque están presentes en al menos 0.1% de las pacientes con CF clásica. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017b). La frecuencia portadora de CF se aproxima a 1 en 25 en estadounidenses blancos no hispanos y los descendientes de judíos asquenazíes, que son de Europa del Este. Por tanto, la incidencia de CF en un niño nacido de una pareja blanca no hispana se aproxima a $\frac{1}{4} \times \frac{1}{25} \times \frac{1}{25}$, o 1:2 500. Como se muestra en el **cuadro 14-11**, tanto la incidencia de CF como la sensibilidad de la prueba de detección son más bajas para otras etnias.

Aunque un resultado negativo de la prueba de detección no excluye la posibilidad de llevar a cabo una mutación menos común, reduce de manera sustancial el riesgo de la tasa de origen. Si ambos padres son portadores, el muestreo de vellosidades coriónicas o la amniocentesis pueden ayudar a determinar si el feto ha heredado una o ambas mutaciones parentales. El asesoramiento

después de la identificación de dos mutaciones causantes de enfermedad es un desafío, porque la predicción del fenotipo es razonablemente precisa solo para la enfermedad pancreática, y luego sólo para las mutaciones bien caracterizadas. El pronóstico se ve muy afectado por el grado de enfermedad pulmonar, que varía de manera considerable incluso entre individuos con el genotipo más común asociado con la enfermedad clásica, es decir, aquellos homocigotos para la mutación $\Delta F508$. Esto probablemente refleja el efecto de los modificadores genéticos en la función de la proteína, que puede variar aún más dependiendo de la mutación del CFTR y de la exposición y la susceptibilidad a los factores ambientales (Cutting, 2005; Drumm, 2005).

■ Atrofia muscular espinal

Este trastorno autosómico recesivo provoca la degeneración de la neurona motora de la médula espinal que conduce a la atrofia del músculo esquelético y la debilidad generalizada. En la actualidad

CUADRO 14-11 Detección de fibrosis quística y tasas de portador antes y después de la prueba

Grupo racial o étnico	Detección (%)	Riesgo del portador antes de la prueba	Riesgo del portador después de la prueba negativa
Judío asquenazí	94.0	1/24	1 en 384
Caucásico	88.3	1/25	1 en 206
Hispanoamericano	71.7	1/58	1 en 203
Afroamericano	64.5	1/61	1 en 171
Asiático-americano	48.9	1/94	1 en 183

Datos del American College of Medical Genetics, 2006.

no hay un tratamiento efectivo. La prevalencia de atrofia muscular espinal (SMA, *spinal muscular atrophy*) es de 1 en 6 000 a 10 000 nacidos vivos. Los tipos I, II, III y IV son causados por mutaciones en el gen de la *neurona motora de supervivencia* (SMN1, *survival motor neuron*), que está ubicado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q13.2) y codifica la proteína SMN. Los tipos I y II representan 80% de los casos y son letales (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017b). La SMA tipo I, conocido como Werdnig-Hoffmann, es la más severa. El inicio de la enfermedad se produce dentro de los primeros 6 meses, y los niños afectados mueren por insuficiencia respiratoria a la edad de 2 años. El tipo II por lo general tiene inicio antes de los 2 años de edad y la edad de fallecimiento puede variar de 2 años a la tercera década de la vida. El tipo III también se presenta antes de los 2 años de edad, con una gravedad de la enfermedad que es más leve y más variable. El tipo IV no se presenta hasta la edad adulta.

El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2017b) recomienda que se ofrezca una prueba de detección de SMA a todas las mujeres que estén considerando embarazarse o que estén embarazadas. La frecuencia de la portadora de SMA se aproxima a 1:35 en los de etnia blanca (caucásica) no hispana, 1:41 en los judíos asquenazíes, 1:53 en los asiáticos, 1:66 en los afroamericanos y 1:117 en los de etnia blanca hispana. (Hendrickson, 2009). Las tasas de detección de portadores oscilan entre 90 y 95% para cada raza/etnia, excepto para los afroamericanos, en las que apenas supera el 70%. Casi 2% de las personas con mutaciones de SMN1 no se identifican con la detección de portadores. Además, aunque por lo general hay una copia del gen SMN1 en cada cromosoma, alrededor del 3 al 4% de los individuos tiene dos copias de este gen en un cromosoma y ninguna copia en el otro. Estas personas son portadoras de la enfermedad. Los afroamericanos tienen más probabilidades de tener esta variación genética, lo que explica la menor sensibilidad de la detección en este grupo. El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2017b) recomienda que, antes de la evaluación de SMA, los profesionales aconsejen sobre su posible espectro de gravedad, la frecuencia de la portadora y su tasa de detección. El asesoramiento posterior a la prueba debe incluir el riesgo residual luego de un resultado de evaluación negativo, que difiere según la etnicidad de la paciente y también según el número de copias SMN1 detectadas. La mayoría de las personas no afectadas tienen dos copias, pero un pequeño porcentaje tiene tres copias y tiene un riesgo aún menor. Si la paciente o su pareja tienen un historial familiar de SMA, o si el examen de portador es positivo, se recomienda asesoramiento genético.

■ Hemoglobinopatías falciformes

Éstas incluyen la anemia de células falciformes, la enfermedad de hemoglobina S de células falciformes y la β -talasemia de células falciformes. Su fisiopatología y herencia se discuten en detalle en el capítulo 56 (p. 1081).

Las pacientes africanas y afroamericanas tienen un mayor riesgo de portar hemoglobina S y otras hemoglobinopatías y se les debe ofrecer una detección preconcepcional o prenatal. De las afroamericanas, 1 en 12 tiene rasgo drepanocítico, 1 en 40 lleva hemoglobina S y 1 en 40 tiene el rasgo de β -talasemia. La hemoglobina S también es más común entre individuos de ascendencia mediterránea, de Oriente Medio y de Asia asiática (Davies, 2000). El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2015) recomienda que a las pacientes de ascendencia africana se les ofrezca electroforesis de hemoglobina. Si una pareja corre el riesgo de tener un hijo con hemoglobinopatía falciforme, se debe ofrecer asesoramiento genético. El diagnóstico prenatal se puede realizar con muestras de vellosidades coriónicas o amniocentesis.

■ Talasemias

Estos síndromes son los trastornos de un solo gen comunes en todo el mundo, y hasta 200 millones de personas portan un gen para una de estas hemoglobinopatías (capítulo 56, p. 1084). Algunos individuos con talasemia tienen anemia microcítica secundaria a la disminución de la síntesis de cadenas de hemoglobina α o β . En general, las *deleciones* de las cadenas de α -globina causan α -talasemia, mientras que las *mutaciones* en las cadenas de β -globina causan β -talasemia. Con menos frecuencia, una mutación en la cadena de la α -globina también causa α -talasemia.

Alfa-talasemia

El número de genes de la α -globina que se eliminan puede variar de uno a los cuatro. Si se eliminan dos genes de α -globina, ambos pueden eliminarse de la misma configuración *cis* cromosómica ($\alpha\alpha/-$), o uno puede eliminarse de cada configuración *trans* cromosómica ($\alpha-/\alpha-$). El rasgo de alfa-talasemia es común entre individuos de África, Mediterráneo, descendiente de Oriente Medio, Indias occidentales y sudeste asiático y resulta en anemia leve. La *cis* configuración es más frecuente entre los asiáticos del sudeste, mientras que los afrodescendientes tienen más probabilidades de heredar la *trans* configuración. De manera clínica, cuando ambos padres tienen *cis* deleciones, la descendencia corre el riesgo de una ausencia de α -hemoglobina, llamada enfermedad de Hb Barts. Esto típicamente conduce a hidropesía y pérdida fetal como se discutió en el capítulo 15 (p. 309).

La detección de α -talasemia o rasgo de α -talasemia se basa en pruebas genéticas moleculares y no es detectable mediante electroforesis de hemoglobina. Debido a esto, no se ofrece la detección del portador de rutina. Si hay anemia microcítica en ausencia de deficiencia de hierro y la electroforesis de hemoglobina es normal, se pueden considerar las pruebas de α -talasemia, en particular entre individuos de descendencia del sudeste asiático (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015).

β -talasemia

Las mutaciones en los genes de la β -globina pueden causar una producción reducida o ausente de cadenas de β -globina. Si la mutación afecta a un gen, da como resultado β -talasemia menor. Si ambas copias se ven afectadas, el resultado es β -talasemia mayormente denominado anemia Cooley o β -talasemia intermedia. Debido a la producción reducida de hemoglobina A entre los portadores, la electroforesis demuestra niveles elevados de hemoglobinas que no contienen cadenas β . Éstos incluyen hemoglobinas F y A₂.

La β -talasemia menor es más común entre individuos de descendencia africana, mediterránea y del sudeste asiático. El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2015) recomienda que se les ofrezca una detección de portador con electroforesis de hemoglobina, en particular si se encuentra que tiene anemia microcítica en ausencia de deficiencia de hierro. Los niveles de hemoglobina A₂ superiores a 3.5% confirman el diagnóstico. Otras etnias con mayor riesgo incluyen las de descendencia de Oriente Medio, antillana e hispana.

■ Enfermedad de Tay-Sachs

Esta enfermedad autosómica recesiva de almacenamiento lisosómico se caracteriza por la ausencia de la enzima hexosaminidasa A. Esto conduce a la acumulación de gangliósidos GM2 en el sistema nervioso central, neurodegeneración progresiva y muerte en la niñez temprana. Las personas afectadas tienen una ausencia casi completa de la enzima, mientras que los portadores son asintomáticos pero tienen menos de 55% de actividad de hexosaminidasa.

dasa A. La frecuencia portadora de la enfermedad de Tay-Sachs en individuos judíos de descendencia europea oriental (asquenazi) se aproxima a 1 en 30, pero es mucho más baja, sólo alrededor de 1 en 300, en la población general. Otros grupos con mayor riesgo de padecer la enfermedad de Tay-Sachs son los de descendencia francocanadiense y cajún. Una campaña internacional de detección de portadores de Tay-Sachs se inició en la década de 1970 y se reunió con un éxito sin precedentes en la población judía asquenazi. La incidencia de la enfermedad de Tay-Sachs declinó posteriormente más de 90% (Kaback, 1993). La mayoría de los casos de la enfermedad de Tay-Sachs ahora ocurren en individuos no judíos.

El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2017b) tiene las siguientes recomendaciones para la detección de la enfermedad de Tay-Sachs:

1. La detección debe ofrecerse antes del embarazo si ambos miembros de una pareja son de descendencia judía asquenazi, francocanadiense o cajunes, o si existe un historial familiar de la enfermedad de Tay-Sachs.
2. Cuando sólo un miembro de la pareja tiene uno de los grupos étnicos mencionados con anterioridad, el compañero de alto riesgo puede ser examinado primero, y si se descubre que es un portador, al otro compañero también se le debe ofrecer un examen. Si hay antecedentes familiares de la enfermedad de Tay-Sachs, un panel de detección de portador ampliado puede no ser el mejor abordaje a menos que la mutación familiar esté incluida en el panel.
3. Las pruebas moleculares (análisis de mutaciones basadas en el DNA) son altamente efectivas en individuos judíos asquenazíes y otros grupos de alto riesgo, pero la tasa de detección en grupos de bajo riesgo es más limitada.
4. El análisis bioquímico del nivel sérico de hexosaminidasa A tiene una sensibilidad de 98% y es la prueba que se debe realizar en individuos de grupos étnicos de bajo riesgo. La *prueba de leucocitos* se debe usar si la mujer ya está embarazada o tomando anticonceptivos orales.
5. Si se descubre que ambos son portadores de la enfermedad de Tay-Sachs, se debe ofrecer asesoramiento genético y diagnóstico prenatal. La actividad de la hexosaminidasa puede medirse a partir de muestras de vellosidades coriónicas o muestras de amniocentesis.

■ Otras enfermedades recesivas en individuos judíos asquenazíes

La tasa de portadores entre individuos de descendencia judía de Europa oriental (asquenazi) se aproxima a 1 en 30 para la enfermedad de Tay-Sachs, 1 en 40 para la enfermedad de Canavan y 1 en 32 para la disautonomía familiar. Por fortuna, la tasa de detección de las pruebas para cada uno es al menos 98% en esta población. Debido a su prevalencia relativamente alta y su fenotipo sistemáticamente severo y predecible, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2017b) recomienda que se ofrezca a las personas asquenazíes pruebas de detección de estas tres afecciones, ya sea antes de la concepción o durante el inicio del embarazo. Esto se suma a la detección de portadores de fibrosis quística y atrofia muscular espinal, que se ofrecen a todas las mujeres que están considerando embarazarse o que están embarazadas en la actualidad. Además, hay otras condiciones autosómicas recesivas para las cuales el Colegio recomienda que se considere la detección (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017b).

A partir de 2017, éstas incluyen síndrome de Bloom, hiperinsulinismo familiar, anemia de Fanconi, enfermedad de Gaucher, en-

fermedad de almacenamiento de glucógeno tipo I (enfermedad de Von Gierke), síndrome de Joubert, enfermedad urinaria de jarabe de arce, mucopolisidosis tipo IV, enfermedad de Niemann-Pick y síndrome de Usher. La enfermedad de Gaucher se diferencia de las otras enfermedades enumeradas en que tiene un amplio rango en el fenotipo, desde la enfermedad infantil hasta la ausencia de síntomas a lo largo de la vida. Además, el tratamiento efectivo está disponible en forma de terapia enzimática.

PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO PRENATAL Y PRUEBAS DE PREIMPLANTACIÓN

Los procedimientos diagnósticos utilizados en el diagnóstico prenatal incluyen la amniocentesis, el muestreo de vellosidades coriónicas (CVS, *chorionic villus sampling*) y, en raras ocasiones, el muestreo de sangre fetal. Éstos permiten la caracterización de un número cada vez mayor de anomalías genéticas antes del nacimiento. El análisis del cariotipo tiene una precisión diagnóstica de más del 99% para la aneuploidía y anomalías cromosómicas de más de 5 a 10 megabases. En el contexto de una anomalía estructural fetal, se recomienda el análisis de microarray cromosómico (CMA, *chromosomal microarray analysis*) como prueba genética de primera línea, ya que puede detectar anomalías cromosómicas clínicamente significativas en casi 6% de los fetos con cariotipo estándar normal (Callaway, 2013; Wit, 2014). Una excepción sería si la anomalía estructural sugiere fuertemente un cariotipo particular, como un defecto del cojín endocárdico con trisomía 21 o holoprosencefalia con trisomía 13. En tales casos, se puede ofrecer el cariotipo con o sin hibridación fluorescente *in situ* (FISH, *fluorescence in-situ hybridization*) como prueba inicial (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b). Entre aquellos sin evidencia de una anomalía estructural fetal y con un cariotipo normal, el CMA ha detectado anomalías cromosómicas adicionales (variantes de número de copias patógenas) en casi 1%. Por tanto, está disponible siempre que se realiza un procedimiento de diagnóstico prenatal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b; Callaway, 2013). Los tipos de plataformas CMA y sus beneficios y limitaciones se revisan en el capítulo 13 (p. 271).

Irónicamente, las mejoras en las pruebas de detección de aneuploidía, en particular el uso generalizado de la detección de DNA de células libres, han dado lugar a una caída dramática en el número de procedimientos de diagnóstico prenatal. Larion y colegas (2014) informaron una disminución del 70% en los procedimientos de CVS y una disminución de casi 50% en los procedimientos de amniocentesis después de la introducción de pruebas de detección de DNA de células libres en 2012. Esto amplificó aún más la disminución de los procedimientos de amniocentesis que comenzaron después de la adopción de la detección en el trimestre (Warsof, 2015). Además, debido a que se pueden diagnosticar tantos trastornos a partir de muestras de fluidos amnióticos, el muestreo de sangre fetal rara vez, o nunca, está indicado para diagnósticos genéticos.

■ Amniocentesis

Éste es el procedimiento de diagnóstico prenatal más común. La extracción transabdominal de líquido amniótico por lo general se realiza entre 15 y 20 semanas, pero puede realizarse en cualquier momento posterior de la gestación. Las indicaciones incluyen el diagnóstico de trastornos genéticos fetales, infecciones congénitas y aloinmunización, así como la evaluación de la madurez pulmonar fetal. Los tipos más comunes de pruebas de diagnóstico prenatal son CMA para evaluar las ganancias o pérdidas del número de copias, análisis de cariotipo para detectar aneuploidía y FISH

para identificar la ganancia o pérdida de cromosomas específicos o regiones cromosómicas (capítulo 13, p. 270). Debido a que los amniocitos deben cultivarse antes de que se pueda evaluar el cariotipo fetal, el tiempo necesario para el estudio del cariotipo es de 7 a 10 días. Por el contrario, los estudios FISH por lo general se completan dentro de las 24 a 48 horas. El CMA a menudo se puede realizar de manera directa en amniocitos sin cultivo con un tiempo de respuesta de sólo 3 a 5 días y si se requiere cultivo de amniocitos, el tiempo de respuesta es de 10 a 14 días ((American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b).

Técnica

La amniocentesis se realiza mediante una técnica aséptica, con aguja espinal de calibre 20 o 22 y guiada por ultrasonido (figura 14-4). Una aguja espinal estándar tiene 9 cm de longitud y, depen-

diendo del estado nutricional de la paciente, puede ser necesaria una aguja más larga. La medida de la distancia ecográfica de la piel al saco del líquido amniótico puede ayudar a la selección de la aguja. La ecografía se usa para identificar un saco de líquido amniótico que se encuentra cerca de la línea media, teniendo en cuenta el tamaño y la forma del útero. La aguja se inserta perpendicular a la piel y se guía hacia la parte más profunda del saco de líquido, evitando las partes fetales y el cordón umbilical. Se hacen esfuerzos para perforar el corioamnios en lugar de empujarlo o “esconderlo” de la pared uterina. El amnios usualmente se fusiona con el corion adyacente a las 16 semanas de gestación, y el procedimiento por lo general se pospone hasta que se produce la fusión de corioamnios. La incomodidad del procedimiento se considera menor y no se ha encontrado que el anestésico local sea beneficioso (Mujezinovic, 2011).

Siguiendo el procedimiento, se registra el color y la claridad del fluido. El líquido amniótico debe ser transparente e incoloro o de color amarillo pálido. El líquido teñido de sangre es más frecuente si hay un paso transplacentario de la aguja. Sin embargo, por lo general se borra con una aspiración continua. La placenta se implanta a lo largo de la pared uterina anterior en aproximadamente la mitad de los embarazos. En estos casos, la aguja atravesará la placenta casi el 60% de las veces (Bombard, 1995). El paso de la aguja a través de la placenta se evita cuando es posible, aunque por fortuna esto no se ha asociado con mayores tasas de pérdida de embarazo (Marthin, 1997). El líquido marrón oscuro o verdoso puede representar un episodio pasado de hemorragia intra-amniótica.

El volumen del líquido por lo general necesario para los análisis realizados comúnmente se muestra en el cuadro 14-12. Debido a que los 1 a 2 mL iniciales de líquido aspirado pueden estar contaminados con células maternas, se descarta por lo general. Luego, se recogen alrededor de 20 a 30 mL de líquido para CMA fetal o estudio de cariotipo antes de retirar la aguja. La ecografía se usa para observar el sitio de punción uterino para el sangrado, y el movimiento cardíaco fetal se documenta al final del procedimiento. Si la paciente es Rh D negativo no sensibilizado, se administra inmunoglobulina anti-D siguiendo el procedimiento (capítulo 15, p. 305).

Embarazo múltiple. Al realizar el procedimiento en gestación gemelar biamniótico, se presta especial atención a la ubicación de

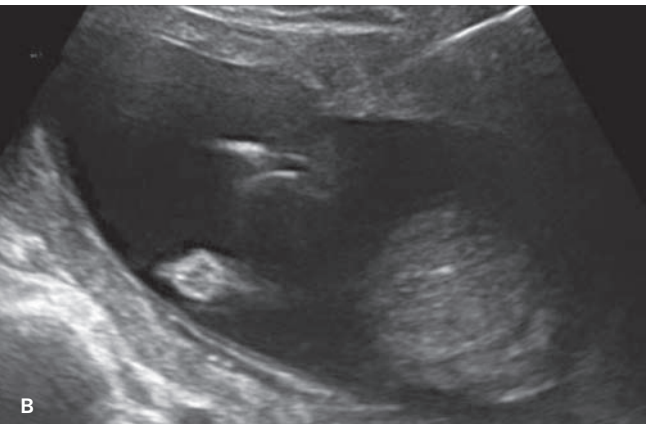
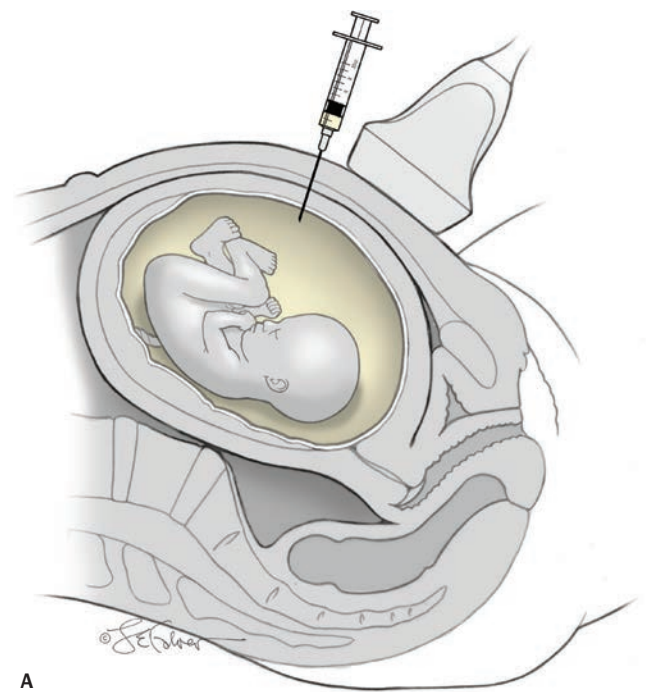


FIGURA 14-4 A. Amniocentesis. **B.** La aguja de la amniocentesis se ve en la parte superior derecha de esta ecografía. (Reproducido con permiso de Mastrobattista JM, Espinoza J. Invasive prenatal diagnostic procedures. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

CUADRO 14-12 Pruebas seleccionadas realizadas sobre líquido amniótico y volumen típico de líquido requerido	
Prueba	Volumen (mL) ^a
Cariotipo fetal	20
Análisis de microarray cromosómico	20
FISH ^b	10
Alfafetoproteína	2
Pruebas de PCR para citomegalovirus, toxoplasmosis o parvovirus	1-2 cada prueba
Cultivo de citomegalovirus	2-3
Delta OD 450 (análisis de bilirrubina)	2-3
Estudios de genotipo (aloimmunización)	20
Pruebas de madurez pulmonar fetal	10

^a El volumen de fluido necesario para cada prueba puede variar de acuerdo con las especificaciones individuales del laboratorio.
^b La hibridación *in situ* de fluorescencia (FISH) se realiza típicamente para los cromosomas 21, 18, 13, X e Y.
PCR = reacción en cadena de la polimerasa.

cada saco y la membrana divisoria. Hasta hace poco, a menudo se inyectaba una pequeña cantidad de colorante de índigo carmín diluido antes de retirar la aguja del primer saco, con el retorno del líquido amniótico transparente previsto después de la colocación de la aguja en el segundo saco. Debido a la escasez generalizada de colorante añil carmín, la mayoría de los profesionales con experiencia ofrecen amniocentesis en gestaciones multifetales cuando se indica, sin inyección de colorante. El colorante azul de metileno está contraindicado porque se ha asociado con la atresia yeyunal y la metahemoglobinemia neonatal (Cowett, 1976; Van der Pol, 1992).

Complicaciones

La tasa de pérdida relacionada con el procedimiento después de la amniocentesis en el segundo trimestre ha disminuido con las mejoras en la tecnología de imágenes. Según los estudios de un solo centro y los datos del metanálisis, la tasa de pérdida relacionada con el procedimiento de amniocentesis se aproxima a 0.1 a 0.3% cuando es realizado por un profesional experimentado, alrededor de 1 por cada 500 procedimientos (Akolekar, 2015; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b; Odibo, 2008). La tasa de pérdida puede duplicarse en mujeres con obesidad de clase 3, que es un índice de masa corporal (BMI) $>40 \text{ kg/m}^2$ (Harper, 2012). En los embarazos gemelares, Cahill y colaboradores (2009) informaron una tasa de pérdida de 1.8% atribuible a la amniocentesis.

La indicación de amniocentesis puede influir en las tasas de pérdida, que pueden ser mayores con algunas anomalías fetales, aneuploidías y condiciones tales como hidropesía. Y, algunas pérdidas se deben a la implantación anormal de la placenta o desprendimiento de la misma, anomalías uterinas o infección. Wensstrom y colegas (1990) analizaron 66 muertes fetales después de casi 12 000 procedimientos y encontraron que 12% fue asociado con infección intrauterina preexistente.

Otras complicaciones de la amniocentesis incluyen fugas de líquido amniótico o manchado vaginal transitorio en 1 a 2%. Después de la fuga de líquido amniótico, que por lo general ocurre dentro de las 48 horas posteriores al procedimiento, la supervivencia fetal excede el 90% (Borgida, 2000). Las heridas de la aguja en el feto son raras. El cultivo de líquido amniótico es exitoso en más de 99% de los casos, aunque es menos probable que las células crezcan si el feto es anormal (Persutte, 1995).

Amniocentesis temprana

Esto describe la amniocentesis realizada entre 11 y 14 semanas de gestación. La técnica es la misma que para la amniocentesis tradicional, pero la punción del saco puede ser más desafiante debido a la falta de fusión de la membrana a la pared uterina. Por lo general, se retira menos líquido, cerca de 1 mL por cada semana gestacional (Shulman, 1994; Sundberg, 1997).

La amniocentesis temprana se asocia con tasas significativamente más elevadas de complicaciones relacionadas con el procedimiento que en otros procedimientos fetales. Éstos incluyen el desarrollo de *talipes equinovarus* (pie equinovaro), fugas de líquido amniótico y pérdida fetal (Canadian Early and MidTrimester Amniocentesis Trial, 1998; Philip, 2004). Dados estos riesgos, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2016b) recomienda que no se realice una amniocentesis temprana.

Muestreo de vellosidades coriónicas

La biopsia de vellosidades coriónicas se realiza por lo general entre las 10 y 13 semanas de gestación. Al igual que con la amniocentesis, el espécimen por lo general se envía para cariotipo o CMA. La principal ventaja de la biopsia de vellosidades es que los resultados están disponibles más temprano en el embarazo, lo que

permite más tiempo para la toma de decisiones y la terminación más segura del embarazo, si así lo desea. Muy pocos análisis requieren en lo específico líquido amniótico o tejido placentario.

Técnica

Las vellosidades coriónicas se pueden obtener por vía transcervical o transabdominal, utilizando una técnica aséptica. Ambos enfoques se consideran seguros y efectivos de igual manera (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b). El CVS transcervical se realiza utilizando un catéter específicamente diseñado hecho de polietileno flexible que contiene un estilete maleable con punta roma. El muestreo transabdominal se realiza con una aguja espinal de calibre 18 o 20. Con cualquiera de las dos técnicas, la ecografía transabdominal se usa para guiar el catéter o la aguja hacia la placenta anterior del *corion frondoso*, seguida de la aspiración de vellosidades en una jeringa que contiene medios de cultivo tisular (figura 14-5).

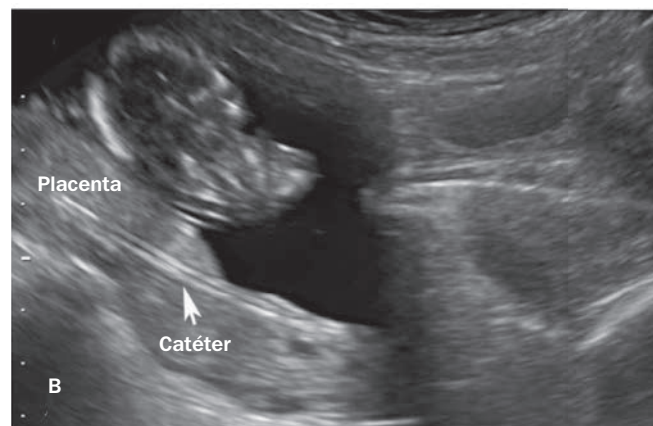
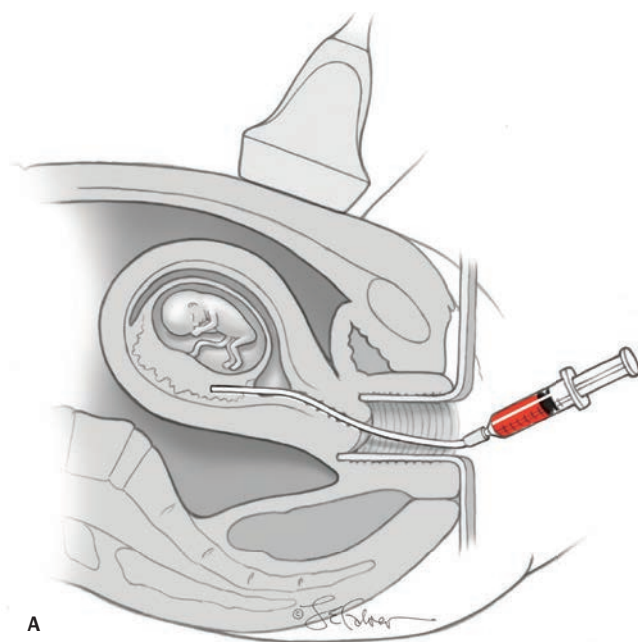


FIGURA 14-5 A. Muestreo de vellosidad coriónica transcervical. **B.** El catéter que ingresa a la placenta está marcado y etiquetado. (Reproducida con permiso de Mastrobattista JM, Espinoza J. Invasive prenatal diagnostic procedures. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

Las contraindicaciones relativas incluyen hemorragia vaginal o manchas, infección activa del tracto genital, anteretroflexión uterina extrema o hábito corporal que impiden la visualización adecuada. Si la paciente es Rh D negativo no sensibilizada, se administra inmunoglobulina anti-D siguiendo el procedimiento.

Complicaciones

La tasa de pérdida *general* después de CVS es más alta que la que se produce después de la amniocentesis del segundo trimestre. Esto se debe a pérdidas espontáneas anteriores, es decir, pérdidas que habrían ocurrido entre el primer y el segundo trimestre en ausencia de un procedimiento fetal. La tasa de pérdida fetal relacionada con el procedimiento es comparable con la de la amniocentesis. Caughey y colegas (2006) encontraron que la tasa de pérdida general después de CVS fue cerca del 2% en comparación con menos del 1% después de la amniocentesis. Sin embargo, la tasa de pérdida relacionada con el procedimiento ajustado se aproximó a 1 por 400 para cualquiera de los procedimientos. La indicación de CVS también afectará la tasa de pérdida. Por ejemplo, los fetos con mayor grosor NT tienen una mayor probabilidad de fallecimiento. Finalmente, hay una curva de aprendizaje asociada con el desempeño seguro de CVS (Silver, 1990; Wijnberger, 2003).

Un problema inicial con CVS fue su asociación con *defectos de reducción de extremidades* y la *hipogénesis de la extremidad oromandibular*, que se muestra en la **figura 14-6** (Firth, 1991, 1994; Hsieh, 1995). Luego, se descubrió que estaban asociados a procedimientos realizados a las 7 semanas de gestación (Holmes, 1993). Cuando se realiza a ≥ 10 semanas de gestación, la incidencia de defectos en las extremidades no supera la tasa poblacional de fondo de aproximadamente 1 por 1 000 (Evans, 2005; Kuliev, 1996).

El manchado vaginal no es poco común después del muestreo transcervical, pero está autolimitado y no está asociado con la pérdida del embarazo. La incidencia de infección es inferior al 0.5% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c).

Una limitación de CVS es que el mosaicismo cromosómico se identifica en hasta 2% de especímenes (Malvestiti, 2015). En la mayoría de los casos, el mosaicismo refleja mosaicismo placentario confinado en lugar de una verdadera segunda línea celular dentro del feto. Esto se discute en el capítulo 13 (p. 263). Se debe ofrecer una amniocentesis, y si el resultado es normal, por lo general se presume que el mosaicismo está confinado a la placenta. El mosaicismo placentario confinado se ha asociado con recién nacidos de crecimiento restringido (Baffero, 2012).

■ Muestreo de sangre fetal

Este procedimiento también se llama cordocentesis o muestra de sangre umbilical percutánea (PUBS, *percutaneous umbilical blood sampling*). Inicialmente se describió para la transfusión fetal de glóbulos rojos en el contexto de la anemia por isoimmunización, y la evaluación de la anemia fetal sigue siendo la indicación más común (capítulo 16, p. 304). El muestreo de sangre fetal también se realiza para la evaluación y el tratamiento de la isoimmunización plaquetaria y para la determinación del cariotipo fetal, particularmente en casos de mosaicismo identificado después de la amniocentesis o CVS. El cariotipo de sangre fetal se puede lograr dentro de las 24 a 48 horas. Por tanto, es mucho más rápido que

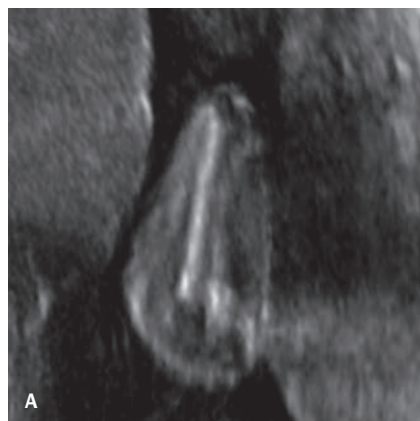


FIGURA 14-6 La hipogénesis de la extremidad oromandibular se caracteriza por la deficiencia transversa de la extremidad y la ausencia o hipoplasia de la lengua o la mandíbula. Se supone que esto es el resultado de una disrupción vascular con pérdida subsiguiente de tejido. **A.** Ecografía obtenida a las 25 semanas de gestación demuestra un defecto de reducción del miembro fetal que involucra la mano derecha. **B.** Fotografía de la extremidad derecha del mismo recién nacido. La muestra de vellosidades coriónicas no se realizó en este embarazo. (Utilizada con permiso del Dr. Jamie Morgan.)

el tiempo de respuesta de 7 a 10 días con amniocentesis o CVS. Aunque la sangre fetal *puede* analizarse prácticamente para cualquier prueba realizada en sangre neonatal, las mejoras en las pruebas disponibles con amniocentesis y CVS han eliminado la necesidad de venopunción fetal en la mayoría de los casos (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013).

Técnica

Bajo guía ecográfica directa, utilizando una técnica aséptica, el experto introduce una aguja espinal de calibre 22 o 23 en la vena umbilical, y la sangre se extrae de manera lenta en una jeringa heparinizada (**figura 14-7**). La visualización adecuada de la aguja es esencial. Al igual que con la amniocentesis, una aguja más larga puede ser requerida dependiendo del estado nutricional de la paciente. El muestreo de sangre fetal a menudo se realiza cerca del sitio de inserción del cordón de la placenta, donde puede ser más fácil ingresar al cordón si la placenta se encuentra anteriormente. De manera alternativa, se puede perforar un bucle libre del cordón. Debido a que el muestreo de sangre fetal requiere más tiempo que otros procedimientos fetales, se puede administrar anestesia local. Los antibióticos profilácticos se usan en algunos centros, aunque ningún ensayo respalda esta política. Se evita la punción arterial, porque puede ocasionar vasoespasmo y bradicardia fetal. Después de retirar la aguja, se documenta el movimiento cardíaco fetal y se observa sangrado en el sitio.

Complicaciones

La tasa de pérdida fetal relacionada con el procedimiento después del muestreo de sangre fetal se aproxima a 1.4% (Ghidini, 1993; Tongsong, 2001). La tasa de pérdida real varía según la indicación del procedimiento y el estado fetal. Otras complicaciones pueden incluir hemorragia del cordón umbilical en 20 a 30% de los casos, hemorragia materno-fetal en casi 40% de los casos en que se atraviesa la placenta y bradicardia fetal en 5 a 10% (Boupaijit, 2012; Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013). La mayoría de las complicaciones son transitorias, con recuperación completa, pero algunas provocan pérdida fetal.

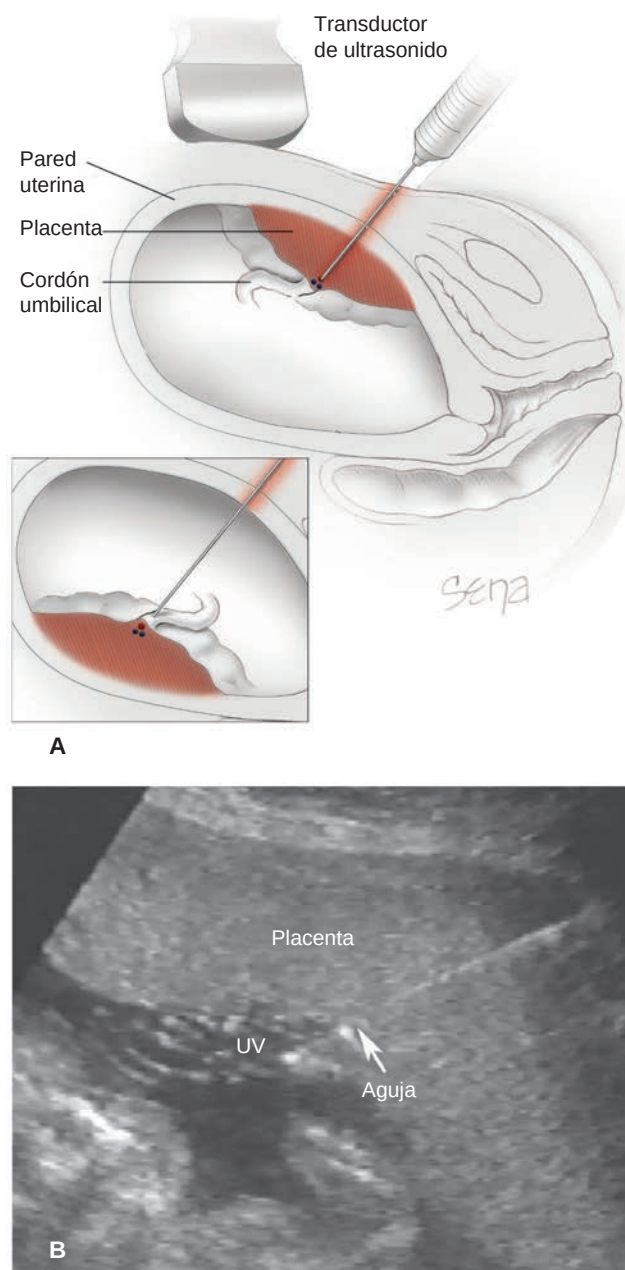


FIGURA 14-7 Muestreo de sangre fetal. **A.** El acceso a la vena umbilical varía según la ubicación de la placenta y la posición del cordón umbilical. Con una placenta anterior, la aguja puede atravesar la placenta. Recuadro: con la placenta posterior, la aguja pasa a través del líquido amniótico antes de penetrar en la vena umbilical. Alternativamente, se puede acceder a un bucle libre del cordón. **B.** La ecografía muestra una placenta anterior con paso de aguja transplacentaria en la vena umbilical (UV *umbilical vein*). (Reproducida con permiso de Mastrobattista JM, Espinoza J. Invasive prenatal diagnostic procedures. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

En una serie de más de 2 000 procedimientos que compararon el muestreo de sangre fetal cerca del sitio de inserción del cordón placentario con la punción de un bucle libre, las tasas de éxito del procedimiento, la pérdida del embarazo, el sangrado visible del cor-

dón y la bradicardia fetal no difieren. El tiempo para completar el procedimiento fue más corto de manera significativa si el cordón se muestreaba en el sitio de inserción placentaria que en un bucle libre —5 frente a 7 minutos. Sin embargo, el muestreo en el sitio de inserción tuvo una mayor tasa de contaminación de la sangre materna (Tangshewinsirikul, 2011).

■ Pruebas genéticas de preimplantación

Para las parejas sometidas a fecundación *in vitro* (IVF, *in vitro fertilization*), las pruebas genéticas realizadas en ovocitos o embriones antes de la implantación pueden proporcionar información valiosa sobre el complemento cromosómico y los trastornos de un solo gen. Existen dos categorías distintas de pruebas: el *diagnóstico genético preimplantacional* (PGD, *preimplantation genetic diagnosis*) y la *detección genética preimplantacional* (PGS *preimplantation genetic screening*), cada uno con diferentes indicaciones. Se requiere asesoramiento genético completo antes de considerar estos procedimientos. Hay tres técnicas que se utilizan para ambas categorías:

1. El *análisis del cuerpo polar* es una técnica utilizada para inferir si un ovocito en desarrollo se ve afectado por un trastorno genético heredado por la madre. El primer y el segundo cuerpo polar normalmente se extruyen del ovocito en desarrollo después de la meiosis I y II, y su muestreo no debería afectar el desarrollo fetal. Sin embargo, se requieren dos procedimientos separados de micromanipulación y no se detectan anomalías genéticas de origen paterno. Esta técnica se ha utilizado para diagnosticar 146 trastornos mendelianos, y la precisión informada excede 99% (Kuliev, 2011).
2. La *biopsia de blastómero* se realiza en la etapa de 6 a 8 células (escisión) cuando un embrión tiene 3 días. Esto permite que se evalúen los genomas maternos y paternos. Una célula por lo general se elimina a través de un orificio hecho en la zona pelúcida (figura 14-8). Una limitación del uso de esta técnica para la evaluación de la aneuploidía es que, debido a la ausencia de distensión mitótica, el mosaicismo de los blastómeros puede no reflejar el complemento cromosómico del embrión en desarrollo (American Society for Reproductive Medicine, 2008). En adición, la tasa de implantación de los embriones normales es ligeramente inferior siguiendo esta técnica.



FIGURA 14-8 Biopsia de blastómeros. Después de seleccionar un blastómero, se introduce en la pipeta. (Reproducida con permiso de Doody KJ. Treatment of the infertile couple. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. (eds.). *Williams Gynecology*, 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.)

- La *biopsia de trofoectodermo* implica la eliminación de 5 a 7 células de un blastocisto de 5 a 6 días. Una ventaja es que, debido a que las células del trofoectodermo dan lugar al trofoblasto, la placenta, no se extraen células del embrión en desarrollo. Una desventaja es que, debido a que el procedimiento se realiza más adelante en el desarrollo, si el análisis genético no se puede realizar de forma rápida, entonces puede ser necesaria la criopreservación y la transferencia de embriones durante un ciclo posterior de IVF.

Diagnóstico genético preimplantacional

Una anomalía genética, en lugar de infertilidad, puede ser una razón para que una pareja elija IVF. Con una(s) portadora(s) conocida(s) de una enfermedad genética específica o una reorganización cromosómica balanceada, el PGD puede realizarse para determinar si un ovocito o embrión tiene el defecto. Sólo los embriones sin la anomalía serían implantados.

Este procedimiento tiene numerosas aplicaciones. Se utiliza para diagnosticar trastornos de un solo gen como la fibrosis quística, β -talasemia y hemofilia; para determinar el género en enfermedades ligadas al X; para identificar mutaciones como *BRCA-1* que no causan enfermedad pero que confieren un riesgo de cáncer posterior significativamente mayor, y para hacer coincidir los antígenos leucocitarios humanos con el trasplante de células madre del cordón umbilical para un hermano (de Wert, 2007; Fragouli, 2007; Grewal, 2004; Rund, 2005; Xu, 2004).

Debido a que normalmente sólo una o dos células están disponibles para el análisis y dado que el tiempo de finalización rápido es esencial, este procedimiento es técnicamente desafiante. Los riesgos incluyen la falta de amplificación de la región genética de interés, la selección de una célula que no contiene un núcleo y la contaminación de la célula materna. Con poca frecuencia, se implantan los embriones afectados que se cree que son normales. Y los embriones no afectados se diagnostican de manera errónea como anormales y se descartan. Debido a esto, la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva (2008) fomenta más pruebas de diagnóstico prenatal, ya sea CVS o amniocentesis, para confirmar los resultados del PGD.

Detección genética preimplantacional

Este término se utiliza para la detección de aneuploidía que se realiza en ovocitos o embriones antes de la transferencia de IVF. Tal evaluación se usa con parejas que no se sabe si tengan o no anomalías genéticas. Aunque PGS tiene ventajas teóricas obvias, se ha enfrentado a desafíos en la práctica. El mosaicismismo es común en los blastómeros embrionarios en etapa de escisión. Sin embargo, puede no ser clínicamente significativo porque a menudo no refleja el complemento cromosómico embrionario real. Además, entre las mujeres de 35 años o más, las tasas de embarazo después de PGS con FISH son significativamente más bajas que las tasas observadas después de la IVF sin PGS (Mastenbroek, 2007, 2011). Debido a que el número de pares de cromosomas por núcleo celular que pueden evaluarse con FISH es limitado, los esfuerzos más recientes se han centrado en el uso de la detección cromosómica integral con CMA (Dahdouh, 2015).

REFERENCIAS

- Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, *et al.* Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(3):247.
- Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, *et al.* Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):16.
- American College of Medical Genetics. Technical standards and guidelines for CFTR mutation testing. 2006. Disponible en: https://www.acmg.net/Pages/ACMG_Activities/stds-2002/cf.htm. consultado en December 30, 2016.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Hemoglobinopathies in pregnancy. *Practice Bulletin* núm. 78, January 2007, Reaffirmed 2015.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Neural tube defects. *Practice Bulletin* núm. 44, July 2003, Reaffirmed 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. *Practice Bulletin* No. 162, May 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for fetal aneuploidy. *Practice Bulletin* núm. 163, May 2016c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Carrier screening in the age of genomic medicine. *Committee Opinion* núm. 690, March 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Carrier screening for genetic conditions. *Committee Opinion* núm. 691, March 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. *Committee Opinion* núm. 640, September 2015, Reaffirmed 2017c.
- American Society for Reproductive Medicine: Preimplantation genetic testing: a Practice Committee Opinion. *Fertil Steril* 2008;90: S136.
- Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, *et al.* Fetal fraction in maternal plasma cell-free fetal DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(1):26.
- Baer RJ, Flessel MC, Jelliffe-Pawłowski LL, *et al.* Detection rates for aneuploidy by first-trimester and sequential screening. *Obstet Gynecol* 2015;126(4):753.
- Baffero GM, Somigliana E, Crovetto F, *et al.* Confined placental mosaicism at chorionic villus sampling: risk factors and pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2012;32(11):1102.
- Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA, *et al.* A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(8):1078.
- Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD, *et al.* Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome. *N Engl J Med* 1987;317(22):1371.
- Benn PA, Leo MV, Rodis JF, *et al.* Maternal serum screening for fetal trisomy 18: a comparison of fixed cutoff and patient-specific risk protocols. *Obstet Gynecol* 1999;93 (5 Pt 1):707.
- Best KE, Tennant PW, Addor MC, *et al.* Epidemiology of small intestinal atresia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(5):F353.
- Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, *et al.* Noninvasive prenatal testing and incidental detection of occult malignancies. *JAMA* 2015;314(2):162.
- Bombard AT, Powers JF, Carter S, *et al.* Procedure-related fetal losses in transplacental versus nontransplacental genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(3):868.
- Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, *et al.* Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(4):937.
- Boupaïjit K, Wanapirak C, Piyamongkol W, *et al.* Effect of placental penetration during cordocentesis at mid-pregnancy on fetal outcomes. *Prenat Diagn* 2012;32(1):83.
- Brock DJ, Bolton AE, Monaghan JM, *et al.* Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum-alpha-fetoprotein measurement. *Lancet* 1973;2(7835):923.
- Brock DJ, Sutcliffe RG: Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 1972;2(7770):197.
- Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, *et al.* The genetic sonogram, a method for risk assessment for Down syndrome in the mid trimester. *J Ultrasound Med* 2000;21(10):1087.
- Bush MC, Malone FD. Down syndrome screening in twins. *Clin Perinatol* 2005;32(2):373.
- Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, *et al.* Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(3):257.e1.
- Callaway JL, Shaffer LG, Chitty LS, *et al.* The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype: a review of the literature. *Prenat Diagn* 2013;33(12):1119.
- Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet* 1998;351(9098):242.
- Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, *et al.* National estimates and race/ethnicity-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999–2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76(11):747.

- Caughey AB, Hopkins LM, Norton ME. Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2006;108(3):612.
- Centers for Disease Control and Prevention: Natality trends in the United States, 1909-2013. 2015. Disponible en: <https://blogs.cdc.gov/nchs-datavisualization/us-natality-trends/> consultado en December 15, 2016.
- Cignini P, Maggio Savasta L, Gulino FA, et al. Predictive value of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and free beta-hCG on fetal growth restriction: results of a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293(6):1227.
- Cleary-Goldman J, D'Alton ME, Berkowitz RL, et al. Prenatal diagnosis and multiple pregnancy. *Semin Perinatol* 2005;29(5):312.
- Colvin J, Bower C, Dickinson JE, et al. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics* 2005;116(3):e356.
- Comstock CH, Malone FD, Robert H, et al. Is there a nuchal translucency millimeter measurement above which there is no added benefit from first trimester screening? *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(3):843.
- Cowett MR, Hakanson DO, Kocon RW, et al. Untoward neonatal effect of intraamniotic administration of methylene blue. *Obstet Gynecol* 1976;48(1 Suppl):74S.
- Cragan JD, Gilboa SM. Including prenatal diagnoses in birth defects monitoring: experience of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85(1):20.
- Cuckle H. Biochemical screening for Down syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92(1):97.
- Cuckle H, Wald N, Stevenson JD, et al. Maternal serum alpha-fetoprotein screening for open neural tube defects in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 1990;10(2):71.
- Cuckle HS, Malone FD, Wright D, et al. Contingent screening for Down syndrome—results from the FaSTER trial. *Prenat Diagn* 2008;28(2):89.
- Curnow KJ, Wilkins-Haug L, Ryan A, et al. Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(1):79.e1.
- Cutting GR. Modifier genetics: cystic fibrosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005;6:237.
- Cystic Fibrosis Mutation Database. CFMDB statistics. Disponible en: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html> consultado en November 28, 2016.
- Dahdouh EM, Balayla J, Audibert F, et al. Technical update: preimplantation genetic diagnosis and screening. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(5):451.
- Dar P, Curnow KJ, Gross SJ, et al. Clinical experience and follow-up with large scale single nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal aneuploidy testing. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(5):527.e1.
- Dashe JS. Aneuploidy screening in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;128(1):181.
- Dashe JS, Twickler DM, Santos-Ramos R, et al. Alpha-fetoprotein detection of neural tube defects and the impact of standard ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(6):1623.
- Davies SC, Cronin E, Gill M, et al. Screening for sickle cell disease and thalassemia: a systematic review with supplementary research. *Health Technol Assess* 2000;4(3):1.
- Davis C, Cuckle H, Yaron Y, et al. Screening for Down syndrome—incidental diagnosis of other aneuploidies. *Prenat Diagn* 2014;34(11):1044.
- de Wert G, Liebaers I, Van De Velde H. The future (r)evolution of preimplantation genetic diagnosis/human leukocyte antigen testing: ethical reflections. *Stem Cells* 2007;25(9):2167.
- de Wit MC, Srebniak MI, Govaerts LC, et al. Additional value of prenatal genomic array testing in fetuses with isolated structural ultrasound abnormalities and a normal karyotype: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43(2):139.
- DiMaio MS, Baumgarten A, Greenstein RM, et al. Screening for fetal Down's syndrome in pregnancy by measuring maternal serum alpha-fetoprotein levels. *N Engl J Med* 1987;317(6):342.
- Dolk H, Loane M, Garne E, et al. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010;686.
- Doody KJ. Treatment of the infertile couple. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al (eds.). *Williams Gynecology*, 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
- Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353(14):1443.
- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (The FaSTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(6):1446.
- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005;106(2):260.
- Dugoff L, Society for Maternal-Fetal Medicine: First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2010;115(5):1052.
- Ecker JL, Shipp TD, Bromley B, et al. The sonographic diagnosis of Dandy-Walker and Dandy-Walker variant: associated findings and outcomes. *Prenat Diagn* 2000;20(3):328.
- Evans MI, Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic procedures. *Semin Perinatol* 2005;29(4):215.
- Filly RA, Callen PW, Goldstein RB, et al. Alpha-fetoprotein screening programs: what every obstetric sonologist should know. *Radiology* 1993;188(1):1.
- Firth HV, Boyd PA, Chamberlain PF, et al. Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorionic villus sampling. *Lancet* 1994;343(8905):1069.
- Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, et al. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days' gestation. *Lancet* 1991;337(8744):762.
- Flessel MC, Lorey FW. The California Prenatal Screening Program: "options and choices" not "coercion and eugenics." *Genet Med* 2011;13(8):711.
- Fragouli E. Preimplantation genetic diagnosis: present and future. *J Assist Reprod Genet* 2007;24(6):201.
- Gallot D, Boda C, Ughetto S, et al. Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29(3):276.
- Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, et al. Complications of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(5):1339.
- Gil MM, Quezada MS, Revello R, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(3):249.
- Goetzl L, Krantz D, Simpson JL, et al. Pregnancy-associated plasma protein A, free beta-hCG, nuchal translucency, and risk of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2004;104(1):30.
- Grati FR, Malvestiti F, Ferreira JC, et al. Fetoplacental mosaicism: potential implications for false-positive and false-negative noninvasive prenatal screening results. *Genet Med* 2014;16(8):620.
- Greene MF, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal serum alpha-fetoprotein levels in diabetic pregnancies. *Lancet* 1988;2(8606):345.
- Grewal SS, Kahn JP, MacMillan ML, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA-genotype-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. *Blood* 2004;103(3):1147.
- Harper LM, Cahill AG, Smith K, et al. Effect of maternal obesity on the risk of fetal loss after amniocentesis and chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2012;119(4):745.
- Hendrickson BC, Donohoe C, Akmaev VR, et al. Differences in SMN1 allele frequencies among ethnic groups within North America. *J Med Genet* 2009;46(9):641.
- Holmes LB. Report of National Institute of Child Health and Human Development Workshop on Chorionic Villus Sampling and Limb and Other Defects, October 20, 1992. *Teratology* 1993;48(4):7.
- Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM, et al. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA* 1983;249(15):2034.
- Hsieh FJ, Shyu MK, Sheu BC, et al. Limb defects after chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1995;85(1):84.
- Hussamy DJ, Herrera CL, Twickler DM, et al. How many risk factors do Down syndrome pregnancies have? *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(1):S127.
- Huttly W, Rudnicka A, Wald NJ, et al. Second-trimester prenatal screening markers for Down syndrome in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Prenat Diagn* 2004;24(10):804.
- Jelliffe-Pawlowski LL, Baer R, Blumenfeld YJ, et al. Maternal characteristics and mid-pregnancy serum biomarkers as risk factors for subtypes of preterm birth. *BJOG* 2015;122(11):1484.
- Kaback M, Lim-Steele J, Dabholkar D, et al. Tay Sachs disease: carrier screening, prenatal diagnosis, and the molecular era. *JAMA* 1993;270:2307.
- Kazerouni NN, Currier RJ, Flessel M, et al. Detection rate of quadruple-marker screening determined by clinical follow-up and registry data in the statewide California program, July 2007 to February 2009. *Prenat Diagn* 2011;31(9):901.

- Knight GK, Palomaki GE. Maternal serum alpha-fetoprotein and the detection of open neural tube defects. In Elias S, Simpson JL (eds.). *Maternal Serum Screening*. New York: Churchill Livingstone; 1992.
- Kuliev A, Jackson L, Froster U, et al. Chorionic villus sampling safety. Report of World Health Organization/EURO meeting in association with the Seventh International Conference on Early Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases, Tel Aviv, Israel, May 21, 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(3):807.
- Kuliev A, Rechitsky S. Polar body-based preimplantation genetic diagnosis for Mendelian disorders. *Mol Hum Reprod* 2011;17(5):275.
- Kuppermann M, Pena S, Bishop JT, et al. Effect of enhanced information, values clarification, and removal of financial barriers on use of prenatal genetic testing: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(12):1210.
- Langlois S, Armstrong L, Gall K, et al. Steroid sulfatase deficiency and contiguous gene deletion syndrome amongst pregnant patients with low serum unconjugated estriols. *Prenat Diagn* 2009;29(10):966.
- Larion S, Warsof SL, Romary L, et al. Association of combined first-trimester screen and noninvasive prenatal testing on diagnostic procedures. *Obstet Gynecol* 2014;123(6):1303.
- Long A, Moran P, Robson S, et al. Outcome of fetal cerebral posterior fossa anomalies. *Prenat Diagn* 2006;26(8):707.
- Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al. First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstet Gynecol* 2005a;106(2):288.
- Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005b;353(19).
- Malvestiti F, Agrati C, Grimi B, et al. Interpreting mosaicism in chorionic villi: results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with followup amniocentesis. *Prenat Diagn* 2015;35(11):1117.
- Marthin T, Liedgren S, Hammar M. Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76(8):728.
- Mastenbroek S, Twisk M, van der Veen F, et al. Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update* 2011;17(4):454.
- Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J, et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. *N Engl J Med* 2007;357(1):9.
- Mastrobattista JM, Espinoza J. Invasive prenatal diagnostic procedures. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*, 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education, 2017.
- Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, et al. An association between low maternal serum α -fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148(7):886.
- Meyers C, Adam R, Dungan J, et al. Aneuploidy in twin gestations: when is maternal age advanced? *Obstet Gynecol* 1997;89(2):248.
- Milunsky A, Canick JA. Maternal serum screening for neural tube and other defects. In Milunsky A (ed.). *Genetic Disorders and the Fetus. Diagnosis, Prevention, and Treatment*, 5a. ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2004.
- Mujezinovic F, Alfirevic Z. Analgesia for amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD008580.
- New England Regional Genetics Group Perinatal Collaborative Study of Down Syndrome Screening. Combining maternal serum alpha-fetoprotein measurements and age to screen for Down syndrome in pregnant women under age 35. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(3):575.
- Norton ME, Brar H, Weiss J, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(2):137.e1.
- Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372(17):1589.
- Norton ME, Jelliffe-Pawłowski LL, Currier RJ, et al. Chromosomal abnormalities detected by current prenatal screening and noninvasive prenatal testing. *Obstet Gynecol* 2014;124(5):979.
- Nyberg DA, Souter VL. Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol* 2003;27(2):130.
- Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, et al. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001;20(10):105.
- Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, et al. Revisiting the fetal loss rate after second-trimester genetic amniocentesis: a single center's 16-year experience. *Obstet Gynecol* 2008;111(3):589.
- Orioli IM, Catilla EE. Epidemiology of holoprosencephaly: prevalence and risk factors. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2010;154C:13.
- Park F, Russo K, Williams P, et al. Prediction and prevention of early-onset pre-eclampsia: impact of aspirin after first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46(4):419.
- Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, et al. Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis, and associated anomalies in 23 European regions. *Arch Dis Child* 2012;97(3):227.
- Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol* 2014;124(2 Pt 1):210.
- Perinatal Quality Foundation: NIPT/cell free DNA screening predictive value calculator. 2016. Disponible en: <http://perinatalquality.org/>. consultado en December 15, 2016.
- Persutte WH, Lenke RR. Failure of amniotic-fluid-cell growth: is it related to fetal aneuploidy? *Lancet* 1995;345(8942):96.
- Philip J, Silver RK, Wilson RD, et al. Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial. *Obstet Gynecol* 2004;103(6):1164.
- Quezada MS, Gil MM, Francisco C, et al. Screening for trisomies 21, 18, and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10–11 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):36.
- Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, et al. Fetal imaging: Executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute for Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute for Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging Workshop. *Obstet Gynecol* 2014;123(5):1070.
- Reddy UM, Mennuti MT. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):167.
- Reddy UM, Page GP, Saade GR, et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med* 2012;367(23):2185.
- Reichler A, Hume RF Jr, Drugan A, et al. Risk of anomalies as a function of level of elevated maternal serum α -fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(4):1052.
- Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2005;353(11):1135.
- Sharma R, Stone S, Alzouebi A, et al. Perinatal outcome of prenatally diagnosed congenital talipes equinovarus. *Prenat Diagn* 2011;31(2):142.
- Shulman LP, Elias S, Phillips OP, et al. Amniocentesis performed at 14 weeks' gestation or earlier: comparison with first-trimester transabdominal chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1994;83(4):543.
- Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, et al. An evaluation of the chorionic villus sampling learning curve. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(3):917.
- Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 2007;109(2 Pt 1):376.
- Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, et al. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome. A meta-analysis. *JAMA* 2001;285(8):1044.
- Society for Maternal-Fetal Medicine. Prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA. SMFM Consult No. 36. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(6):711.
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Berry SM, Stone J, et al. Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(3):170.
- Solomon BD, Rosenbaum KN, Meck JM, et al. Holoprosencephaly due to numeric chromosome abnormalities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C(1):146.
- Stevenson DA, Carey JC. Contribution of malformations and genetic disorders to mortality in a children's hospital. *Am J Med Genet* 2004; (Part A) 126(4):393.
- Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, et al. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 1997;350(9079):697.
- Tangshewinsirikul C, Wanapirak C, Piyamongkol W, et al. Effect of cord puncture site on cordocentesis at mid-pregnancy on pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2011;31(9):861.
- Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikatkul C, et al. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(4):719.
- van der Pol JG, Wolf H, Boer K, et al. Jejunal atresia related to the use of methylene blue in genetic amniocentesis in twins. *BJOG* 1992;99(2):141.
- Vink J, Wapner R, D'Alton ME. Prenatal diagnosis in twin gestations. *Semin Perinatol* 2012;36(3):169.
- Vintzileos AJ, Egan JF. Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of second-trimester ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(3):837.

- Wald NJ, Cuckle H, Brock JH, *et al.* Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of UK Collaborative Study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. *Lancet* 1997;1(8026):1323.
- Wald NJ, Densem JW, George L, *et al.* Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker. *Prenat Diagn* 1996;16(2):143.
- Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, *et al.* First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7(11):1.
- Walker SJ, Ball RH, Babcook CJ, *et al.* Prevalence of aneuploidy and additional anatomic abnormalities in fetuses and neonates with cleft lip with or without cleft palate. A population-based study in Utah. *J Ultrasound Med* 2001;20(11):1175.
- Wang Y, Chen Y, Tian F, *et al.* Maternal mosaicism is a significant contributor to discordant sex chromosomal aneuploidies associated with non-invasive prenatal testing. *Clin Chem* 2014;60(1):251.
- Wapner R, Thom E, Simpson JL, *et al.* First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003;349(15):1471.
- Warsof SL, Larion S, Abuhamad AZ: Overview of the impact of noninvasive prenatal testing on diagnostic procedures. *Prenat Diagn* 2015;35(10):972.
- Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, *et al.* Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet* 2012;20(5):521.
- Wenstrom KD, Weiner CP, Williamson RA, *et al.* Prenatal diagnosis of fetal hyperthyroidism using funipuncture. *Obstet Gynecol* 1990;76(3 Pt 2):513.
- Wijnberger LD, van der Schouw YT, Christiaens GC. Learning in medicine: chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2003;20(3):241.
- Wou K, Hyun Y, Chitayat D, *et al.* Analysis of tissue from products of conception and perinatal losses using QF-PCR and microarray: a three-year retrospective study resulting in an efficient protocol. *Eur J Med Genet* 2016;59(8):417.
- Xu K, Rosenwaks Z, Beaverson K, *et al.* Preimplantation genetic diagnosis for retinoblastoma: the first reported liveborn. *Am J Ophthalmol* 2004;137(1):18.
- Zhang H, Gao Y, Jiang F, *et al.* Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18, and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(5):530.

CAPÍTULO 15

Trastornos fetales

ANEMIA FETAL 300

HEMORRAGIA FETOMATERNA 306

TROMBOCITOPENIA FETAL 307

HIDROPESÍA FETAL 309

La hidropesía general del feto es una condición rara en la que el feto y la placenta son notablemente edematosos. Como resultado de la infiltración con suero aquel logra alcanzar proporciones inmensas, y ésta puede aumentar de tres a cuatro veces su tamaño normal. Aunque se ha escrito mucho sobre el tema, aún no se ha llegado a una explicación satisfactoria de esta anomalía.

—J. Whitridge Williams (1903)

Poco se escribió sobre los trastornos fetales en la primera edición de este libro de texto. La hidropesía general descrita anteriormente se conoce hoy como *hidropesía fetal* (p. 309). La hidropesía es quizás el trastorno fetal por excelencia, ya que puede ser una manifestación de una enfermedad grave de una amplia variedad de etiologías. Pueden adquirirse trastornos fetales, como la aloinmunización, logran ser congénitos como la hiperplasia suprarrenal congénita o α 4-talasemia, o pueden ser anomalías esporádicas del desarrollo, como muchas malformaciones estructurales. En este capítulo, se revisan la anemia y la trombocitopenia fetal, así como la hidropesía fetal inmune y no inmune. Las malformaciones estructurales fetales se revisan en el capítulo 10, las anomalías genéticas en los capítulos 13 y 14, y las condiciones que logran tratar a las terapias fetales médicas y quirúrgicas en el capítulo 16. Debido a que las

infecciones congénitas surgen como resultado de una infección o colonización materna, se consideran en los capítulos 64 y 65.

ANEMIA FETAL

De las muchas causas de la anemia fetal, una de las más frecuentes es la aloinmunización de los glóbulos rojos, que resulta del paso transplacentario de anticuerpos maternos que destruyen los glóbulos rojos fetales. La aloinmunización conduce a la sobreproducción de glóbulos rojos inmaduros fetales y neonatales —*eritroblastosis fetal*— una afección que ahora se conoce como *enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido* (HDFN, *hemolytic disease of the fetus and newborn*).

Además, varias infecciones congénitas también están asociadas con la anemia fetal, en particular el parvovirus B19, que se discute en el capítulo 64 (p. 1216). En las poblaciones del sudeste asiático, la α 4-talasemia es una causa común de anemia severa e hidropesía no inmunitaria. La hemorragia fetomaterna en ocasiones crea anemia fetal grave y se discute en la página 306. Las causas raras de anemia incluyen trastornos de la producción de glóbulos rojos, como la anemia Blackfan-Diamond y la anemia de Fanconi; deficiencia de enzimas: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa de glóbulos rojos y deficiencia de piruvato cinasa; anomalías estructurales de glóbulos rojos: esferocitosis y eliptocitosis hereditaria; y trastornos mieloproliferativos, leucemias. La anemia alcanza a identificarse mediante el muestreo de sangre fetal, descrito en el capítulo 14 (p. 294), o mediante evaluación Doppler de la velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media fetal (MCA, *middle cerebral artery*), descrita en la página 303.

La anemia fetal progresiva por cualquier causa conduce a la falla del corazón, hidropesía fetal y, en última instancia, la muerte. Afortunadamente, la prevalencia y el curso de estos trastornos, por demás devastadores, han cambiado drásticamente debido a la prevención y el tratamiento. La prevención de la aloinmunización D es con la *inmunoglobulina anti-D*. La identificación y el tratamiento de la anemia fetal se realizan respectivamente con estudios Doppler MCA y transfusiones intrauterinas. Los fetos severamente anémicos transfundidos en el útero tienen tasas de supervivencia que ex-

ceden el 90%, e incluso en casos de hidropesía fetal, las tasas de supervivencia se acercan a 80% (Lindenberg, 2013; Zwiers, 2017).

■ Inmunización de glóbulos rojos

Actualmente, 33 sistemas de grupos sanguíneos diferentes y 339 antígenos de glóbulos rojos son reconocidos por la Sociedad Internacional de Transfusión de Sangre (Storry, 2014). Aunque algunos de éstos son inmunológica y genéticamente importantes, muchos son tan poco frecuentes que tienen poca importancia clínica. Cualquier persona que carece de un antígeno específico de glóbulos rojos puede producir un anticuerpo cuando se expone a ese antígeno. Dichos anticuerpos alcanzan a ser perjudiciales para esa persona si recibe una transfusión de sangre incompatible. En consecuencia, los bancos de sangre rutinariamente seleccionan antígenos eritrocíticos. Estos anticuerpos también logran ser dañinos para el feto de una madre durante el embarazo. Como se indicó, los anticuerpos maternos formados contra los antígenos de los eritrocitos fetales pueden atravesar la placenta y causar lisis y anemia de los glóbulos rojos fetales.

Típicamente, un feto hereda al menos un antígeno de glóbulos rojos del padre que le falta a la madre. Por tanto, la madre consigue sensibilizarse si suficientes eritrocitos fetales llegan a su circulación para provocar una respuesta inmune. Aun así, la aloinmunización es poco común por las siguientes razones: 1) baja prevalencia de antígenos de glóbulos rojos incompatibles; 2) paso transplacentario insuficiente de antígenos fetales o anticuerpos maternos; 3) incompatibilidad ABO materno-fetal, que conduce a una eliminación rápida de eritrocitos fetales antes de que desencadenen una respuesta inmune; 4) antigenicidad variable; y 5) respuesta materno inmune variable al antígeno.

En estudios de tamizaje basados en la población, la prevalencia de aloinmunización de glóbulos rojos en el embarazo se aproxima a 1% (Bollason, 2017; Koelewijn, 2008). La mayoría de los casos de anemia fetal grave que requieren transfusión prenatal son atribuibles a la aloinmunización anti-D, anti-Kell, anti-c o anti-E (de Haas, 2015).

Detección de aloinmunización

En la primera visita prenatal, se estudia rutinariamente el tipo de sangre y se realiza una prueba de anticuerpos, los anticuerpos no producidos en el suero materno se detectan mediante la *prueba indirecta de Coombs* (capítulo 9, p. 160). Cuando el resultado es positivo, se identifican los anticuerpos específicos, su subtipo de inmunoglobulina se determina como inmunoglobulina G (IgG, *immunoglobulin G*) o M (IgM, *immunoglobulin M*) y la titulación se cuantifica. Sólo los anticuerpos IgG son una preocupación porque los anticuerpos IgM no cruzan la placenta. Los anticuerpos seleccionados y su potencial para causar anemia hemolítica fetal se enumeran en el **cuadro 15-1**. La titulación crítica es el nivel en el que podría desarrollarse una anemia fetal significativa. Esto puede ser diferente para cada anticuerpo, se determina individualmente por cada laboratorio y por lo general oscila entre 1:8 y 1:32. Si la titulación crítica para anticuerpos anti-D es 1:16, una titulación $\geq 1:16$ indica la posibilidad de una enfermedad hemolítica grave. Una excepción importante es la sensibilización de Kell, que se analiza en la página 302.

Incompatibilidad del grupo sanguíneo CDE (Rh)

El sistema CDE incluye cinco proteínas o antígenos de glóbulos rojos: C, c, D, E y e. No hay antígeno “d” y la negatividad D se

CUADRO 15-1 Antígenos de células rojas seleccionados y su relación con la enfermedad hemolítica fetal

Sistema del grupo sanguíneo	Antígenos	Potencial de hemólisis fetal
CDE (Rh)	D, c E, Be ^a , Ce, Cw, Cx, ce, Dw, Evans, e, G, Goa7, Hr, Hro, JAL, HOFM, LOCR, Riv, Rh29, Rh32, Rh42, Rh46, STEM, Tar	Riesgo de enfermedad grave Enfermedad grave poco frecuente, riesgo de enfermedad leve
Kell	K k, Kp ^a , Kp ^b , K11, K22 Ku, Js ^a , Js ^b , Ula	Enfermedad grave poco frecuente Enfermedad grave poco frecuente, riesgo de enfermedad leve
Duffy	Fy ^a Fy ^b	Enfermedad grave poco frecuente, riesgo de enfermedad leve No está asociado con la enfermedad hemolítica fetal
Kidd	Jk ^a Jk ^b , Jk ³	Enfermedad grave poco frecuente, riesgo de enfermedad leve Enfermedad leve posible
MNS	M, N, S, s, U, Mt ^a , Ena, Far, Hil, Hut, Mi ^a , Mit, Mut, Mur, Mv, sD, Vw	Enfermedad grave poco frecuente, riesgo de enfermedad leve
Colton	Co ^a , Co ³	Enfermedad grave poco frecuente, riesgo de enfermedad leve
Diego	Di ^a , Di ^b , Wr ^a , Wr ^b	Enfermedad grave poco frecuente, riesgo de enfermedad leve
Dombrock	Do ^a , Gy ^a , Hy, Jo ^a	Posible enfermedad leve
Gerbich	Ge ² , Ge ³ , Ge ⁴ , Ls ^a	Posible enfermedad leve posible
Scianna	Sc2	Posible enfermedad leve posible
I	I, i	No está asociado con la enfermedad hemolítica fetal
Lewis	Le ^a , Le ^b	No está asociado con la enfermedad hemolítica fetal

De Haas, 2015; Moise, 2008; Weinstein, 1982.

define como la ausencia del antígeno D. Aunque la mayoría de las personas son D positivas o negativas, existen más de 200 variantes de antígenos D (Daniels, 2013). El Rh anteriormente se llamaba *rhesus* debido a una idea errónea de que los glóbulos rojos de los monos rhesus expresaron antígeno del grupo sanguíneo humano. En la medicina transfusional, ya no se usa el término "*rhesus*" (Sandler, 2017).

Los antígenos CDE son clínicamente importantes. Los individuos D-negativos logran sensibilizarse después de una sola exposición a tan sólo 0.1 mL de eritrocitos fetales (Bowman, 1988). Los dos genes responsables —*RHD* y *RHCE*— se encuentran en el brazo corto del cromosoma 1 y se heredan juntos, independientemente de otros genes del grupo sanguíneo. La incidencia de la positividad del antígeno varía según el origen racial y étnico. Casi 85% de los americanos blancos no hispanos son D-positivos. La incidencia se aproxima a 90% para los nativos americanos, 93% para los afroamericanos y los hispanoamericanos y al menos 99% para los asiáticos (Garratty, 2004).

La prevalencia de la aloinmunización D que complica el embarazo oscila entre 0.5-0.9% (Koelewijn, 2008; Martin, 2005). Sin la profilaxis de la inmunoglobulina anti-D, de una mujer D-negativa el recién nacido D-positivo, *ABO-compatible* tiene 16% de probabilidad de desarrollar aloinmunización. El 2% se sensibilizará en el momento del parto, 7% a los 6 meses después del parto, y 7% restante se "sensibilizará" produciendo anticuerpos detectables sólo en un embarazo posterior (Bowman, 1985). Si hay *incompatibilidad* ABO, el riesgo de aloinmunización D se aproxima al 2% sin profilaxis (Bowman, 2006). La razón de las diferentes tasas relativas al tipo de sangre ABO es el resultado de la destrucción de eritrocitos de células ABO incompatibles, lo que limita consecuentemente las oportunidades de sensibilización (**cuadro 15-2**).

Los antígenos C, c, E y e tienen inmunogenicidad menor que el antígeno D pero pueden causar enfermedad hemolítica. La sensibilización a los antígenos E, c y C complica cerca del 0.3% de los embarazos en los estudios de detección y representa aproximadamente el 30% de los casos de aloinmunización de glóbulos rojos (Howard, 1998; Koelewijn, 2008). La aloinmunización anti-E es la más común, pero la necesidad de transfusiones fetales o neonatales es mayor con la aloinmunización anti-c que con anti-E o anti-C (De Haas, 2015; Hackney, 2004; Koelewijn, 2008).

El efecto de la abuela. Prácticamente en todos los embarazos, pequeñas cantidades de sangre materna ingresan a la circulación fetal. La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR, *polymerase chain reaction*) se ha utilizado para identificar DNA D-positivo materno en la sangre periférica de recién nacidos D-negativos prematuros y a término completo (Lazar, 2006). Por tanto, es posible que un feto D-negativo femenino expuesto a eritrocitos D-positivos maternos desarrolle sensibilización. Cuando ese individuo llega a la edad adulta, puede producir anticuerpos anti-D incluso antes o temprano en su primer embarazo. Este mecanismo se llama *efecto o teoría de la abuela* porque el feto en el embarazo actual se ve comprometido por anticuerpos maternos que fueron provocados inicialmente por los eritrocitos de su *abuela*.

Aloinmunización a antígenos menores

Debido a que la administración rutinaria de inmunoglobulina anti-D evita la aloinmunización anti-D, de forma proporcional más casos de enfermedad hemolítica son causados por antígenos de glóbulos rojos además de D (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016; Koelewijn, 2008). Estos también se conocen como antígenos menores. Los antígenos de Kell se encuentran

CUADRO 15-2 Causas de la hemorragia fetomaterna asociada con la aloinmunización del antígeno de glóbulos rojos^a

Pérdida de embarazo

- Embarazo ectópico
- Aborto espontáneo
- Aborto electivo
- Muerte fetal (cualquier trimestre)

Procedimientos

- Muestra de vellosidades coriónicas
- Amniocentesis
- Muestreo de sangre fetal
- Evacuación del embarazo molar

Otro

- Parto
- Trauma abdominal
- Desprendimiento placentario
- Sangrado vaginal inexplicable durante el embarazo
- Extracción placentaria manual
- Versión cefálica externa

^a Para cada uno de los anteriores, se recomienda la inmunoglobulina anti-D.

Ampliado de American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017.

entre los más frecuentes. Otros antígenos con potencial para causar aloinmunización severa incluyen el grupo Duffy A-Fy^a, MNS y Kidd-Jk^a (De Hass, 2015; Moise, 2008). La mayoría de los casos de sensibilización a antígenos menores son el resultado de transfusiones de sangre incompatibles. Sin embargo, si se detecta un anticuerpo IgG de glóbulos rojos y existe alguna duda sobre su significado, el clínico debe ser cauteloso y el embarazo se debe evaluar por enfermedad hemolítica.

Sólo unos pocos antígenos del grupo sanguíneo *no* presentan riesgo fetal. Los anticuerpos Lewis-Le^a y Le^b, así como los anticuerpos I, son aglutininas frías. Son predominantemente IgM y no se expresan en los glóbulos rojos fetales (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016). Otro anticuerpo que no causa hemólisis fetal es el grupo B-Fy^b de Duffy.

Aloinmunización Kell. Aproximadamente 90% de los americanos blancos no hispanos y hasta 98% de los afroamericanos son Kell negativos. El tipo de Kell no se determina de forma rutinaria. La historia de la transfusión es importante, ya que casi 90% de los casos de sensibilización de Kell resultan de la transfusión con sangre Kell positiva.

La sensibilización de Kell logra desarrollarse de manera muy rápida y puede ser más grave que la sensibilización a D y otros antígenos de grupos sanguíneos. Esto se debe a que los anticuerpos Kell se unen a los precursores de los eritrocitos en la médula ósea del feto, lo que perjudica la respuesta hemopoyética normal a la anemia. Con menos eritrocitos producidos, hay menos hemólisis y la anemia severa no puede ser predicha por la titulación de anticuerpos maternos Kell. Una opción es usar una titulación crí-

tica más baja —1:8— para la sensibilización de Kell (Moise, 2012). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016) ha recomendado que las titulaciones de anticuerpos no se utilicen para controlar los embarazos Kell-sensible.

Incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO

La incompatibilidad para los principales antígenos del grupo sanguíneo A y B es la causa más común de enfermedad hemolítica en los recién nacidos, pero no causa una hemólisis apreciable en el feto. Alrededor de 20% de los recién nacidos tienen incompatibilidad de grupos sanguíneos ABO, sin embargo, sólo 5% se ve afectado clínicamente. Y en tales casos, la anemia resultante es típicamente leve.

La condición difiere de la incompatibilidad CDE en varios aspectos. En primer lugar, la incompatibilidad ABO se observa a menudo en los recién nacidos primogénitos, mientras que no es así con la sensibilización a otros antígenos del grupo sanguíneo. Esto se debe a que la mayoría de las mujeres del grupo O han desarrollado isoaglutininas anti-A y anti-B antes del embarazo por la exposición a bacterias que presentan antígenos similares. En segundo lugar, la aloinmunización ABO rara vez se vuelve más severa en embarazos sucesivos. Por último, la incompatibilidad ABO se considera una enfermedad pediátrica, rara vez de preocupación obstétrica. Esto se debe a que la mayoría de los anticuerpos anti-A y anti-B son IgM y no cruzan la placenta. Los glóbulos rojos fetales también tienen menos partes antigénicas A y B que las células adultas y, por tanto, son menos inmunogénicas.

En consecuencia, la vigilancia fetal y el parto temprano no están indicados en embarazos con incompatibilidad ABO previa. Sin embargo, la observación neonatal cuidadosa es esencial, ya que la hiperbilirrubinemia puede requerir tratamiento con fototerapia u ocasionalmente transfusión (capítulo 33, p. 626).

■ Manejo del embarazo aloinmunizado

Se estima que del 25-30% de los fetos de embarazos D-aloinmunizados tendrán anemia hemolítica de leve a moderada. Y sin tratamiento, hasta 25% desarrollará hidropesía (Tannirandorn, 1990). Si se detecta aloinmunización y la titulación está por debajo del valor crítico, se repite la titulación generalmente cada 4 semanas durante la duración del embarazo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016). Es importante destacar que, si un embarazo previo se complicó con la aloinmunización, la evaluación de la titulación en serie no está indicada, y se supone que el embarazo está en riesgo independientemente de la titulación. El manejo de tales embarazos se discute posteriormente. En cualquier embarazo en el que la titulación de anticuerpos haya alcanzado un valor crítico, no hay beneficio en repetirlo. El embarazo está en riesgo, incluso si la titulación es baja y aún se requiere una evaluación adicional.

Determinación del riesgo fetal

Hasta 40% de las mujeres embarazadas D-negativas tienen un feto D-negativo. La presencia de anticuerpos anti-D refleja la sensibilización materna, pero no indica si el feto es D-positivo. Si una mujer se sensibilizó en un embarazo anterior, su titulación de anticuerpos podría elevarse a niveles altos durante el embarazo actual, incluso si el feto actual es D-negativo, debido a una *respuesta amnésica*. En una pareja blanca no hispana en la que la

mujer es D-negativa, hay 85% de posibilidades de que el hombre sea D-positivo. Pero, en 60% de estos casos, será heterocigoto en el *locus* D. Y, si es heterocigoto, entonces la mitad de sus hijos correrá el riesgo de sufrir una enfermedad hemolítica. El historial de transfusión es relevante. Puede haber ocurrido aloinmunización a un antígeno de glóbulos rojos distinto de D después de una transfusión de sangre en el pasado, y si ese antígeno no está presente en los eritrocitos paternos, el embarazo no está en riesgo.

La evaluación inicial de la aloinmunización comienza con la determinación del estado del antígeno paterno eritrocitario. *Siempre que la paternidad sea segura*, si el padre es negativo para el antígeno de glóbulos rojos al que la madre está sensibilizada, el embarazo no está en riesgo. En un embarazo D-aloinmunizado en el cual el padre es D-positivo, es útil determinar la cigosidad paterna para el antígeno D usando análisis basados en DNA. Si el padre es heterocigoto, o si no se conoce la paternidad, a la mujer se le debe hacer una evaluación del genotipo fetal. Tradicionalmente, esto se hacía con amniocentesis y pruebas de PCR de amniocitos no cultivados, que tiene un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo de aproximadamente 97% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016; Van den Veyver, 1996). Las pruebas fetales para otros antígenos, como E/e, C/c, Duffy, Kell, Kidd y M/N, también están disponibles con este método. El muestreo de vellosidades coriónicas no se recomienda debido a un mayor riesgo de hemorragia fetomaterna y el posterior empeoramiento de la aloinmunización.

El genotipo D fetal no invasivo se ha realizado utilizando DNA libre de células (cfDNA, *cell-free DNA*) del plasma materno (capítulo 13, p. 273). La sensibilidad informada excede 99%, la especificidad excede el 95% y los valores predictivos positivos o negativos son igualmente muy altos (de Haas, 2016; Johnson, 2017; Moise, 2016; Vivanti, 2016). El genotipado Fetal D con cfDNA se usa de forma rutinaria en partes de Europa. Hay dos indicaciones potenciales en las mujeres embarazadas D-negativas: 1) en las mujeres *con* aloinmunización D, las pruebas pueden identificar fetos que también son D-negativos y no requieren vigilancia de la anemia y 2) en mujeres *sin* aloinmunización D, la inmunoglobulina anti-D consigue ser retenida si el feto es D negativo. En el caso de este último, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) no recomienda la prueba de cfDNA como examen de rutina para embarazos D-negativos hasta que se convierta en un examen menos costoso.

El tratamiento del embarazo aloinmunizado es individualizado y puede consistir en la vigilancia de la titulación de anticuerpos maternos, la monitorización ecográfica de la velocidad sistólica máxima del ACM fetal, los estudios de bilirrubina en líquido amniótico o el muestreo de sangre fetal. La fecha exacta del embarazo es fundamental. La edad gestacional en la que se desarrolló la anemia fetal en embarazos anteriores es importante porque la anemia tiende a ocurrir más temprano y ser secuencialmente más severa.

Velocimetría Doppler arterial cerebral media. La medición en serie de la velocidad sistólica máxima de la MCA fetal es la prueba recomendada para la detección de la anemia fetal (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2015a). El feto anémico deriva la sangre preferentemente hacia el cerebro para mantener una oxigenación adecuada. La velocidad aumenta debido al incremento del gasto cardíaco y la disminución de la viscosidad sanguínea. La técnica es discutida en el capítulo 10 (p. 214) y requiere capacitación y experiencia (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016).

En un estudio marcado, Mari y colaboradores (2000) midieron la velocidad sistólica pico de la MCA en serie en 111 fetos con

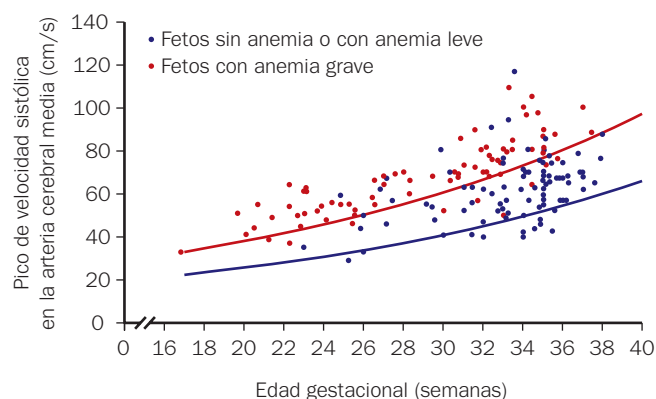


FIGURA 15-1 Medidas Doppler de la velocidad sistólica máxima en la arteria cerebral media (MCA, *middle cerebral artery*) en 165 fetos en riesgo de anemia severa. La línea azul indica la velocidad sistólica máxima media en embarazos normales, y la línea roja muestra 1.5 múltiplos de la media. (Reproducida con permiso de Oepkes D, Seaward PG, Vandebussche, *et al.* Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med.* 2006 Jul 13; 355 (2): 156-164.)

riesgo de anemia y en 265 fetos de control normal. El valor umbral de 1.5 múltiplos de la mediana (MoM, *multiples of the median*) para la edad gestacional identificó correctamente a todos los fetos con anemia moderada o severa. Esto proporcionó una sensibilidad de 100%, con una tasa de falsos positivos de 12%.

La velocidad sistólica máxima MCA se sigue en serie, y los valores se trazan en una curva como la que se muestra en la **figura 15-1**. Si la velocidad está entre 1.0 y 1.5 MoM y la pendiente está aumentada, de modo que el valor se aproxima a 1.5 MoM, la vigilancia generalmente se incrementa a la interrogación Doppler semanal. Si la velocidad sistólica máxima de la MCA excede de 1.5 MoM y la edad gestacional es menor de 34 o 35 semanas, se debe considerar el muestreo de sangre fetal y, si es necesario, una transfusión fetal (Sociedad para la Medicina Materno-Fetal (2015a). La tasa de falsos positivos de la velocidad sistólica máxima de la MCA aumenta significativamente más allá de las 34 semanas, debido al aumento normal en el gasto cardíaco que se desarrolla a esta edad gestacional (Moise, 2008; Zimmerman, 2002).

Análisis espectral del líquido amniótico. Esta prueba se incluye por interés histórico. Hace más de 50 años, Liley (1961) demostró la utilidad del análisis espectral del fluido amniótico para medir la concentración de bilirrubina y, por tanto, estimar la gravedad de la hemólisis. La concentración de bilirrubina en el fluido amniótico se midió mediante un espectrofotómetro y se representó como el cambio en la absorción de la densidad óptica a 450 nm $-\Delta OD_{450}$. La probabilidad de anemia fetal se determinó trazando el valor de ΔOD_{450} en un gráfico que se dividió en zonas. Estas zonas se correlacionan aproximadamente con la concentración de hemoglobina fetal y, por tanto, con la gravedad de la anemia. El gráfico original de Liley fue válido entre las semanas 27 y 42 de gestación y posteriormente fue modificado por Queenan (1993) para incluir las edades gestacionales a partir de las 14 semanas. Sin embargo, el nivel de bilirrubina en el líquido amniótico es normalmente alto en la mitad del embarazo, lo que limita la confiabilidad de esta técnica.

La velocimetría de la arteria cerebral media es más precisa que la evaluación de ΔOD_{450} y no confiere riesgos para una mayor

aloimmunización asociada con la amniocentesis. Ésta ha reemplazado la evaluación ΔOD_{450} para este propósito.

Transfusión de sangre fetal

Si hay evidencia de anemia fetal severa, debido a la velocidad sistólica pico de la MCA elevada o al desarrollo de hidropesía fetal, el manejo está fuertemente influenciado por la edad gestacional. El muestreo fetal de sangre y la transfusión intrauterina por lo general se realizan antes de las 34 a 35 semanas (Society for Maternal-Fetal, 2015a). La transfusión intravascular en la vena umbilical bajo guía ecográfica es el método preferido de transfusión fetal. La transfusión en la cavidad peritoneal fetal logra ser necesaria con una enfermedad hemolítica grave de comienzo temprano en el segundo trimestre, un momento en que la vena umbilical es demasiado estrecha para permitir fácilmente la entrada de la aguja. Con la hidropesía, aunque la absorción peritoneal se ve afectada, algunos prefieren transfundir tanto a la cavidad peritoneal fetal como a la vena umbilical.

La transfusión generalmente se recomienda sólo si el hematócrito fetal es $<30\%$ (Sociedad de Medicina Materno-Fetal 2015a). Una vez que se desarrolla la hidropesía, el hematócrito habitualmente es de 15% o menos. Los glóbulos rojos transfundidos son tipo O, D negativo, citomegalovirus negativo, empaquetados con un hematócrito de alrededor de 80% para evitar la sobrecarga de volumen, irradiados para impedir la reacción de injerto contra huésped fetal y pobres en leucocitos. El volumen placentario-fetal permite la infusión rápida de una cantidad relativamente grande de sangre. Antes de la transfusión, un agente paralítico como el vecuronio se puede administrar al feto para minimizar el movimiento. En un feto no hidrónico, el objetivo del hematócrito es por lo general de 4-50%. El volumen transfundido se puede estimar multiplicando el peso fetal estimado en gramos por 0.02 por cada aumento de 10% en el hematócrito necesario (Giannina, 1998). En el feto severamente anémico de 18 a 24 semanas de gestación, inicialmente se transfunde menos sangre y se puede planificar otra transfusión alrededor de 2 días después. Las transfusiones posteriores usualmente tienen lugar cada 2 a 4 semanas, dependiendo del hematócrito.

El umbral máximo de velocidad sistólica MCA para la anemia severa es mayor luego de una transfusión inicial -1.70 MoM en lugar de 1.50 MoM (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2015a). Se hipotetiza que el cambio en el umbral compensa la contribución de las células del donante en la transfusión inicial, ya que las células del donante (de los adultos) tienen un promedio menor de volumen corpuscular. Alternativamente, el momento para realizar las transfusiones posteriores se basa en la gravedad de la anemia y en el nivel de hematocritos posterior a la transfusión. Después de la transfusión, el hematócrito fetal generalmente disminuye aproximadamente 1% por día. Se puede encontrar una disminución inicial más rápida en el contexto de la hidropesía fetal.

Resultados. Las complicaciones relacionadas con el procedimiento han disminuido de manera significativa en los centros experimentados en los últimos años, con tasas de supervivencia generales que superan 95% (Zwiers, 2017). Las complicaciones incluyen la muerte fetal en aproximadamente el 2%, la necesidad de parto por cesárea de emergencia en 1% y la infección y la rotura prematura de membranas en 0.3% cada una, respectivamente. La tasa de mortinatos supera el 15% si se requiere transfusión antes de las 20 semanas (Lindenberg, 2013; Zwiers, 2017). Teniendo en cuenta que la transfusión fetal logra salvar vidas en fetos severamente comprometidos, estos riesgos no deberían disuadir el tratamiento.

Van Kamp (2001) informó que, si la hidropesía se había desarrollado, la tasa de supervivencia se acercaba al 75-80%. Sin embargo, de los casi dos tercios con resolución de hidropesía después

de la transfusión, más del 95% sobrevivió. La tasa de supervivencia fue <40% si persistía hidropesía.

Lindenberg (2012) revisó los resultados a largo plazo después de la transfusión intrauterina en una cohorte de más de 450 embarazos aloinmunizados. La aloinmunización fue secundaria a anti-D en 80%, anti-Kell en 12% y anti-c en 5%. Cerca de un cuarto de los fetos afectados tuvo hidropesía, y más de la mitad también requirió transfusión de cambio de sangre en el periodo neonatal. Entre casi 300 niños de entre 2 y 17 años que participaron en pruebas de desarrollo neurológico, menos de 5% tenía discapacidades graves. Éstos incluyeron retraso grave del desarrollo en 3%, parálisis cerebral en 2% y sordera en 1%.

■ Prevención de la aloinmunización anti-D

La inmunoglobulina anti-D es una de las historias de éxito de la obstetricia moderna. Se ha utilizado durante casi cinco décadas para prevenir la aloinmunización D. En países sin acceso a la inmunoglobulina anti-D, hasta el 10% de los embarazos D-negativos se complican por la enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido (Zipursky, 2015). Sin embargo, con inmunoprofilaxis, el riesgo de aloinmunización se reduce a <0.2%. A pesar del uso prolongado y generalizado, su mecanismo de acción no se comprende completamente.

Hasta el 90% de los casos de aloinmunización ocurren por hemorragia fetomaternal en el momento del parto. La administración rutinaria posparto de inmunoglobulina anti-D a embarazos en riesgo dentro de las 72 horas posteriores al parto reduce la tasa de aloinmunización en 90% (Bowman, 1985). Además, el suministro de inmunoglobulina anti-D a las 28 semanas de gestación reduce la tasa de aloinmunización del tercer trimestre de aproximadamente de 2 a 0.1% (Bowman, 1988). *Siempre que haya dudas sobre si administrar inmunoglobulina anti-D, ésta debe administrarse.* Si no es necesaria, no causará daño, pero no proporcionarla cuando sea necesario puede tener consecuencias graves.

Las preparaciones actuales de inmunoglobulina anti-D se derivan de plasma humano donado por individuos con alta concentración de anticuerpos D de inmunoglobulina anti-D. Las formulaciones preparadas por fraccionamiento en etanol frío y ultrafiltración deben administrarse por vía intramuscular porque contienen proteínas plasmáticas que podrían provocar anafilaxia si se administran por vía intravenosa. Sin embargo, las formulaciones preparadas usando cromatografía de intercambio iónico pueden administrarse por vía intramuscular o intravenosa. Esto es importante para el tratamiento de la hemorragia fetomaternal significativa, que se analiza a continuación. Ambos métodos de preparación eliminan eficazmente las partículas virales, incluidos la hepatitis y los virus de la inmunodeficiencia humana. Dependiendo de la preparación, la vida media de la inmunoglobulina anti-D varía de 16 a 24 días, por lo que se administra tanto en el tercer trimestre como después del parto. La dosis intramuscular estándar de inmunoglobulina anti-D300 µg o 1 500 IU, protegerá a la madre de tamaño promedio de una hemorragia fetal de hasta 30 mL de sangre total fetal o 15 mL de glóbulos rojos fetales.

En Estados Unidos, la inmunoglobulina anti-D se administra profilácticamente a todas las mujeres D-negativas e insensibilizadas aproximadamente a las 28 semanas de gestación, y se administra una segunda dosis después del parto si el recién nacido es D-positivo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017). Antes de la dosis de 28 semanas de inmunoglobulina anti-D, se recomienda repetir el análisis de anticuerpos para identificar a las personas que se han autoinmunizado (American Academy of Pediatrics, 2017). Después del parto, la inmunoglobulina anti-D debe administrarse dentro de las 72 horas. Reconociendo

que el 40% de los recién nacidos de mujeres D negativas también son D negativos, se recomienda la administración de inmunoglobulina sólo después de que se confirme que el recién nacido es positivo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017). Si la inmunoglobulina no se administra inadvertidamente después del parto, debe administrarse tan pronto como se reconozca la omisión, ya que puede haber alguna protección hasta 28 días después del parto (Bowman, 2006). La inmunoglobulina anti-D también se administra después de eventos relacionados con el embarazo que pueden dar como resultado una hemorragia fetomaternal (véase cuadro 15-2).

La inmunoglobulina anti-D puede producir una titulación de Coombs débilmente positiva, 1:1 a 1:4, en la madre. Esto es inofensivo y no debe confundirse con el desarrollo de aloinmunización. Además, a medida que el índice de masa corporal aumenta por encima de 27 a 40 kg/m², los niveles séricos de anticuerpos disminuyen en 30-60% y consiguen ser menos protectores (MacKenzie, 2006; Woelfer, 2004). Las mujeres D-negativas que reciben otros tipos de productos sanguíneos, incluidas las transfusiones de plaquetas y la plasmáferesis, también corren el riesgo de sensibilizarse, y esto se puede prevenir con la inmunoglobulina anti-D. En raras ocasiones, una pequeña cantidad de anticuerpos atraviesa la placenta y da como resultado una prueba de Coombs directa en la sangre del cordón y del bebé débilmente positivo. A pesar de esto, la inmunización pasiva no causa una hemólisis fetal o neonatal significativa.

Se estima que en 2 a 3 por 1 000 embarazos, el volumen de hemorragia fetomaternal excede los 30 mL de sangre total (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017). Una sola dosis de inmunoglobulina anti-D sería insuficiente en tales situaciones. Si se considera la inmunoglobulina anti-D adicional sólo para mujeres con factores de riesgo como los que se muestran en el cuadro 15-2, entonces la mitad de las que requieren inmunoglobulina adicional pueden pasarse por alto. Por esta razón, todas las mujeres D-negativas deben someterse a un examen de detección en el momento del parto, por lo general con una prueba de rosetas, seguida de pruebas cuantitativas si están indicadas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017).

La prueba de roseta es una prueba cualitativa que identifica si las células fetales D-positivas están presentes en la circulación de una mujer D-negativa. Se mezcla una muestra de sangre materna con anticuerpos anti-D que recubren cualquier célula fetal D-positiva presente en la muestra. Luego se agregan los glóbulos rojos que llevan el antígeno D y se forman rosetas alrededor de las células fetales cuando las células indicadoras se unen a ellas por los anticuerpos. Por tanto, si se visualizan las rosetas, hay células fetales D-positivas en esa muestra. En condiciones de incompatibilidad D, o en cualquier momento en que se sospeche una hemorragia fetomaternal grande, independientemente del estado del antígeno, se utiliza una prueba de Kleihauer-Betke o una prueba de citometría de flujo. Éstas se analizan en la página 307.

La dosis de inmunoglobulina anti-D se calcula a partir del volumen estimado de la hemorragia fetomaternal, como se describe en la página 307. Se administra una dosis de 300 µg por cada 15 mL de glóbulo rojo fetal, o 30 mL de sangre total del feto para neutralizar. Si se usa una preparación intramuscular de inmunoglobulina anti-D, no se pueden administrar más de cinco dosis en un periodo de 24 horas. Si se usa una preparación intravenosa, se logran administrar dos ampollas, por un total de 600 µg, cada 8 horas. Para determinar si la dosis administrada fue adecuada, se puede realizar la prueba indirecta de Coombs. Un resultado positivo indica que hay un exceso de inmunoglobulina anti-D en el suero materno, lo que demuestra que la dosis fue suficiente. Alternativamente, se logra realizar una prueba de roseta para evaluar si las células fetales circulantes permanecen.

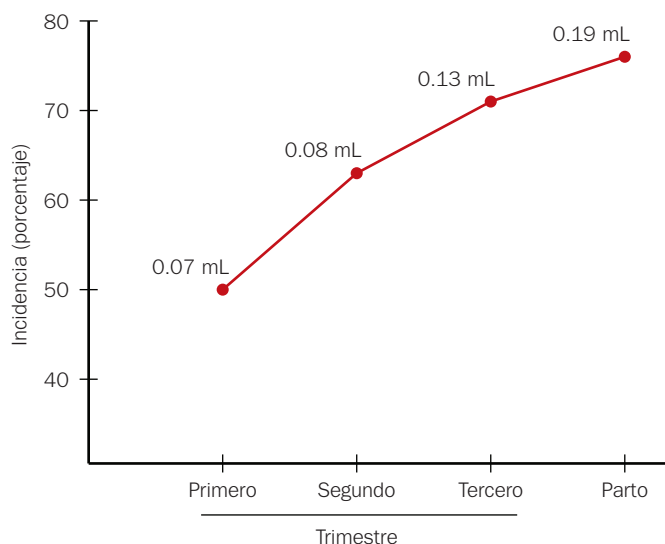


FIGURA 15-2 Incidencia de hemorragia feto-materna durante el embarazo. Los números en cada punto de datos representan el volumen total de sangre fetal que se estima que se transfirió a la circulación materna. (Datos de Choavaratana, 1997.)

Fenotipos D débiles serológicos

Anteriormente llamado D^u , éstos son las variantes D antigénicas más comunes en Estados Unidos y Europa. Los fenotipos D débiles serológicos se han refinado aún más en dos categorías generales utilizando los análisis moleculares del genotipo RHD. Los fenotipos D débiles moleculares llevan un número reducido de antígenos D intactos en la superficie de los glóbulos rojos. Esos tipos D parciales designados tienen eliminaciones proteicas asociadas con antígenos D anormales que carecen de epítomos (Sandler, 2017). Cuando se conoce esta distinción, puede tener consecuencias clínicas en términos de riesgo de sensibilización y necesidad de inmunoglobulina anti-D.

Tradicionalmente, los individuos serológicamente D débiles se han considerado D-positivos o negativos según la situación clínica. Para el propósito de la donación de sangre, se clasifican como D-positivo, mientras que los receptores de transfusión con D débil se consideran D-negativos. En el embarazo, la D débil también se ha considerado D-negativa, por lo que las personas reciben inmunoglobulina y evitan la sensibilización potencial (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017; Sandler, 2015).

Muchos americanos blancos no hispanos con resultado positivo para una prueba de D débil tienen un fenotipo D débil 1, 2, o 3. Las personas con estos fenotipos pueden tratarse como si fueran D-positivas. Debido a que no están en riesgo de aloimmunización, la inmunoglobulina anti-D no es necesaria (Sandler 2015, 2017). Por el contrario, los individuos con antígenos D parciales pueden estar en riesgo de sensibilización a D y requieren inmunoglobulina. Se ha sugerido el genotipado de RHD molecular para las mujeres embarazadas con un fenotipo D débil, pero el análisis de costo-beneficio de esta estrategia actualmente no existe (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017). *Si no se han realizado pruebas genéticas moleculares en aquellos con un fenotipo D débil serológico, la inmunoprophilaxis D debe administrarse a aquellos con un fenotipo D débil.*

HEMORRAGIA FETOMATERNA

Es probable que ocurra una pequeña cantidad de hemorragia feto-materna en todos los embarazos, y en dos tercios, esto puede ser suficiente para provocar una reacción antígeno-anticuerpo. Como se muestra en la **figura 15-2**, la incidencia aumenta con el avance de la gestación y el volumen de sangre fetal en la circulación materna. Afortunadamente, una gran pérdida de sangre —la verdadera hemorragia fetomaterna— resulta rara. En una serie de más de 30 000 embarazos, se produjo una hemorragia fetomaterna ≥ 150 mL en 1 por cada 2 800 nacimientos (de Almeida, 1994). La prevalencia de hemorragia fetomaterna de al menos 30 mL —el volumen de sangre fetal cubierto por una dosis estándar de 300 μ g de inmunoglobulina anti-D— se estima que sea de 3 por 1 000 embarazos (Wylie, 2010).

Las causas seleccionadas de hemorragia fetomaterna se muestran en el cuadro 15-2. También puede ocurrir con placenta previa, corioangioma placentario o vasa previa (Giacioia 1997; Rubod, 2007). Sin embargo, en cada una de estas circunstancias, la hemorragia fetomaterna es extremadamente poco común, sino rara. Y, en más de 80% de los casos, no se identifica ninguna causa. Con una hemorragia significativa, el motivo de consulta más común es la disminución de los movimientos fetales (Bellussi, 2017; Wylie, 2010). Ocasionalmente se observa un patrón de frecuencia cardíaca fetal sinusoidal, pero esto amerita una evaluación inmediata (capítulo 24, p. 464). La ecografía consigue demostrar una velocidad sistólica máxima de la MCA elevada y de hecho se informa que éste es el predictor más preciso (Bellussi, 2017; Wylie, 2010). La hidropesía es un hallazgo ominoso. Si se sospecha una hemorragia fetomaterna, una velocidad sistólica pico de MCA elevada o evidencia ecográfica de hidropesía, incita a considerar la transfusión fetal urgente o el parto.

Una limitación de las pruebas cuantitativas para las células fetales en la circulación materna es que no proporcionan información sobre el momento de la hemorragia o la cronicidad (Wylie,

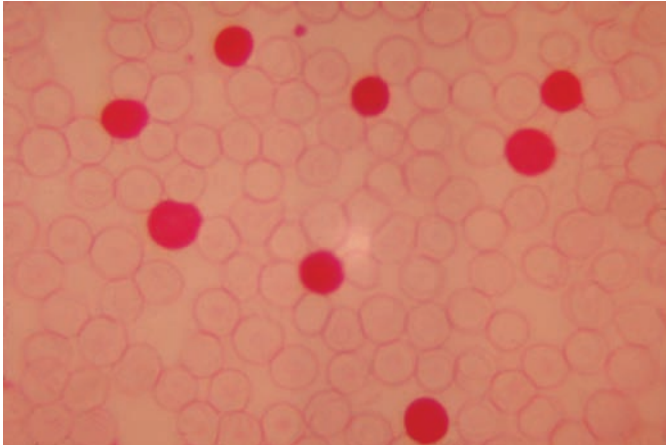


FIGURA 15-3 Prueba de Kleihauer-Betke que demuestra una hemorragia masiva feto-materna. Después del tratamiento de elución con ácido, los glóbulos rojos fetales ricos en hemoglobina F se tiñen oscuramente, mientras que los eritrocitos maternos con sólo cantidades muy pequeñas de hemoglobina F se tiñen ligeramente.

2010). En general, la anemia se desarrolla de forma gradual o crónica, como en la aloinmunización, es mejor tolerada por el feto que la anemia aguda. La anemia crónica puede no producir anomalías en la frecuencia cardíaca fetal hasta que el feto esté moribundo. A diferencia de la hemorragia aguda significativa que es mal tolerada por el feto y logra causar un profundo deterioro neurológico fetal por hipoperfusión cerebral, isquemia e infarto. En algunos casos, se identifica una hemorragia fetomaterna durante la evaluación del feto muerto (capítulo 35, p. 646).

■ Pruebas de laboratorio

Una vez que se reconoce la hemorragia fetomaterna, se debe estimar el volumen de pérdida de sangre fetal. El volumen es esencial para calcular la dosis apropiada de inmunoglobulina anti-D si la mujer es D-negativa, y puede influir en el manejo obstétrico.

La prueba cuantitativa más utilizada para los glóbulos rojos fetales en la circulación materna es la elución ácida o la *prueba Kleihauer-Betke (KB)* (Kleihauer, 1957). Los eritrocitos fetales contienen hemoglobina F, que es más resistente a la elución ácida que la hemoglobina A. Después de la exposición al ácido, sólo queda la hemoglobina fetal, de modo que después de la tinción, los eritrocitos fetales aparecen rojos y los eritrocitos adultos aparecen como “fantasmas” (figura 15-3). Las células fetales son contadas y se expresan como un porcentaje de las células adultas. La prueba KB requiere un trabajo intenso. Precisamente, hay dos escenarios en los que puede no ser exacto: 1) hemoglobinopatías maternas como β -talasemia en la que el nivel de hemoglobina fetal es elevado y 2) embarazos a término o pretérmino, cuando el feto ya ha comenzado a producir hemoglobina A.

■ Cuantificación de hemorragia

El volumen de hemorragia fetomaterna se calcula a partir del resultado de la prueba KB usando la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen de sangre fetal} = \frac{\text{MBV} \times \text{Hct materna} \times \% \text{ de células fetales en KB}}{\text{Hct del recién nacido}}$$

Un método es estimar el volumen sanguíneo materno (MBV) como 5 000 mL para mujeres normotensas de tamaño normal a

término. De esa manera, para 1.7% de células positivas teñidas con KB en una mujer de tamaño promedio con un hematócrito de 35% y cuyo feto tiene un hematócrito de 50%:

$$\text{Volumen de sangre fetal} = \frac{5\,000 \times 0.35 \times 0.017}{0.5} = 60 \text{ mL}$$

El volumen de sangre de la placenta fetal a término se aproxima a 125 mL/kg. Para un feto de 3 000 g, eso equivaldría a 375 mL. Por tanto, este feto perdió alrededor de 15% ($60 \div 375$ mL) del volumen fetal-placentario. Debido a que el hematócrito es de 50% en un feto a término, estos 60 mL de sangre total representan 30 mL de glóbulos rojos perdidos en la circulación materna. Esta pérdida debe tolerarse bien hemodinámicamente, pero requeriría dos dosis de 300 μ g de inmunoglobulina anti-D para evitar la aloinmunización. Un método más preciso para estimar el volumen de sangre materna incluye un cálculo basado en la altura materna, el peso y el aumento del volumen sanguíneo materno fisiológico anticipado (cuadro 41-1, p. 756).

La hemorragia fetomaterna también se puede cuantificar mediante citometría de flujo, que utiliza anticuerpos monoclonales contra la hemoglobina F o el antígeno D, seguida de la cuantificación de la fluorescencia (Chambers, 2012; Welsh, 2016). La citometría de flujo es una prueba automatizada que logra analizar un mayor número de células que la prueba de KB. Por otro lado, no se ve afectada por los niveles maternos de hemoglobina fetal o por los niveles fetales de hemoglobina A. Se ha informado que la citometría de flujo es más sensible y precisa que la prueba de KB, sin embargo, utiliza tecnología especializada no disponible habitualmente en muchos hospitales (Chambers, 2012; Corcoran, 2014; Fernandes, 2007).

TROMBOCITOPENIA FETAL

■ Trombocitopenia aloinmune

Esta afección también se conoce como *trombocitopenia aloinmune neonatal (NAIT, neonatal alloimmune thrombocytopenia)* o *trombocitopenia aloinmune fetal y neonatal (FNAIT, fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia)*. La trombocitopenia aloinmune (AIT, *alloimmune thrombocytopenia*) es la causa más común de trombocitopenia grave entre los recién nacidos a término, con una frecuencia de 1 a 2 por 1 000 nacimientos (Kamphuis, 2010; Pacheco, 2013; Risson, 2012). La FNAIT es causada por aloinmunización materna a antígenos plaquetarios fetales heredados por vía parenteral. Los anticuerpos antiplaquetarios maternos resultantes atraviesan la placenta de forma similar a la aloinmunización de los eritrocitos (p. 301). A diferencia de la *trombocitopenia inmune*, el conteo de plaquetas en la madre es normal con FNAIT. Y, a diferencia de la aloinmunización anti-D, las secuelas graves logran afectar el embarazo inicial en riesgo.

La aloinmunización de plaquetas maternas es con mayor frecuencia contra el antígeno-1a plaquetario humano (HPA-1a, *human platelet antigen-1a*). Representa del 80-90% de los casos y está asociado con la mayor severidad (Bussel, 1997; Knight, 2011; Tiller, 2013). Esto se sigue en orden de frecuencia por HPA-5b, HPA-1b y HPA-3a. La aloinmunización a otros antígenos representa sólo 1% de los casos informados.

Aproximadamente 85% de las personas blancas no hispanas son HPA-1a positivas. Dos por ciento son homocigotas para HPA-1b y, por tanto, en riesgo de aloinmunización. De manera importante, sin embargo, sólo 10% de las madres homocigóticas HPA-1b que portan un feto HPA-1a producirá anticuerpos antiplaquetarios. Alrededor de un tercio de los fetos afectados o recién nacidos desarrollarán trombocitopenia grave, y de 10-20% de aquellos con

trombocitopenia severa sufren una hemorragia intracraneal (ICH, *intracranial hemorrhage*) (Kamphuis, 2010). Como resultado, los estudios de pesquiasje basados en la población han identificado la ICH asociada a FNAIT en 1 por cada 25 000 a 60 000 embarazos (Kamphuis, 2010; Knight, 2011).

La FNAIT puede presentarse de varias maneras. En algunos casos, la trombocitopenia neonatal logra ser un hallazgo incidental o el recién nacido puede manifestar petequias. En el otro extremo, un feto o recién nacido puede desarrollar una ICH devastadora, a menudo antes del nacimiento. De 600 embarazos con FNAIT identificados a través de un gran registro internacional, la ICH fetal o neonatal complicó 7% de los casos (Tiller, 2013). La hemorragia afectó al primogénito en 60% y se produjo, en la mitad antes de tiempo a las 28 semanas de gestación. Un tercio de los niños afectados murió poco después del nacimiento, y 50% de los sobrevivientes tenían discapacidades neurológicas severas. Bussel y colaboradores (1997) evaluaron los recuentos plaquetarios fetales antes del tratamiento en 107 fetos con FNAIT. La gravedad de la trombocitopenia fue predicha por un hermano anterior con ICH perinatal y 98% de los casos se identificaron de esta manera. El recuento inicial de plaquetas fue <20 000/μL en 50%. En casos en que el conteo de plaquetas fue inicialmente >80 000/μL, notaron que disminuyó en más de 10 000/μL cada semana en la ausencia de terapia.

Diagnóstico y tratamiento

La trombocitopenia aloinmune se diagnostica típicamente después del parto de un recién nacido con trombocitopenia grave e inexplicada en una mujer cuyo recuento de plaquetas es normal. En raras ocasiones, el diagnóstico se determina después de identificar la ICH fetal. La afección ocurre entre 70-90% de los embarazos posteriores, a menudo es grave y generalmente se desarrolla antes con cada embarazo sucesivo. Tradicionalmente, se realizaba un muestreo de sangre fetal para detectar trombocitopenia fetal y adaptar la terapia, con transfusión de plaquetas si el recuento de plaquetas fetales era <50 000/μL. Debido a complicaciones relacionadas con el procedimiento, sin embargo, los expertos recomiendan abandonar el muestreo plaquetario fetal de rutina a favor del tratamiento empírico con

inmunoglobulina intravenosa (IVIG, *intravenous immune globulin*) y prednisona (Berkowitz, 2006; Pacheco, 2011).

La terapia se estratifica si un embarazo anterior afectado se complicó con una ICH perinatal y, de ser así, a qué edad gestacional (**cuadro 15-3**). En un primer trabajo de Bussel (1996) y Berkowitz (2006) y sus colegas demostraron la eficacia de dicho tratamiento. En una serie de 50 embarazos con trombocitopenia fetal secundaria a FNAIT, la IVIG elevó el recuento de plaquetas en aproximadamente 50 000/μL, y ningún feto desarrolló ICH (Bussel, 1996). Entre los embarazos con un riesgo particularmente alto, basado en un recuento de plaquetas <20 000/μL o un hermano con ICH asociada a FNAIT, la adición de corticosteroides a IVIG incrementó el recuento de plaquetas en 80% de los casos (Berkowitz, 2006). La cesárea se ha recomendado a término o cerca del término. Por lo general, se considera un parto vaginal no instrumental sólo si el muestreo de sangre fetal ha demostrado un recuento de plaquetas >100 000/μL (Pacheco, 2011).

Consideraciones adicionales incluyen riesgos y costos asociados con la terapia. Los efectos secundarios de la IVIG pueden incluir fiebre, dolor de cabeza, náuseas/vómitos, mialgia y sarpullido. La hemólisis materna también se ha descrito (Rink, 2013). Los costos de la IVIG alcanzan a superar los 70 dólares por gramo o casi 10 000 dólares por cada infusión semanal de 2 g/kg para una mujer embarazada de tamaño promedio (Pacheco, 2011).

Trombocitopenia inmune

También conocida como púrpura trombocitopenia idiopática (ITP, *idiopathic thrombocytopenic purpura*), este trastorno autoinmune se caracteriza por anticuerpos IgG antiplaquetarios que atacan las glucoproteínas plaquetarias. En el embarazo, estos anticuerpos pueden atravesar la placenta y causar trombocitopenia fetal. La ITP materna se trata en el capítulo 56 (p. 1086). La trombocitopenia fetal por lo general es leve. Sin embargo, los niveles de plaquetas neonatales logran disminuir rápidamente después del nacimiento, con un nadir de 48 a 72 horas de vida. Ni el recuento de plaquetas en la madre ni la identificación de anticuerpos antiplaquetarios, ni el tratamiento con corticosteroides, predicen eficazmente los re-

CUADRO 15-3 Trombocitopenia aloinmune feto-neonatal (FNAIT). Recomendaciones de tratamiento		
Grupo de riesgo	Criterios	Manejo sugerido
1	Feto o recién nacido con ICH, pero no identificado anticuerpo materno anti-HPA	Detección de anticuerpos maternos anti-HPA y compatibilidad cruzada con plaquetas paternas a las 12, 24 y 32 semanas de gestación; sin tratamiento para resultados negativos de prueba
2	Feto o recién nacido con trombocitopenia y anticuerpo materno anti-HPA, pero no ICH	A partir de las 20 semanas: IVIG 1 g/kg/semana y prednisona 0.5 mg/kg/día o IVIG 2 g/kg/semana A partir de las 32 semanas: IVIG 2 g/kg/semana y prednisona 0.5 mg/kg/día. Continuar hasta el parto
3	Feto con ICH del 3er trimestre o recién nacido con ICH y anticuerpo materno anti-HPA	A partir de las 12 semanas: IVIG 1 g/kg/semana A partir de las 20 semanas: incrementa la IVIG a 2 g/kg/semana o agregar prednisona 0.5 mg/kg/día A partir de las 28 semanas: IVIG 2 g/kg/semana y prednisona 0.5 mg/kg/día. Continuar hasta el parto.
4	Feto con ICH antes del tercer trimestre y anticuerpo materno anti-HPA	A partir de las 12 semanas: IVIG 2 g/kg/semana A partir de las 20 semanas: agregar prednisona 1 mg/kg/día. Continuar ambos hasta el parto

HPA (human platelet antigen): antígeno plaquetario humano; ICH (*intracerebral hemorrhage*): hemorragia intracraneal; IVIG (*intravenous immunoglobulin G*): inmunoglobulina G intravenosa. Datos de Pacheco, 2011.

cuentos de plaquetas fetales o neonatales (Hachisuga, 2014). Precisamente, los recuentos de plaquetas fetales son habitualmente adecuados para permitir el parto vaginal sin un mayor riesgo de ICH. En una revisión reciente de más de 400 embarazos con ITP, no hubo ningún caso de ICH fetal o neonatal ni de ningún niño con ninguna anomalía del sistema nervioso central (Wyszynski, 2016). Las complicaciones del sangrado fetal se consideran raras y no se recomienda el muestreo de sangre fetal (Neunert, 2011). El modo del parto se basa en indicaciones obstétricas estándar.

HIDROPESÍA FETAL

Este término se refiere a la acumulación excesiva de fluido seroso. Estrictamente definido, la *hidropesía fetal* es el edema del feto. De manera tradicional, el diagnóstico se realiza después del nacimiento de un neonato edematoso masivo, a menudo nacido muerto (figura 15-4). Con la ecografía, la hidropesía se convirtió en un diagnóstico prenatal. Se define como dos o más derrames fetales —pleural, pericárdico o ascítico— o una efusión adicional anasarca. A medida que la hidropesía progresa en gravedad, el edema es invariablemente un componente, y por lo general está acompañado de placentomegalia e hidramnios. El edema clínicamente significativo se define ecográficamente con un grosor de la piel >5 mm y placentomegalia si el grosor de la placenta es de al menos 4 cm en el segundo trimestre o 6 cm en el tercer trimestre (Bellini, 2009; Society for Maternal-Fetal Medicine, 2015b). Las hidropesías pueden ser el resultado de una amplia gama de afecciones con fisiopatologías variadas, cada una con el potencial de enfermar gravemente al feto. Está dividida en dos categorías. Si se encuentra en asociación con aloinmunización de glóbulos rojos, se denomina *immune*, de lo contrario, es *no immune*.

■ Hidropesía immune

La incidencia de hidropesía immune ha disminuido drásticamente con el advenimiento de la inmunoglobulina anti-D, los estudios de Doppler MCA para la detección de anemia severa y la transfusión fetal inmediata cuando sea necesaria (p. 304). Sin embargo, me-

nos de 10% de los casos de hidropesía son causados por aloinmunización de glóbulos rojos (Bellini, 2012; Santolaya, 1992).

La fisiopatología de la hidropesía subyacente sigue siendo desconocida. Se postula que la hidropesía immune comparte varias anomalías fisiológicas con hidropesía no immune. Como se muestra en figura 15-5, éstas incluyen disminución de la presión oncótica coloidal, aumento de la presión hidrostática (o venosa central) y aumento de la permeabilidad vascular. La hidropesía immune es el resultado del paso transplacentario de anticuerpos maternos que destruyen los glóbulos rojos fetales. La anemia resultante estimula la hiperplasia eritroide de la médula y la hematopoyesis extramedular en el bazo y el hígado. Este último probablemente cause hipertensión portal y síntesis alterada de proteína hepática, lo que reduce la presión oncótica del plasma (Nicolaidis, 1985). La anemia fetal también puede elevar la presión venosa central (Weiner, 1989). Finalmente, la hipoxia tisular de la anemia consigue aumentar la permeabilidad capilar, de manera que el líquido se acumula en el tórax del feto, la cavidad abdominal y/o el tejido subcutáneo.

El grado de anemia en la hidropesía immune es típicamente severo. En una serie de 70 embarazos con anemia fetal por aloinmunización de glóbulos rojos, Mari y colaboradores (2000) encontraron que todos los que tenían hidropesía immune tenían valores de hemoglobina <5 g/100 mL. Como se discutió en la página 304, la hidropesía immune se trata con transfusiones de sangre fetal.

■ Hidropesía no immune

Por lo menos 90% de los casos de hidropesía no son immune (Bellini, 2012; Santolaya, 1992). La estimación de prevalencia es de 1 por 1 500 embarazos en el segundo trimestre (Heinonen, 2000). El número de trastornos específicos que pueden conducir a hidropesías no immune es extenso. Las etiologías y la proporción de nacimientos dentro de cada categoría de hidropesía a partir de una revisión de más de 6 700 embarazos afectados se resumen en el cuadro 15-4. Se identifica una causa en al menos 60% antes del nacimiento y en más del 80% después del nacimiento (Bellini, 2009; Santo, 2011). Actualmente, alrededor de 20% de los casos siguen siendo idiopáticos (Bellini, 2015). Como se muestra en la figura 15-5, se proponen varios procesos fisiopatológicos diferentes para explicar la ruta final común de hidropesía fetal.

Considerablemente, la etiología de la hidropesía no immune varía según el momento de la gestación en que sea identificado. De esos diagnósticos prenatales, la aneuploidía representa aproximadamente 20%, las anomalías cardiovasculares 15% y las infecciones 14%, el más común de ellos es el parvovirus B19 (Santo, 2011). En general, sólo 40% de los embarazos con hidropesía no immune dan como resultado un recién nacido vivo, y de estos, la tasa de supervivencia neonatal es sólo cerca de 50%. Sohan y colegas (2001) revisaron 87 embarazos con hidropesía y encontraron que el 45% de los diagnosticados antes de las 24 semanas de gestación tenían una anomalía cromosómica. La aneuploidía más frecuente fue 45X, *síndrome de Turner*, y en tales casos, la tasa de supervivencia fue <5% (capítulo 13, p. 259). Si se detecta hidropesía en el primer trimestre, el riesgo de aneuploidía es casi de 50%, y la mayoría tiene higromas quísticos (figura 10-22, p. 198).

Aunque el pronóstico de la hidropesía no immune es reservado, depende en gran medida de la etiología. En grandes series de Tailandia y el sur de China, la α -talasemia es la causa predominante de hidropesía no immune, representa entre 30-50% de los casos y confiere un pronóstico extremadamente precario (Liao, 2007; Ratanasiri, 2009; Suwanrath-Kengpol, 2005). Por el contrario, las etiologías tratables como el parvovirus, el quilotórax y las taquiarritmias, que comprenden cerca de 10% de los casos, puede resultar en la supervivencia en dos tercios de los casos con terapia fetal (Sohan, 2001).



FIGURA 15-4 Hidrópico, niño nacido muerto macerado y característica de placenta grande. La etiología fue infección por parvovirus B19. (Utilizada con permiso del Dr. April Bleich.)

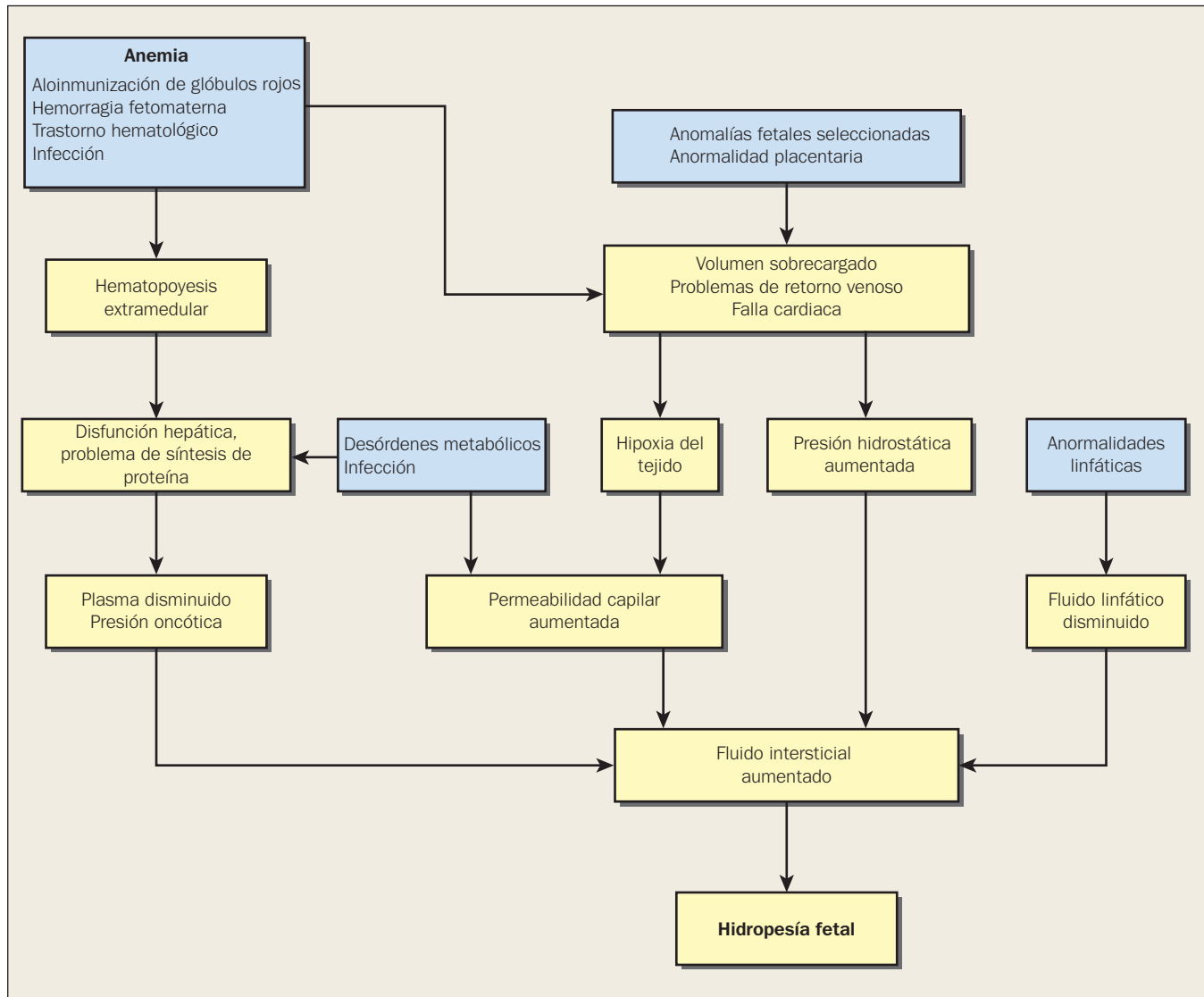


FIGURA 15-5 Patogénesis propuesta de hidropesía fetal inmune y no inmune. (Adaptada de Bellini, 2009; Lockwood, 2009.)

Evaluación diagnóstica

La hidropesía se detecta fácilmente mediante ecografía. Como se indicó, se requieren dos derrames o un derrame más anasarca para el diagnóstico. El edema consigue ser en particular prominente alrededor del cuero cabelludo, o igualmente obvio en torno al tronco y las extremidades. Los derrames son visibles como un líquido que perfila los pulmones, el corazón o las vísceras abdominales (figura 15-6).

En muchos casos, la evaluación ecográfica y de laboratorio específica identificará la causa subyacente de la hidropesía fetal. Estos incluyen casos debidos a anemia fetal, arritmia, anomalía estructural, aneuploidía, anomalía placentaria o complicaciones del hermanamiento monocoriónico. Dependiendo de las circunstancias, la evaluación inicial incluye lo siguiente:

1. Prueba indirecta de Coombs para la aloinmunización.
2. Exploración fetal y placentaria ecográfica dirigida, que incluye:
 - Un detallado mapeo anatómico para evaluar las anomalías estructurales enumeradas en el cuadro 15-4.

- Doppler de la velocidad sistólica pico de la MCA para evaluar anemia fetal.
 - Ecografía fetal con evaluación modo-M.
3. Amniocentesis para el cariotipo fetal y para el parvovirus B19, citomegalovirus y prueba de toxoplasmosis como se discutió en el capítulo 64. Consideración del análisis de microarray cromosómico si hay anomalías fetales.
 4. Prueba de Kleihauer-Betke para hemorragia fetomaterna si se sospecha anemia, dependiendo de los hallazgos y los resultados de la prueba.
 5. Consideración de las pruebas de alfa-talasemia y/o errores innatos del metabolismo.

Efusión aislada o edema. Aunque un derrame o anasarca solo, no es diagnóstico de hidropesía, se debe considerar la evaluación anterior si se encuentran, ya que puede desarrollarse hidropesía. Por ejemplo, un derrame pericárdico aislado logra ser el hallazgo inicial de infección por parvovirus B19 en el feto (capítulo 64, p. 1217). Un derrame pleural aislado puede representar un quilotorax, que

CUADRO 15-4 Categorías y etiologías de hidropesía fetales no inmune

Categoría	Por ciento ^a
Cardiovascular	21
Defectos estructurales: anomalía de Ebstein, tetralogía de Fallot con válvula pulmonar ausente, corazón izquierdo o derecho hipoplásico, cierre prematuro del conducto arterioso, malformación arteriovenosa (vena de aneurisma de Galeno)	
Cardiomiopatías	
Taquiarritmias	
Bradicardia, como puede ocurrir en el síndrome de heterotaxia con defecto de almohadilla endocárdica o con anticuerpos anti-Ro	
Cromosómico	13
Síndrome de Turner (45,X), triploidía, trisomías 21, 18 y 13	
Hematológico	10
Hemoglobinopatías, como α 4-talasemia	
Enzima eritrocitaria y trastornos de membrana	
Aplasia eritrocítica/diseritropoyesis	
Disminución de la producción de eritrocitos (trastornos mieloproliferativos)	
Hemorragia fetomaterna	
Anomalías linfáticas	8
Higroma quístico, linfangiectasia sistémica, linfangiectasia pulmonar	
Infecciones	7
Parvovirus B19, sífilis, citomegalovirus, toxoplasmosis, rubéola, enterovirus, varicela, herpes simple, virus Cocksackie, listeriosis, leptospirosis, enfermedad de Chagas, enfermedad de Lyme	
Sindrómicos	5
Artrogriposis múltiple congénita, pterigio múltiple letal, linfedema congénito, distrofia miotónica tipo I, Neu-Laxova, Noonan y síndromes de Pena-Shokeir	
Anomalías torácicas	5
Malformación adenomatoidea quística	
Secuestro pulmonar	
Hernia diafragmática	
Hidro/quilotórax	
Secuencia congénita de obstrucción de las vías respiratorias altas (CHAOS, <i>congenital high airway obstruction sequence</i>)	
Tumores mediastinales	
Displasia esquelética con tórax muy pequeño	
Gastrointestinal	1
Peritonitis por meconio, obstrucción del tracto gastrointestinal	
Riñón y tracto urinario	2
Malformaciones renales	
Obstrucciones de la salida de la vejiga	
Nefrosis congénita (finlandesa), síndrome de Bartter, nefroma mesoblástico	
Anomalías de la placenta, gemelos y cordón	5
Corioangiopatía placentaria, síndrome de transfusión gemelo a gemelo, secuencia de perfusión arterial gemelar invertida, secuencia doble anemia-policitemia, trombosis de vasos del cordón	
Otros trastornos raros	5
Errores innatos del metabolismo: enfermedad de Gaucher, galactosialidosis, gangliosidosis GM ₁ , sialidosis, mucopolisacaridosis, mucopolisidosis	
Tumores: teratoma sacrococcígeo, hemangioendotelioma con síndrome de Kassabach-Merritt	
Idiopático	18

^a Porcentajes que reflejan la proporción dentro de cada categoría de una revisión sistemática de 6 775 embarazos con hidropesía no inmune.

Modificado de Bellini, 2015.

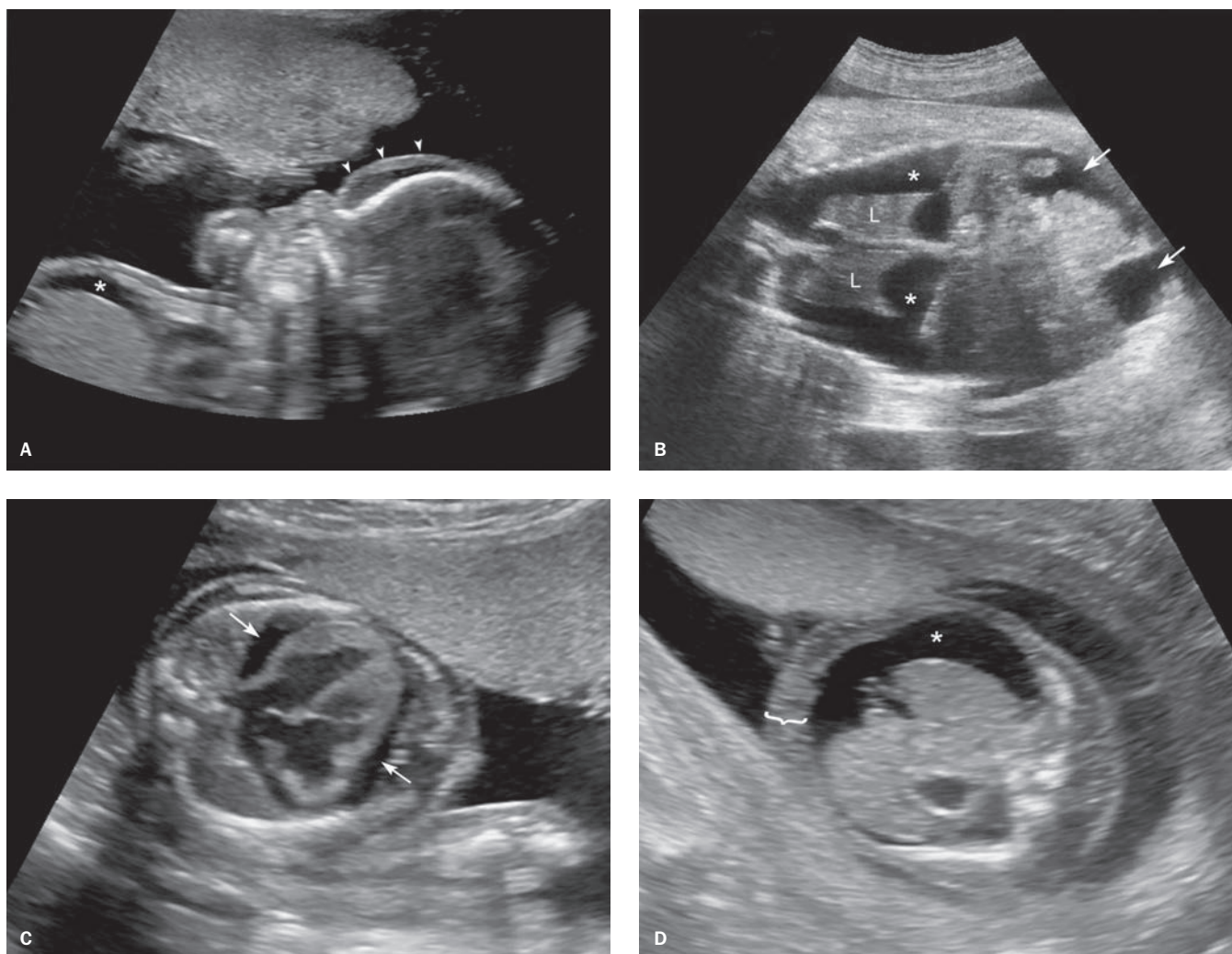


FIGURA 15-6 Características hidrópicas. **A.** Perfil de un feto de 23 semanas con hidropesía no inmune secundario a la infección por parvovirus B19, muestra edema del cuero cabelludo (*puntas de flecha*) y ascitis (*). **B.** Este feto de 34 semanas tuvo hidropesía secundaria a una malformación arteriovenosa en el cerebro, conocida como vena de aneurisma de Galeno. En esta imagen coronal, derrames pleurales prominentes (*) describen los pulmones (L). La ascitis fetal también está presente (*flechas*), como lo es anasarca. **C.** Esta imagen axial (transversal) muestra un derrame pericárdico (*flechas*) en un feto de 23 semanas con hidropesía por infección por parvovirus B19. El grado de cardiomegalia es impresionante, y la hipertrofia ventricular aumenta la preocupación por la miocarditis que puede acompañar a la infección por parvovirus. **D.** Esta imagen axial (transversal) representa la ascitis fetal (*) en un feto de 15 semanas con hidropesía secundaria a grandes higromas quísticos. Anasarca también se ve (*llave*).

es susceptible de diagnóstico prenatal, y para el cual la terapia fetal puede salvar vidas si se desarrolla hidropesía (capítulo 16, p. 324). La ascitis aislada también consigue ser el hallazgo inicial en la infección por parvovirus B19 fetal, o puede ser consecuencia de una anomalía gastrointestinal como la peritonitis meconial. Por último, el edema aislado, particularmente en la parte superior del torso o el dorso de las manos y los pies, se puede encontrar en el síndrome de Turner o Noonan o logra representar el síndrome de linfedema congénito (capítulo 13, p. 259).

■ Síndrome del espejo

Una asociación entre la hidropesía fetal y el desarrollo de edema materno en el que el feto *refleja* a la madre se atribuye a Ballantyne. Él llamó a la afección *edema triple* porque el feto, la madre y la placenta se volvieron edematosos. La etiología de la hidropesía no está relacionada con el desarrollo del síndrome del espejo. Se ha asociado

con hidropesía de aloinmunización D, síndrome de transfusión gemelo a gemelo, corioangioma placentario y con higroma quístico fetal, anomalía de Ebstein, teratoma sacrococcígeo, quilotorax, obstrucción de salida de la vejiga, taquicardia supraventricular, aneurisma venoso de Galen y diversas infecciones congénitas (Braun, 2010).

En una revisión de más de 50 casos de síndrome del espejo, Braun (2010) encontró que aproximadamente 90% de las mujeres tenían edema, 60% tenían hipertensión, 40% tenían proteinuria, 20% tenían elevación de enzimas hepáticas y casi 15% tenían dolor de cabeza y alteraciones visuales. Basado en estos hallazgos, es razonable considerar al síndrome del espejo como una forma de preeclampsia severa (Espinoza, 2006; Midgley, 2000). Otros, sin embargo, han sugerido que es un proceso de enfermedad separado con hemodilución en lugar de hemoconcentración (Carbillon, 1997; Livingston, 2007).

Algunos informes describen el mismo desequilibrio de factores angiogénicos y antiangiogénicos que se observa con la pre-

eclampsia, y esto sugiere una fisiopatología común (Espinoza, 2006; Goa, 2013; Llurba, 2012). Estos hallazgos, que incluyen concentraciones elevadas de tirosina cinasa-1 similar a fms soluble (sFlt-1), los niveles reducidos del factor de crecimiento placentario (PlGF, *placental growth factor*) y la elevación de las concentraciones del receptor-1 del factor de crecimiento endotelial vascular soluble (sVEGFR-1, *soluble vascular endothelial growth factor receptor-1*), se analizan adicionalmente en el capítulo 40 (p. 716).

En la mayoría de los casos con síndrome del espejo, el parto rápido está indicado y seguido por la resolución del edema materno y otros hallazgos (Braun, 2010). Sin embargo, en casos aislados de anemia fetal, taquicardia supraventricular, hidrotórax y obstrucción de la salida de la vejiga, el tratamiento fetal exitoso resultó en la resolución tanto de la hidropesía fetal como del síndrome del espejo materno (Goa, 2013; Livingston, 2007; Llurba, 2012; Midgley, 2000). La normalización del desequilibrio angiogénico también se ha descrito después de la transfusión fetal para la infección por parvovirus B19. La terapia fetal para estas afecciones se revisa en el capítulo 16. Dado el paralelismo con la preeclampsia grave, retrasar el parto para realizar la terapia fetal debe considerarse sólo con precaución. Si la condición materna se deteriora, se recomienda el parto.

REFERENCIAS

- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Perinatal Care*. 8a. ed. Elk Grove Village, AAP; 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of Aloinmunización during pregnancy. *Practice Bulletin* núm. 75, August 2006, Reaffirmed 2016.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of Rh D Aloinmunización. *Practice Bulletin* núm. 181, August 2017.
- Bellini C, Hennekam RC. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet* 2012;158A(3):597.
- Bellini C, Hennekam RC, Fulcheri E, et al. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *Am J Med Genet* 2009;(5)A149A:844.
- Bellini C, Donarini G, Paladini D, et al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: an update. *Am J Med Genet* 2015;167A:1082.
- Bellussi F, Perolo A, Ghi T, et al. Diagnosis of severe fetomaternal hemorrhage with fetal cerebral Doppler: case series and systematic review. *Fetal Diagn Ther* 2017;41(1):1.
- Berkowitz RL, Kolb EA, McFarland JG, et al. Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):91.
- Bollason G, Hjartardottir H, Jonsson T, et al. Red blood cell Aloinmunización in pregnancy during the years 1996-2015 in Iceland: a nationwide population study. *Transfusio* 2017;57(11):2578.
- Bowman J. Rh-immunoglobulin: Rh prophylaxis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;119(1):27.
- Bowman JM. Controversies in Rh prophylaxis: who needs Rh immune globulin and when should it be given? *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:289.
- Bowman JM. The prevention of Rh immunization. *Transfus Med Rev* 1988;2:129.
- Braun T, Brauer M, Fuchs I, et al. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation, and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(4):191.
- Bussell JB, Berkowitz RL, Lynch L, et al. Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous gamma-globulin: a randomized trial of the addition of low-dose steroid to intravenous gamma-globulin. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(5):1414.
- Bussell JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, et al. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1997;337:22.
- Carbillon L, Oury JF, Guerin JM, et al. Clinical biological features of Ballantyne syndrome and the role of placental hydrops. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52(5):310.
- Chambers E, Davies L, Evans S, et al. Comparison of haemoglobin F detection by the acid elution test, flow cytometry and high-performance liquid chromatography in maternal blood samples analysed for fetomaternal haemorrhage. *Transfus Med* 2010;22(3):199.
- Choavaratana R, Uer-Areewong S, Mankanantakool S, et al. Fetomaternal transfusion in normal pregnancy and during delivery. *J Med Assoc Thai* 1997;80:96.
- Corcoran D, Murphy D, Donnelly J, et al. The prevalence of maternal F cells in a pregnant population and potential overestimation of foeto-maternal haemorrhage as a consequence. *Blood Transfus* 2014;12:570.
- Daniels G. Variants of RhD—current testing and clinical consequences. *Br J Haematol* 2013;1161(4):461.
- Almeida V, Bowman JM. Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience. *Obstet Gynecol* 1994;83:323.
- Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM, et al. Haemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang* 2015;109(2):99.
- De Haas M, Thurik FF, van der Ploeg CP, et al. Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. *BMJ* 2016;355:i5789.
- Espinoza J, Romero R, Nien JK, et al. A role of the anti-angiogenic factor sVEGFR-1 in the “mirror syndrome” (Ballantyne’s syndrome). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19(10):607.
- Fernandes BJ, von Dadelszen P, Fazal I, et al. Flow cytometric assessment of feto-maternal hemorrhage: a comparison with Betke-Kleihauer. *Prenat Diagn* 2007;27(7):641.
- Garratty G, Glynn SA, McEntire R, et al. ABO and Rh (D) phenotype frequencies of different racial/ethnic groups in the United States. *Transfusion* 2004;44(5):703.
- Giacoia GP. Severe fetomaternal hemorrhage: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:372.
- Giannina G, Moise KJ Jr, Dorman K, et al. A simple method to estimate the volume for fetal intravascular transfusion. *Fetal Diagn Ther* 1998;13:94.
- Goa S, Mimura K, Kakigano A, et al. Normalisation of angiogenic imbalance after intra-uterine transfusion for mirror syndrome caused by parvovirus B19. *Fetal Diagn Ther* 2013;34(3):176.
- Hachisuga K, Hidaka N, Fujita Y, et al. Can we predict neonatal thrombocytopenia in offspring of women with idiopathic thrombocytopenic purpura? *Blood* 2014;49(4):259.
- Hackney DN, Knudtson EJ, Rossi KQ, et al. Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization. *Obstet Gynecol* 2004; 103:24.
- Heinonen S, Ruynamen M, Kirkinen P, et al. Etiology and outcome of second trimester nonimmunological fetal hydrops. *Scand J Obstet Gynecol* 2000; 79:15.
- Howard H, Martlew V, McFadyen I, et al. Consequences for fetus and neonate of maternal red cell allo-immunization. *Arch Dis Child Fetal Neonat* 1998; Ed 78:F62.
- Johnson JA, MacDonald K, Clarke G, et al. No. 343—Routine non-invasive prenatal prediction of fetal RHD genotype in Canada: the time is here. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(5):366.
- Kamphuis MM, Paridaans N, Porcelijn L, et al. Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review. *BJOG* 2010;117(11):1335.
- Kleihauer B, Braun H, Betke K, et al. Demonstration of fetal hemoglobin in erythrocytes of a blood smear. *Klin Wochenschr* 1957;35(12):637.
- Knight M, Pierce M, Allen D, et al. The incidence and outcomes of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: a UK national study using three data sources. *Br J Haematol* 2011;152(4):460.
- Koelewijn JM, Vrijkotte TG, van der Schoot CE, et al. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion* 2008;48:941.
- Lazar L, Harmath AG, Ban Z, et al. Detection of maternal deoxyribonucleic acid in peripheral blood of premature and mature newborn infants. *Prenat Diagn* 2006;26(2):168.
- Liao C, Wei J, Li Q, et al. Nonimmune hydrops fetalis diagnosed during the second half of pregnancy in Southern China. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22(4):302.
- Liley AW. Liquor amnii analysis in management of pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82:1359.
- Lindenburg I, van Kamp I, van Zwet E, et al. Increased perinatal loss after intrauterine transfusion for alloimmune anaemia before 20 weeks of gestation. *BJOG* 2013;120:847.
- Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:141.e1.
- Livingston JC, Malik KM, Crombleholme TM, et al. Mirror syndrome: a novel approach to therapy with fetal peritoneal-amniotic shunt. *Obstet Gynecol* 2007;110(2 Pt 2):540.

- Llurba E, Marsal G, Sanchez O, *et al.* Angiogenic and antiangiogenic factors before and after resolution of maternal mirror syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40(3):367.
- Lockwood CJ, Nadel AS, King ME, *et al.* A 32-year old pregnant woman with an abnormal fetal ultrasound study. Case 16-2009. *N Engl J Med* 2009;360(21):2225.
- MacKenzie IZ, Roseman F, Findlay J, *et al.* The kinetics of routine antenatal prophylactic intramuscular injections of polyclonal anti-D immunoglobulin. *BJOG* 2006;113:97.
- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, *et al.* Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell Alloimmunization. *N Engl J Med* 2000;342:9.
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, *et al.* Births: final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep* 2005;54(2):1.
- Midgley DY, Hardrug K. The mirror syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;8:201.
- Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell Alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13(4):207.
- Moise KJ, Argoti PS. Management and prevention of red cell Alloimmunization in pregnancy. *A systematic review. Obstet Gynecol* 2012;120(5):1132.
- Moise KJ, Gandhi M, Boring NH, *et al.* Circulating cell-free DNA to determine the fetal RHD status in all three trimesters of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;128(6):1340.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, *et al.* The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190.
- Nicolaides KH, Warenski JC, Rodeck CH, *et al.* The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:341.
- Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, *et al.* Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006;355:156.
- Pacheco LD, Berkowitz RL, Moise KJ, *et al.* Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. A management algorithm based on risk stratification. *Obstet Gynecol* 2011;118(5):1157.
- Queenan JT, Thomas PT, Tomai TP, *et al.* Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450 nm in Rh isoimmunized pregnancies from 14 to 40 weeks' gestation: a proposal for clinical management. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1370.
- Ratanasiri T, Komwilaisak R, Sittivech A, *et al.* Incidence, causes, and pregnancy outcomes of hydrops fetalis at Srinagarind Hospital, 1996-2005: a 10-year review. *J Med Assoc Thai* 2009;92(5):594.
- Rink BD, Gonik B, Chmait RH, *et al.* Maternal hemolysis after intravenous immunoglobulin treatment in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 2013;121(2):471.
- Risson DC, Davies MW, Williams BA, *et al.* Review of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *J Pediatr Child Health* 2012;48(9):816.
- Rubod C, Deruelle P, Le Goueff F, *et al.* Long-term prognosis for infants after massive fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2007;110 (2 pt 1).
- Sandler SG, Flegel WA, Westhoff CM, *et al.* It's time to phase-in RHD genotyping for patients with a serological weak D phenotype. *Transfusion* 2015;55(3):680.
- Sandler SG, Queenan JT. A guide to terminology for Rh immunoprophylaxis. *Obstet Gynecol* 2017;130(3):633.
- Santo S, Mansour S, Thilaganathan B, *et al.* Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: what do we tell the parents? *Prenat Diagn* 2011;31:186.
- Santolaya J, Alley D, Jaffe R, *et al.* Antenatal classification of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1992;79:256.
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Mari G, Norton ME, *et al.* Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: The fetus at risk for anemia—diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2015a;212(6):697.
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Norton ME, Chauhan SP, *et al.* Society for Maternal-Fetal Medicine Clinical Guideline #7. Nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 2015b;212(2):127.
- Sohan K, Carroll SG, De La Fuente S, *et al.* Analysis of outcome in hydrops fetalis in relation to gestational age at diagnosis, cause, and treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80(8):726.
- Storry JR, Castilho L, Daniels G, *et al.* International Society of Blood Transfusion Working Party on red cell immunogenetics and blood group terminology. *Cancun report* (2012). *Vox Sang* 2014;107(1): 90.
- Suwanrath-Kengpol C, Kor-anantakul O, Suntharasaj T, *et al.* Etiology and outcome of non-immune hydrops fetalis in southern Thailand. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59(3):134.
- Tannirandorn Y, Rodeck CH. New approaches in the treatment of haemolytic disease of the fetus. *Ballieres Clin Haematol* 1990;3(2):289.
- Tiller H, Kamphuis MM, Flodmark O, *et al.* Fetal intracranial hemorrhages caused by fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: an observational cohort study of 43 cases from an international multicentre registry. *BMJ* 2013;3:e002490.
- Van den Veyver IB, Moise KJ. Fetal RhD typing by polymerase chain reaction in pregnancies complicated by rhesus Alloimmunization. *Obstet Gynecol* 1996;88:1061.
- Van Kamp IL, Klumper FJ, Bakkum RS, *et al.* The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:668.
- Vivanti A, Benachi A, Huchet FX, *et al.* Diagnostic accuracy of fetal rhesus D genotyping using cell-free fetal DNA during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:606.e1.
- Weiner CP, Pelzer GD, Heilskov J, *et al.* The effect of intravascular transfusion on umbilical venous pressure in anemic fetuses with and without hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1498.
- Weinstein L. Irregular antibodies causing hemolytic disease of the newborn: a continuing problem. *Clin Obstet Gynecol* 1982;25(2):321.
- Welsh KJ, Bai Y, Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists. Pathology consultation on patients with a large Rh immune globulin dose requirement. *Am J Clin Pathol* 2016;145:744.
- Woelfer B, Schuchter K, Janisiw M, *et al.* Postdelivery levels of anti-D IgG prophylaxis in mothers depend on maternal body weight. *Transfusion* 2004;44:512.
- Wylie BJ, D'Alton ME. Fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2010;115(5):1039.
- Wyszynski DF, Carmen WJ, Cantor AB, *et al.* Pregnancy and birth outcomes among women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pregnancy* 2016;2016:8297407.
- Zimmerman R, Carpenter RJ Jr, Durig P, *et al.* Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunization: a prospective multicenter trial with intention-to-treat. *BJOG* 2002;109(7):746.
- Zipursky A, Bhutani VK. Impact of Rhesus disease on the global problem of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20(1):2.
- Zwiers C, Lindenburg IT, Klumper FJ, *et al.* Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(2):180.

CAPÍTULO 16

Terapia fetal

TERAPIA MÉDICA	315
TERAPIA QUIRÚRGICA	318

Los grados menores de hidramnios rara vez requieren un tratamiento activo. Por otro lado, cuando el abdomen está inmensamente distendido y la respiración se ve seriamente obstaculizada, se indica la interrupción del embarazo con urgencia. En tales casos, los síntomas pueden aliviarse con mucha rapidez perforando las membranas a través del cuello uterino, después de lo cual el líquido amniótico se drena y se producen dolores de parto.

—J. Whitridge Williams (1903)

El concepto de terapia fetal —incluso la amniocentesis— no fue considerado por Williams en su primera edición. Además de algunos procedimientos invasivos para ayudar al parto vaginal, no se menciona ningún otro tipo de tratamiento fetal como una remota posibilidad. De nuevo, avanzamos con mucha rapidez a esta 25a. edición, cuando las intervenciones desarrolladas durante las últimas tres décadas han alterado de manera drástica el curso de las anomalías y condiciones fetales seleccionadas. En este capítulo se revisan los trastornos fetales susceptibles de tratamiento, ya sea con tratamiento materno o procedimientos quirúrgicos. El manejo de la anemia fetal y la trombocitopenia se revisan en el capítulo 15, y el tratamiento de algunas infecciones fetales se analiza en los capítulos 64 y 65.

TERAPIA MÉDICA

La farmacoterapia fetal emplea medicamentos administrados a la madre y luego se los transporta por vía transplacentaria al feto.

Como se describe aquí, se pueden usar para tratar una serie de condiciones graves.

■ Arritmias

Las alteraciones del ritmo cardíaco fetal se pueden clasificar en general como *taquiarritmias*, frecuencias cardíacas >180 latidos por minuto (bpm); *bradiarritmia*, frecuencia cardíaca <110 bpm, y *ectopia*, contracciones auriculares típicamente prematuras. Si algunas de estas alteraciones son identificadas, la ecografía en modo M fetal se realiza para medir las frecuencias auricular y ventricular y para aclarar la relación entre los latidos auriculares y ventriculares, y así diagnosticar el tipo de alteración del ritmo.

Contracciones auriculares prematuras

Estas son las arritmias más comunes y se identifican en 1 a 2% de los embarazos (Hahurij, 2011; Strasburger, 2010). Típicamente un hallazgo benigno, las contracciones auriculares prematuras representan la inmadurez del sistema de conducción cardíaca, y por lo regular se resuelven más tarde en la gestación o en el periodo neonatal. Si se presenta la contracción auricular prematura, suena como un latido extra cuando se ausculta con Doppler portátil o un fetoscopio. Sin embargo, las contracciones auriculares prematuras se bloquean con más frecuencia y suenan como latidos caídos.

En general, las contracciones auriculares prematuras no se asocian con anomalías cardíacas estructurales importantes, aunque a veces se producen con un aneurisma del tabique auricular. Como se muestra en la figura 10-34 (p. 205), la evaluación en modo M demuestra que el latido caído es una pausa compensatoria después de la contracción auricular prematura. Pueden ocurrir con tanta frecuencia como cualquier otro latido, conocido como *bloqueo auricular bigeminado*. Esto da como resultado una frecuencia ventricular fetal auscultada de tan sólo 60 a 80 bpm. A diferencia de otras causas de bradicardia, el bloqueo auricular bigeminado es benigno y no requiere tratamiento (Strasburger, 2010).

Alrededor de 2% de los fetos con contracciones auriculares prematuras, más tarde se descubre que tienen una *taquicardia supraventricular* (Copel, 2000; Srinivasan, 2008). Dada la importancia por identificar y tratar las taquiarritmias supraventriculares, un feto con contracciones auriculares prematuras a menudo se monitoriza con una evaluación de la frecuencia cardíaca cada 1 a 2 semanas hasta que se resuelve la ectopia. Esto no requiere ecografía ni ecocardiografía fetal, ya que la frecuencia y el ritmo se pueden determinar fácilmente con Doppler portátil.

Taquiarritmias

Las dos taquiarritmias más comunes son la *taquicardia supraventricular* (SVT, *supraventricular tachycardia*) y el *aleteo auricular*. La SVT se caracteriza por un aumento abrupto de la frecuencia cardíaca fetal de 180 a 300 bpm con concordancia auriculoventricular de 1:1. El rango típico es de 200 a 240 bpm. La SVT puede desarrollarse secundaria a un foco ectópico o a una vía auriculoventricular accesoria que conduce a una taquicardia reentrante. El aleteo auricular se caracteriza por una frecuencia auricular mucho más alta, por lo general de 300 a 500 bpm, con diversos grados de bloqueo auriculoventricular. Como resultado, la frecuencia ventricular en un feto con aleteo auricular puede variar desde debajo de lo normal hasta casi 250 bpm (figura 16-1). Por el contrario, la *taquicardia sinusal* fetal por lo general se presenta con un aumento gradual de la frecuencia cardíaca a una tasa que es sólo ligeramente superior a lo normal. Con esto, las causas con facilidad discernibles pueden ser fiebre materna o hipertiroidismo, o en raras ocasiones, anemia fetal o infección.

Si se identifica una taquiarritmia fetal, es importante determinar si se mantiene *sostenida* como presente durante al menos 50% del tiempo. Puede ser necesario controlar la frecuencia cardíaca fetal durante 12 a 24 horas después de la detección inicial, y luego volver a evaluar con periodicidad (Srinivasan, 2008). Las taquiarritmias no sostenidas o intermitentes por lo general no requieren tratamiento, siempre que la vigilancia fetal sea tranquilizadora.

La taquiarritmia fetal sostenida con frecuencias ventriculares superiores a 200 bpm impide el llenado ventricular hasta el punto de que el riesgo de hidropesía es significativo. Con el aleteo auricular, la falta de contracciones auriculoventriculares coordinadas puede agravar aún más este riesgo. La administración materna de agentes antiarrítmicos que cruzan la placenta puede convertir el ritmo en normal o disminuir la frecuencia cardíaca de referencia para prevenir la insuficiencia cardíaca. La terapia puede requerir dosis en el extremo superior del rango terapéutico adulto. Por tanto, se obtiene un electrocardiograma materno antes y durante la terapia.

Los medicamentos antiarrítmicos más comúnmente utilizados incluyen la digoxina, el sotalol (Betapace), la flecainida (Tambocor) y la procainamida (Pronestyl). Su selección depende del tipo de taquiarritmia, así como de la familiaridad del proveedor y la experiencia con el medicamento. Tradicionalmente, la digoxina ha sido el tratamiento inicial preferido, aunque puede transferirse mal al feto después de que se desarrolla la hidropesía. Muchos centros ahora usan la flecainida o el sotalol como terapia de primera línea (Jaeggi, 2011; Shah, 2012). En muchos casos, se necesitan agentes adicionales, en particular si se ha desarrollado hidropesía. La SVT por lo general es más probable que el aleteo auricular

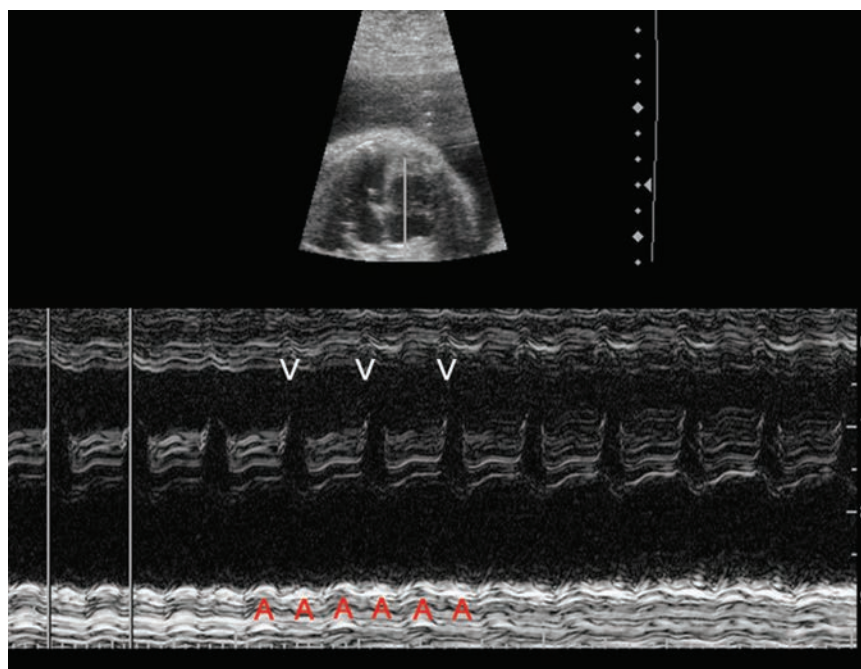


FIGURA 16-1 Aleteo auricular. En esta imagen en modo M a las 28 semanas de gestación, los calibradores marcan la frecuencia ventricular, que es de casi 225 bpm. Hay dos latidos auriculares (A) para cada latido ventricular (V), de modo que la frecuencia auricular es de aproximadamente 450 bpm con bloqueo auriculoventricular 2:1.

para convertirse a un ritmo normal. Sin embargo, con cualquiera de las arritmias, la tasa de supervivencia neonatal en general excede 90% (Ekman-Joelsson, 2015; Jaeggi, 2011; Van der Heijden, 2013).

Bradiarritmia

La etiología más común de la bradicardia fetal pronunciada es el *bloqueo cardíaco congénito*. Cerca del 50% de los casos ocurre en el contexto de una anomalía cardíaca estructural que involucra el sistema de conducción. Éstos incluyen *heterotaxia*, en particular *isometría auricular derecha*, *defecto del cojín endocárdico*; y menos común una *transposición corregida de los grandes vasos* (Srinivasan, 2008). El pronóstico del bloqueo cardíaco secundario a una anomalía cardíaca estructural es demasiado pobre y las tasas de pérdida fetal superan el 80% (Glatz, 2008; Strasburger, 2010).

En un corazón estructuralmente normal, 85% de los casos de bloqueo auriculoventricular se desarrollan secundarios al paso transplacentario de anticuerpos maternos anti-SSA/Ro o anti-SSB/La (Buyon, 2009). Muchas de estas mujeres tienen, o con posterioridad desarrollan, lupus eritematoso sistémico u otra enfermedad del tejido conectivo (capítulo 59, p. 1142). El riesgo de bloqueo cardíaco de tercer grado con estos anticuerpos es pequeño, sólo alrededor del 2%. Pero, el riesgo puede llegar al 20% si un bebé anterior se ha visto afectado. El bloqueo cardíaco congénito inmune mediado confiere una tasa de mortalidad de 20 a 30%, requiere ritmo permanente en dos tercios de los niños supervivientes, y también presenta un riesgo de miocardiopatía (Buyon, 2009). Si se asocia con derrames, bradiarritmias o fibroelastosis endocárdica, el estado neonatal puede empeorar de manera progresiva después del nacimiento (Cuneo, 2007).

Los esfuerzos iniciales de investigación se centraron en el tratamiento con corticosteroides maternos para revertir potencial-

mente el bloqueo cardiaco del feto o prevenirlo. Friedman y colegas (2008, 2009) realizaron un ensayo prospectivo multicéntrico de embarazos con anticuerpos anti-SSA/Ro, el estudio PR Intervalo y Dexametasona (PRIDE, *PR Interval and Dexamethasone*). Se realizó vigilancia ecográfica semanal, y el bloqueo cardiaco se trató con 4 mg diarios de la dexametasona materna. Desafortunadamente, la progresión del bloqueo de segundo a tercer grado no se previno con el tratamiento con la dexametasona materna, y el bloqueo auriculoventricular de tercer grado fue *irreversible*. En casos raros, hubo un beneficio potencial en revertir el bloqueo auriculoventricular de primer grado. Sin embargo, el bloqueo de primer grado por lo regular no progresó incluso sin tratamiento. En una revisión posterior de 156 embarazos con bloqueo cardiaco fetal de segundo o tercer grado aislado, el tratamiento con la dexametasona tampoco afectó la progresión de la enfermedad, la necesidad de marcapasos en el periodo neonatal ni las tasas de supervivencia general (Izmirly, 2016). Por tanto, el uso de la dexametasona no se puede recomendar para esta indicación.

Los esfuerzos más recientes se han centrado en la terapia potencial con la hidroxiclороquina (Plaquenil), uno de los pilares del tratamiento para el lupus eritematoso sistémico (capítulo 59, p. 1142). En una revisión multicéntrica de más de 250 embarazos, en pacientes cuyos embarazos previos se complicaron con lupus neonatal, la recurrencia del bloqueo cardiaco congénito fue significativamente menor si la mujer hubiese sido tratada con la hidroxiclороquina durante el embarazo (Izmirly, 2012). La investigación en esta área está en proceso.

La terbutalina materna también se ha administrado para aumentar la frecuencia cardiaca fetal en los casos con bradicardia sostenida de cualquier causa en la cual esta frecuencia sea inferior a 55 bpm. Se ha informado la reversión de hidropesía con esta terapia (Cuneo, 2007, 2010).

■ Hiperplasia suprarrenal congénita

Varias deficiencias enzimáticas autosómicas recesivas provocan la alteración de la síntesis fetal de cortisol a partir del colesterol por parte de la corteza suprarrenal. Esto resulta en hiperplasia suprarrenal congénita (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*). La CAH es la etiología más común del exceso de andrógenos en mujeres con trastornos del desarrollo sexual 46,XX, anteriormente pseudohermafroditismo femenino (capítulo 3, p. 41). La falta de cortisol estimula la secreción de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH *adrenocorticotrophic hormone*) por la hipófisis anterior, y la sobreproducción de androstenediona y testosterona resultante conduce a la virilización de los fetos femeninos. Las secuelas pueden incluir la formación de pliegues labioescrotales, la persistencia de un seno urogenital o incluso la creación de una uretra peneana y un saco escrotal.

Más del 90% de los casos de CAH son causados por la deficiencia de 21-hidroxilasa, que se encuentra en formas clásicas y no clásicas. La incidencia de CAH clásica se aproxima a 1:15 000 nacimientos en general y es más alta en poblaciones seleccionadas. Por ejemplo, se ha informado en alrededor de 1:300 esquimales Yupik (Nimkarn, 2010). Entre aquellos con CAH clásica, 75% están en riesgo de *crisis suprarrenales que pierden sales* y requieren un tratamiento posnatal con mineralocorticoides y glucocorticoides para prevenir la hiponatremia, la deshidratación, la hipotensión y el colapso cardiovascular. El restante 25% con CAH clásica tiene el *tipo de virilización simple* y también requiere suplementos de glucocorticoides. Como se discutió en el capítulo 32 (p. 614), todos los estados exigen la detección de CAH en recién nacidos.

La eficacia del tratamiento con la dexametasona materna para suprimir la sobreproducción de andrógenos fetales y obviar o mejorar la virilización de los fetos femeninos se ha reconocido por

más de 30 años (David, 1984; New, 2012). La terapia prenatal con corticosteroides se considera exitosa en 80 a 85% de los casos (Miller, 2013; Speiser, 2010). La alternativa es considerar la genitoplastia posnatal, un procedimiento quirúrgico complejo y algo controvertido (Braga, 2009).

El régimen preventivo típico es la dexametasona oral administrada a la madre con una dosis de 20 µg/kg/día —hasta 1.5 mg por día, dividida en tres dosis. El periodo crítico para el desarrollo de los genitales externos es de 7 a 12 semanas de gestación, y el tratamiento para evitar la virilización debe iniciarse antes de las 9 semanas —antes de que se sepa si el feto está en riesgo. Debido a que ésta es una condición autosómica recesiva, las pacientes afectadas constituyen sólo 1 de cada 8 concepciones en riesgo.

Por lo general, los padres portadores se identifican después del nacimiento de un niño afectado. Las pruebas genéticas moleculares están clínicamente disponibles, utilizando en su inicio el análisis de secuencia del gen *CYP21A2*, que codifica la enzima 21-hidroxilasa (Nimkarn, 2016). Si esto no es informativo, se realiza un análisis de eliminación/duplicación dirigido a un gen, y se pueden considerar pruebas adicionales, como la secuenciación completa del exoma (capítulo 13, p. 272).

Un objetivo del diagnóstico prenatal es limitar la exposición a la dexametasona en los hombres y en las mujeres no afectadas. El diagnóstico prenatal con pruebas genéticas moleculares se puede realizar en vellosidades coriónicas —entre 10 y 12 semanas de gestación— o en amniocitos después de 15 semanas. La prueba de DNA libre de células del suero materno tiene el potencial de reemplazar las pruebas invasivas como el muestreo de vellosidades coriónicas y la amniocentesis para CAH (capítulo 13, p. 273). La determinación del sexo del feto utilizando DNA fetal libre de células tiene al menos un 95% de sensibilidad cuando se realiza a las 7 semanas o más de gestación (Devaney, 2011). En el contexto de la investigación, las pruebas de DNA libre de células que utilizan sondas de hibridación que flanquean el gen *CYP21A2* pueden ser efectivas a las 5^{6/7} semanas de gestación (New, 2014).

El tratamiento materno con la dexametasona se ha convertido en un tema de gran controversia. La Sociedad Endocrina recomienda que el tratamiento se administre sólo en el contexto de los protocolos de investigación (Miller, 2013; Speiser, 2010). Cabe señalar que si la terapia se inicia poco antes de las 9 semanas, la dosis de la dexametasona utilizada no se considera que tenga un potencial teratogénico significativo porque la organogénesis de los órganos principales ya se ha producido (McCullough, 2010). Las preocupaciones actuales, sin embargo, se centran en los efectos potenciales del exceso de andrógenos *endógenos* o de la dexametasona *exógena* en el cerebro en desarrollo. Aunque la dexametasona materna se ha utilizado durante muchos años para prevenir la virilización de fetos femeninos con CAH, los datos de seguridad a largo plazo son relativamente limitados.

■ Malformación adenomatoidea quística congénita

De manera ecográfica, esta malformación es una masa pulmonar bien circunscrita que puede parecer sólida y ecogénica o tener uno o múltiples quistes de variable tamaño (figura 10-24, p. 199). Las lesiones con quistes de ≥5 mm se denominan macroquísticas, mientras que las microquísticas los tienen más pequeños o parecen sólidas (Adzick, 1985). También conocida como malformación pulmonar congénita de las vías respiratorias (CPAM, *congenital pulmonary airway malformation*), representa un sobrecrecimiento hamartomatoso de bronquiolos terminales. La terapia para la malformación adenomatoidea quística congénita macroquística (CCAM, *macrocytic congenital cystic adenomatoid malformation*) se discute más adelante (p. 324).

En ocasiones, una CCAM microquística puede demostrar un crecimiento rápido, por lo general entre las 18 y 26 semanas de gestación. La masa puede llegar a ser tan grande que cause un desplazamiento del mediastino, lo que puede comprometer el gasto cardíaco y el retorno venoso, dando como resultado hidropesía (Cavoretto, 2008). Se ha utilizado una relación CCAM-volumen (CVR, *CCAM-volume ratio*) para cuantificar el tamaño y el riesgo de hidropesía en estos casos graves (Crombleholme, 2002). Esta relación es una estimación del volumen de CCAM ($\text{longitud} \times \text{ancho} \times \text{alto} \times 0.52$) dividido por la circunferencia de la cabeza. En una serie de 40 embarazos con CCAM microquística, la CVR media fue de 0.5 a las 20 semanas de gestación, alcanzando un máximo de 1.0 a las 26 semanas, seguido de una pronunciada disminución antes del parto (Macardle, 2016). Un tercio de los fetos no tuvo aumento en el tamaño de la masa. En ausencia de un quiste dominante, una CVR superior a 1.6 se asocia con un riesgo de hidropesía hasta del 60%. Sin embargo, el crecimiento de CCAM que resulta en hidropesía se desarrolla en menos del 2% de los casos si la CVR inicial está por debajo de 1.6 (Ehrenberg-Buchner, 2013; Peranteau, 2016). Es importante destacar que una CVR en el rango de 1.6 indica que la masa de manera esencial llena el tórax, por lo que no es inesperado que se desarrolle ascitis o hidropesía.

Si la CVR excede 1.6 o si se desarrollan signos de hidropesía, se ha usado tratamiento con corticosteroides para mejorar el resultado. Los regímenes incluyen la dexametasona —6.25 mg cada 12 horas para cuatro dosis, o la betametasona— 12.5 mg por vía intramuscular cada 24 horas para dos dosis. Después de un solo ciclo de corticosteroides, la hidropesía se resolvió en aproximadamente 80% de los casos, y 90% de los fetos tratados sobrevivieron (Loh, 2012; Peranteau, 2016). Recientemente, se han recomendado múltiples ciclos de esteroides —por lo general dos— para fetos con grandes lesiones CCAM y con hidropesía o ascitis persistentes o que empeoran a pesar del tratamiento único (Derderian, 2015; Peranteau, 2016).

■ Enfermedad de la tiroides

La identificación de la enfermedad tiroidea del feto es rara y por lo general se debe a la detección ecográfica de un bocio fetal. Si se encuentra un bocio, la determinación del hiper o hipotiroidismo fetal es esencial, y los niveles de la hormona tiroidea pueden medirse en líquido amniótico o sangre fetal. De manera tradicional, el muestreo de sangre fetal, descrito en el capítulo 14 (p. 294), es preferible a la amniocentesis para el tratamiento guía, aunque los datos son limitados (Abuhamad, 1995; Ribault, 2009). Las metas de la terapia son la corrección de la anomalía fisiológica y el tamaño del bocio disminuido. Este puede comprimir la tráquea y el esófago en tal grado que puede desarrollarse hidramnios severo o

compromiso de la vía aérea neonatal. La hiperextensión del cuello fetal por un bocio puede crear distocia del parto.

Tirotoxicosis fetal

La tirotoxicosis fetal no tratada puede presentarse con bocio, taquicardia, restricción del crecimiento, hidramnios, aceleración de la maduración ósea e incluso insuficiencia cardíaca e hidropesía (Huel, 2009; Peleg, 2002). La causa es por lo regular la enfermedad de Graves materna con paso transplacentario de inmunoglobulinas estimulante de la tiroides IgG. El muestreo de sangre fetal puede confirmar el diagnóstico (Duncombe, 2001; Heckel, 1997; Srisupundit, 2008). La tirotoxicosis fetal confirmada es seguida por el tratamiento antitiroideo materno. Durante esto, si la madre desarrolla hipotiroidismo, se le administra la levotiroxina suplementaria (Hui, 2011).

Hipotiroidismo fetal

En una paciente que recibe medicamentos para la enfermedad de Graves, el paso transplacentario del metimazol o el propiltiouracilo puede causar *hipotiroidismo fetal* (Bliddal, 2011a). Otras posibles causas de hipotiroidismo fetal que producen bocio incluyen el paso transplacentario de anticuerpos de la peroxidasa tiroidea, la dishormonogénesis tiroidea del feto y el consumo excesivo materno de suplementos de yodo (Agrawal, 2002; Overcash, 2016).

El bocio hipotiroideo puede conducir a hidramnios, hiperextensión del cuello y retraso en la maduración ósea. Si la madre está recibiendo medicación antitiroidea, por lo general se recomienda la interrupción, junto con la inyección intraamniótica de la levotiroxina. Numerosos informes de casos describen el tratamiento intraamniótico con la levotiroxina. Sin embargo, no se han establecido dosis y frecuencia óptimas, y las dosis informadas varían de 50 a 800 µg cada 1 a 4 semanas (Abuhamad, 1995; Bliddal, 2011b; Ribault, 2009).

TERAPIA QUIRÚRGICA

También llamada *cirugía materno-fetal*, este procedimiento se ofrece para anomalías congénitas seleccionadas en las que la probabilidad de deterioro fetal es tan grande que demorar el tratamiento hasta después del parto podría poner en riesgo la vida fetal o una morbilidad posnatal mayor de manera sustancial. La cirugía fetal abierta es una intervención altamente especializada que se realiza en relativamente pocos centros en Estados Unidos y sólo por unas pocas condiciones fetales. Los criterios para considerar la cirugía fetal se enumeran en el **cuadro 16-1**. En muchos casos, los datos sobre la seguridad y eficacia de estos procedimientos son limitados.

CUADRO 16-1 Principios rectores para los procedimientos quirúrgicos fetales

Un diagnóstico prenatal preciso se dispone para el defecto, con estadificación si corresponde
El defecto aparece aislado, sin evidencia de otra anomalía o síndrome genético subyacente que empeoraría de manera significativa la supervivencia o la calidad de vida
El defecto da lugar a una alta probabilidad de muerte o destrucción irreversible de órganos, y la terapia posnatal es inadecuada
El procedimiento es técnicamente factible y un equipo multidisciplinario está de acuerdo con el plan de tratamiento
Los riesgos maternos del procedimiento están bien documentados y se consideran aceptables
Hay un asesoramiento parental integral
Se recomienda que haya un modelo animal para el defecto y procedimiento

Datos de Deprest, 2010; Harrison, 1982; Vrecenak, 2013; Walsh, 2011.

CUADRO 16-2 Anomalías fetales seleccionadas susceptibles a la cirugía fetal**Cirugía abierta del feto**

Mielomeningocele
 Malformación adenomatoidea quística congénita (CCAM)
 Secuestro pulmonar extralobar
 Teratoma sacrococcígeo

Cirugía fetoscópica

Transfusión feto-feto: láser de anastomosis placentaria
 Hernia diafrágica: oclusión traqueal endoscópica fetal (FETO, *fetal endoscopic tracheal occlusion*)
 Válvulas uretrales posteriores: láser cistoscópico
 Obstrucción congénita de las vías respiratorias superiores: láser de las cuerdas vocales
 Liberación de la banda amniótica

Procedimientos percutáneos

Terapia de derivación
 Válvulas uretrales posteriores/obstrucción de la salida de la vejiga
 Derrame pleural: quilotórax o secuestro
 Quiste dominante en CCAM
 Ablación por radiofrecuencia
 Secuencia de perfusión arterial de inversa doble (TRAP, *twin-reversed arterial perfusion*)
 Gemelos monocoriónicos con anomalía grave en un gemelo
 Corioangioma
 Procedimientos de catéteres intracardíacos fetales
 Valvuloplastia aórtica o pulmonar para estenosis
 Septostomía auricular para corazón izquierdo hipoplásico con tabique auricular restrictivo

Procedimientos del tratamiento intraparto ex utero (EXIT)

Hernia diafrágica congénita después del FETO
 Secuencia congénita de obstrucción de las vías respiratorias superiores (CHAOS, *congenital high airway obstruction sequence*)
 Micrognatia grave
 Tumores que afectan el cuello o las vías respiratorias
 EXIT a resección: resección de la masa torácica o mediastinal fetal
 EXIT a oxigenación de la membrana extracorporal (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*): hernia diafrágica congénita

La Agencia para la Investigación y Calidad de la Atención Médica enfatiza que cuando se considera la cirugía fetal, la preocupación primordial debe ser la seguridad materna y fetal. El logro de los objetivos fetales del procedimiento es secundario (Walsh, 2011).

Algunas anomalías susceptibles de tratamiento quirúrgico fetal, anteparto o intraparto, se muestran en el [cuadro 16-2](#). Aquí se proporciona una descripción general de estos procedimientos, sus indicaciones y complicaciones para ayudar con la evaluación inicial y el asesoramiento del paciente. También se encuentra contenido adicional en *Operative Obstetrics de Cunningham y Gilstrap*, 3a. edición.

■ Cirugía fetal abierta

Este procedimiento requiere una amplia atención preoperatoria y atención multidisciplinaria. La madre debe someterse a anestesia

endotraqueal general para suprimir tanto las contracciones uterinas como las respuestas fetales. Usando guía ecográfica intraoperatoria para evitar el borde placentario, una incisión de histerotomía transversa baja se realiza con un dispositivo de grapado que sella los bordes para la hemostasia. Para reemplazar las pérdidas de líquido amniótico, el líquido calentado se infunde de manera continua en el útero a través de un dispositivo de infusión rápida. El feto se manipula con mucha suavidad para permitir la monitorización de la oximetría de pulso y establecer el acceso venoso, en caso de que se necesiten de manera urgente fluidos o sangre. Entonces se realiza el procedimiento quirúrgico. Después de la finalización, la histerotomía se cierra y comienza la tocólisis. La tocólisis típicamente incluye sulfato de magnesio intravenoso durante 24 horas, la indometacina oral durante 48 horas y, en algunos centros, la nifedipina oral hasta el momento del parto (Wu, 2009). Los antibióticos profilácticos también se administran y por lo general se continúan durante 24 horas después del procedimiento. La cesárea es necesaria más adelante en la gestación y para todos los partos futuros.

Riesgos

Las morbilidades asociadas con la cirugía fetal están bien caracterizadas. En una revisión de 87 procedimientos abiertos, Golombeck y colegas. (2006) informaron las siguientes morbilidades: edema pulmonar –28%, desprendimiento de placenta –9%, transfusión de sangre –13%, ruptura prematura de membranas –52% y parto prematuro –33%. Wilson y asociados (2010) revisaron los resultados posteriores del embarazo después de la cirugía fetal abierta e informaron que 14% de las pacientes experimentaron rotura uterina y 14% tuvieron dehiscencia uterina. Las morbilidades identificadas en el reciente *Estudio de Manejo del Mielomeningocele* (MOMS, *Management of Myelomeningocele Study*) se muestran en el [cuadro 16-3](#) (Adzick, 2011). Otros riesgos potenciales incluyen la sepsis materna y la muerte fetal durante o después del procedimiento, en especial si hay hidropesía.

Cirugía de mielomeningocele

Incluso con la reparación posnatal, los niños con mielomeningocele por lo general tienen diversos grados de parálisis, disfunción de la vejiga y el intestino, retrasos en el desarrollo y disfunción del tronco encefálico por la malformación de Arnold-Chiari II (capítulo 10, p. 193). Se postula que el daño es consecuencia de la neuralización embrionaria anormal y de la exposición continuada de elementos neurales al fluido amniótico (Adzick, 2010; Meuli, 1995, 1997). El mielomeningocele fetal cumple con los criterios enumerados en el cuadro 16-1 y es el primer defecto de nacimiento no letal para el que se ha ofrecido cirugía fetal ([figura 16-2](#)).

En informes preliminares, los recién nacidos después de la reparación del defecto anteparto tenían más probabilidades de revertir la malformación de Arnold-Chiari II y era menos probable que requirieran la colocación de la desviación ventriculoperitoneal (Bruner, 1999; Sutton, 1999). Estimulado por esto, se realizó el ensayo MOMS aleatorio y multicéntrico (Adzick, 2011). Los criterios para la participación en el ensayo incluyeron: 1) un feto único en 19.0 a 25.9 semanas de gestación; 2) un límite de mielomeningocele superior entre T1 y S1 confirmado por imágenes de resonancia magnética fetal (MR, *magnetic resonance*); 3) evidencia de hernia de romboencéfalo; y 4) un cariotipo normal y ninguna evidencia de una anomalía fetal no relacionada con el mielomeningocele. Se excluyeron las pacientes con riesgo de parto prematuro o desprendimiento de la placenta, aquellas con una contraindicación para la cirugía fetal y con índice de masa corporal >35 kg/m².

Los hallazgos de MOMS demostraron mejores resultados en la primera infancia en la cohorte de cirugía prenatal (véase cuadro

CUADRO 16-3 Beneficios y riesgos de la cirugía mielomeningocele fetal versus cirugía posparto			
	Cirugía fetal (n = 78)	Cirugía posnatal (n = 80)	Valor p
Beneficios (resultados primarios)			
Muerte o derivación perinatal a los 12 meses ^a	68%	98%	<0.001
Colocación de la derivación a los 12 meses	40%	82%	<0.001
Puntaje compuesto del desarrollo ^{a,b}	149 ± 58	123 ± 57	0.007
Hernia de rombencéfalo (cualquiera)	64%	96%	<0.001
Torción del tronco encefálico (cualquiera)	20%	48%	<0.001
Deambulación independiente (30 meses)	42%	21%	0.01
Riesgos			
Edema pulmonar materno	6%	0	0.03
Desprendimiento placentario	6%	0	0.03
Transfusión materna en el momento del parto	9%	1%	0.03
Oligohidramnios	21%	4%	0.001
Edad gestacional en el momento del parto	34 ± 3	37 ± 1	<0.001
Partos prematuros			
<37 semanas	79%	15%	<0.001
<35 semanas	46%	5%	
<30 semanas	13%	0	

^a Cada resultado primario tuvo dos componentes. Los componentes de muerte perinatal de los resultados primarios, así como el índice de desarrollo mental de Bayley a los 30 meses, no difirieron entre las dos cohortes de estudio.

^b Puntaje derivado del índice de desarrollo mental de Bayley y la diferencia entre el nivel funcional y el nivel anatómico de la lesión (30 meses).

Datos de Adzick, 2011.

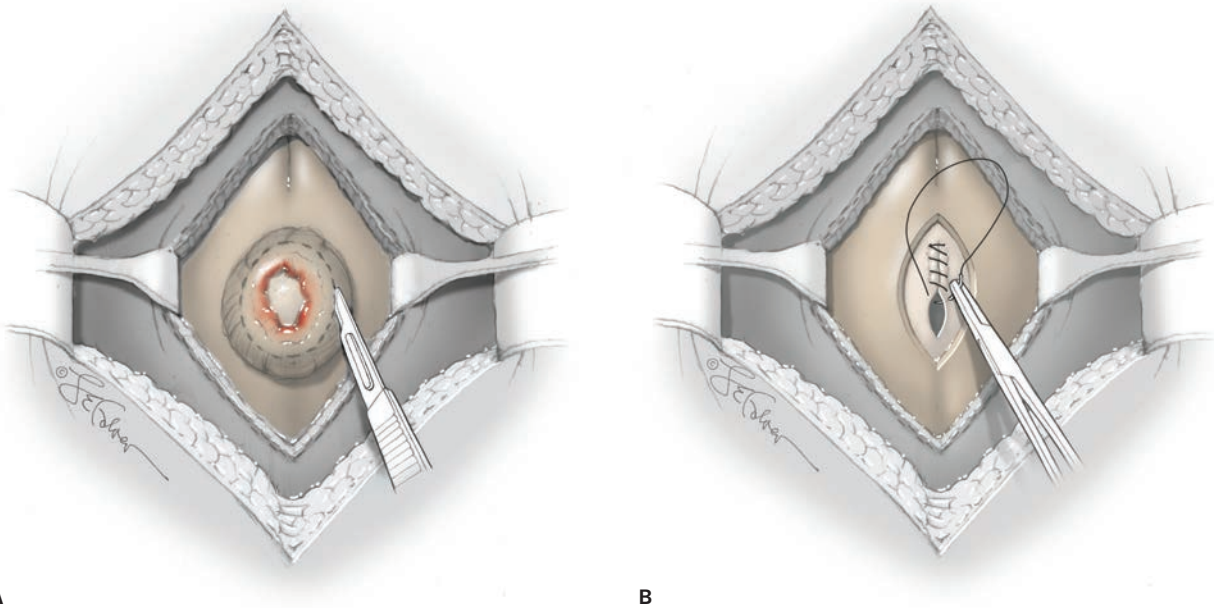


FIGURA 16-2 Cirugía de mielomeningocele fetal. **A.** Con los bordes de las incisiones tanto de la laparotomía como de la histerotomía retraída, se realiza una incisión en la piel alrededor del defecto. Luego, la placoda neuronal se disecciona de manera brusca desde la membrana aracnoidea. **B.** La membrana dural se refleja en la línea media para cubrir la placoda neuronal y se reaproxima utilizando sutura. En algunos casos, se necesita un parche (no se muestra). La incisión fetal de la piel se sutura con posterioridad. Por último, la histerotomía y la laparotomía se cierran. (Reproducida con permiso de Shamshirsaz AA, Ramin, SM, Belfort MA, *et al.* Fetal therapy. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* *Cunningham y Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

16-3). Los niños que se habían sometido a cirugía prenatal tenían el doble de probabilidades de caminar de forma independiente a los 30 meses. Tenían significativamente menos hernia de cerebro posterior y sólo la mitad tenían probabilidades de someterse a una derivación ventriculoperitoneal antes de la edad de 1 año. Un resultado primario fue un puntaje compuesto derivado del índice de desarrollo mental de Bayley y de la diferencia entre el nivel funcional y anatómico de la lesión a los 30 meses. Este resultado primario también fue significativamente mejor en el grupo de cirugía prenatal.

Sin embargo, cuando se asesora a las familias respectivas, los resultados se colocan en perspectiva. Por ejemplo, a pesar de las mejoras en la proporción con deambulación independiente, la mayoría de los niños que recibieron cirugía fetal no pudieron caminar de forma independiente, y casi 30% no lograron caminar. La cirugía prenatal no confiere mejoras en las tasas de mortalidad fetal o neonatal ni en el puntaje del índice de desarrollo mental de Bayley a los 30 meses. Y, como se muestra en el cuadro 16-3, la cirugía se asoció con un riesgo pequeño pero significativo de desprendimiento de la placenta y edema pulmonar materno. Por otra parte, casi la mitad nacieron antes de las 34 semanas, lo que aumentó de manera significativa el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (Adzick, 2011). Los datos de vigilancia a largo plazo se han obtenido recientemente sólo de los niños sometidos a reparación de mielomeningocele fetal antes del ensayo MOMS. En un intermedio de seguimiento de 10 años, estos niños tienen tasas más altas de problemas de comportamiento y funcionamiento ejecutivo adverso en comparación con las normas de la población (Danzon, 2016).

Desde la publicación de los hallazgos de MOMS, las tasas de cirugía de mielomeningocele fetal han aumentado. La expansión de los centros que ofrecen este procedimiento ha generado preocupación sobre la importancia de la capacitación y la experiencia continua, el cumplimiento de los criterios de investigación de MOMS y la necesidad de un registro para asegurar que los esfuerzos futuros tengan índices de éxito similares (Cohen, 2014; Vreccnak, 2013).

Masas torácicas

En el pasado, si la hidropesía se desarrollaba en un feto con un gran sequestro pulmonar o malformación adenomatoidea quística sin un quiste dominante, la cirugía fetal abierta con lobectomía era el único tratamiento disponible que no fuera el parto prematuro. La mayoría de las masas torácicas son pequeñas y tienen un pronóstico benigno, y las masas más grandes por lo general se tratan con corticosteroides (p. 318). La cirugía fetal usualmente se reserva para los casos anteriores a las 32 semanas en que se desarrolla la hidropesía, y en aquellos seleccionados, la tasa de supervivencia después de la lobectomía abierta se aproxima a 60% (Vreccnak, 2013). El uso del procedimiento de tratamiento intraparto ex utero en la resolutivez de masas pulmonares fetales en el momento del parto se analiza más adelante en la página 327.

Teratoma sacrococcígeo

Este tumor de células germinales tiene una prevalencia de casi 1 por cada 28 000 nacimientos (Derikx, 2006; Swamy, 2008). De manera ecográfica, un teratoma sacrococcígeo (SCT, *sacrococcygeal teratoma*) es una masa sólida y/o quística que surge del sacro anterior (figura 16-3). La MR fetal puede ayudar a evaluar la extensión del componente interno del tumor. La masa puede crecer con mucha rapidez, usualmente extendiéndose hacia abajo y hacia el exterior (figura 10-18, p. 196). El hidramnios es común y la hidropesía se puede desarrollar a partir de una insuficiencia cardíaca de alto gasto, ya sea como consecuencia de la vascularización del tumor o secundaria a hemorragia dentro del tumor y la anemia re-

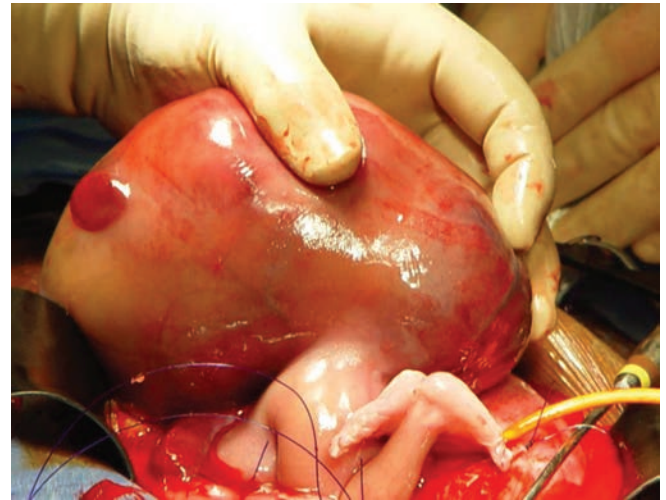


FIGURA 16-3 Cirugía fetal para la resección del teratoma sacrococcígeo. Después de la laparotomía e histerotomía, la porción caudal del feto se ha expuesto en el campo quirúrgico. El tumor es sostenido por la mano del cirujano. (Utilizada con permiso del Dr. Timothy M. Crombleholme.)

sultante. El *síndrome de espejo* —la preeclampsia materna que se desarrolla junto con la hidropesía fetal— puede ocurrir en este entorno (capítulo 15, p. 312).

La tasa de mortalidad perinatal para los casos de SCT diagnosticados prenatalmente se aproxima al 40% (Hedrick, 2004; Shue, 2013). Los factores de mal pronóstico incluyen un componente sólido que comprende más del 50% de la masa tumoral y una relación entre el volumen del tumor y el feto (volumen tumoral dividido por peso fetal estimado) superior a 12% antes de las 24 semanas de gestación (Akinkuotu, 2015). Las tasas de pérdida fetal se aproximan a 100% si se desarrolla hidropesía o placentomegalia (Vreccnak, 2013). El grupo del Hospital de Niños de Filadelfia recomienda considerar la cirugía fetal abierta para SCT sólo en casos en que el tumor es completamente externo (tipo I) y en el que se ha desarrollado un gasto cardíaco alto con hidropesía temprana en el segundo trimestre (Vreccnak, 2013). Para la escisión, se realiza una histerotomía y se extirpa el componente externo. El cóccix y cualquier tumor profundo se dejan en su lugar para la eliminación posnatal. Debido a que la citoreducción tumoral interrumpe el robo vascular patológico, se puede restaurar la fisiología fetal normal.

■ Cirugía fetoscópica

Al igual que con las cirugías fetales abiertas, estos procedimientos se realizan en centros altamente especializados, y algunos se consideran de investigación. Para lograrlo, se utilizan endoscopios de fibra óptica de sólo 1 a 2 mm de diámetro para penetrar en la pared abdominal materna, la pared uterina y las membranas. Los instrumentos como los láseres se ajustan a través de cánulas de 3 a 5 mm que rodean al endoscopio. Las morbilidades son por lo general más bajas que con la cirugía fetal abierta, pero aún pueden ser formidables, en especial si se requiere laparotomía materna para el acceso (Golombeck, 2006). Los ejemplos de algunas afecciones tratadas con fetoscopia se enumeran en el cuadro 16-2.

Síndrome de transfusión feto-fetal

Indicaciones y técnicas. Como se discute en el capítulo 45 (p. 879), la ablación con láser fetoscópica de las anastomosis placentarias es el tratamiento preferido para el síndrome de transfusión feto-fetal

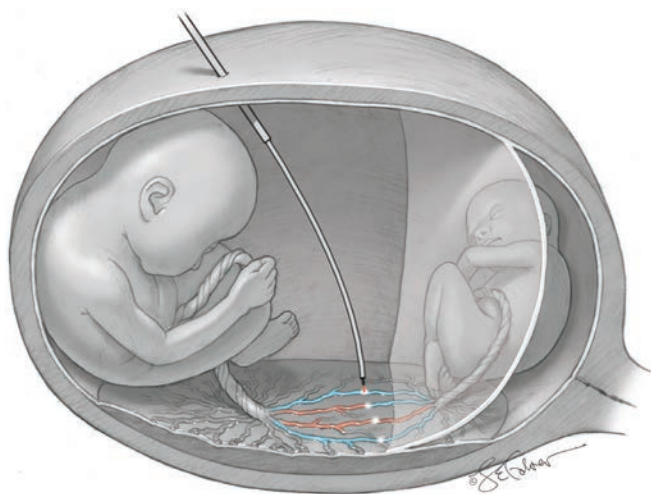


FIGURA 16-4 Fotocoagulación selectiva con láser para el síndrome de transfusión feto-fetal. El fetoscopio se inserta en el saco ganglionar receptor y se coloca sobre el ecuador vascular, que se encuentra entre los dos sitios de inserción del cordón placentario. Las anastomosis arteriovenosas a lo largo de la superficie de la placenta se fotocoagulan de manera individual utilizando el láser. (Reproducida con permiso de Shamshirsaz AA, Ramin, SM, Belfort MA, et al. Fetal therapy. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. *Cunningham y Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

severa (TTTS, *twin-twin transfusion syndrome*). Por lo general se realiza entre 16 y 26 semanas de gestación para embarazos gemelares monocoriónico-biamniótico con estadios II a IV de TTTS. Estas categorías del sistema de estadificación Quintero se describen en el capítulo 45 (p. 879) (Quintero, 1999, Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013).

Para el procedimiento, se usa un fetoscopio para ver el ecuador vascular que separa los cotiledones placentarios que alimentan a cada gemelo (**figura 16-4**). Las anastomosis arteriovenosas a

lo largo de la superficie placentaria del ecuador vascular se fotocoagulan utilizando un láser de diodo de 600 μm de diámetro o un láser de 400 μm de neodimio:itrio-aluminio-granate (Nd:YAG) (**figura 16-5**). El procedimiento es típicamente realizado bajo anestesia epidural o local. Al final, se realiza la amniorreducción para disminuir la bolsa más profunda del líquido amniótico a menos de 5 cm, y se inyectan antibióticos en la cavidad amniótica.

Con la *fotocoagulación láser selectiva*, el cruce de anastomosis entre los gemelos a lo largo del ecuador vascular se coagula de forma individual (Ville, 1995). Desafortunadamente, las anastomosis residuales permanecen en hasta un tercio de los casos y pueden llevar a la recurrencia de TTTS o al desarrollo de secuencia de policitemia de anemia gemelar (TAPS, *twin-anemia polycythemia sequence*). Esta última es una transfusión feto-fetal caracterizada por grandes diferencias en las concentraciones de hemoglobina entre un par de gemelos monocoriónicos. Para abordar estas complicaciones, se desarrolló la *técnica de Solomon*. Con esto, después de la fotocoagulación selectiva, el láser se usa para coagular todo el ecuador vascular, desde un extremo de la placenta hasta el otro (Slaghekke, 2014a). La técnica de Solomon reduce la proporción de embarazos con TTTS y TAPS recurrentes en múltiples ensayos. Además, los estudios de inyección de colorante placentario confirman una reducción significativa en el número de anastomosis residuales (Ruano, 2013; Slaghekke, 2014b).

Complicaciones. Las familias deben tener expectativas razonables de éxito de procedimiento y posibles complicaciones. Sin tratamiento, la tasa de mortalidad perinatal para el TTTS severo es del 70 al 100%. Después de la terapia con láser, la tasa de mortalidad perinatal anticipada se aproxima a 30 a 50%, con un riesgo de 5 a 20% de discapacidad neurológica a largo plazo (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013). La leucomalacia periventricular quística y la hemorragia interventricular grado III a IV se identifican neonatalmente en hasta 10% de los casos tratados con láser (Lopriore, 2006).

Las complicaciones relacionadas con los procedimientos incluyen ruptura prematura de membranas en hasta 25%, desprendimiento placentario en 8%, laceración vascular en 3%, síndrome de banda amniótica como resultado de laceración láser de las membranas en 3% y TAPS en 16% con fotocoagulación y 3% con la

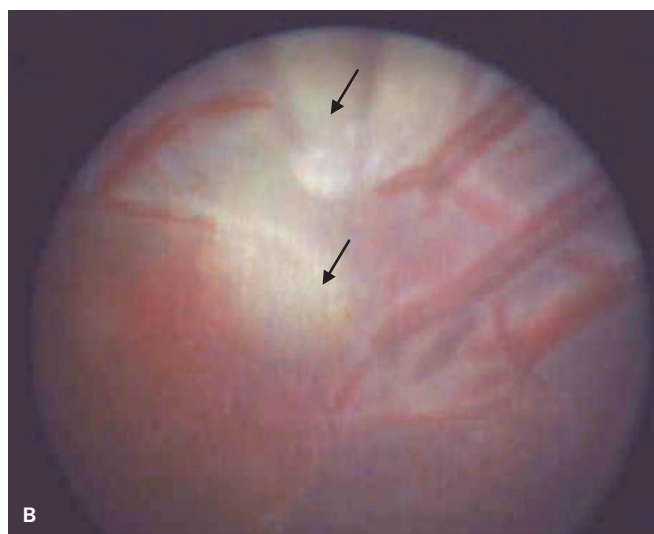
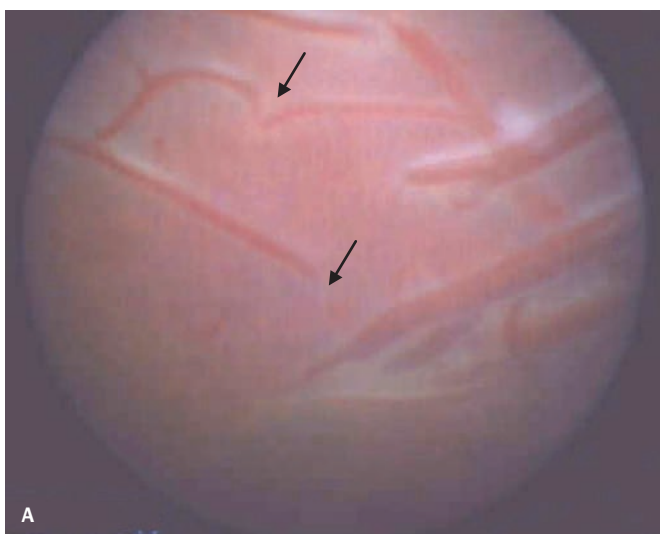


FIGURA 16-5 Fotografía fetoscópica de la fotocoagulación con láser para el síndrome de transfusión feto-fetal. **A.** Las anastomosis vasculares (flechas) se muestran antes de realizar la fotocoagulación. **B.** Los sitios de ablación aparecen como áreas blanquecinas de color amarillo-blanco (flechas). (Utilizado con permiso del Dr. Timothy M. Crombleholme.)

modificación de Solomon (Habli, 2009; Robyr, 2006; Slaghekke, 2014b). Finalmente, la mayoría de los embarazos con TTTS tratados con láser se les realiza el parto antes de las 34 semanas.

Hernia diafragmática congénita

La prevalencia de la hernia diafragmática congénita (CDH, *congenital diaphragmatic hernia*) es de casi 1 en 3 000 a 4 000 nacimientos, y la tasa de supervivencia general es del 50 a 60%. Las anomalías asociadas ocurren en el 40% de los casos y confieren una tasa de supervivencia considerablemente menor. Las principales causas de mortalidad entre aquellos con CDH aislada son la hipoplasia pulmonar y la hipertensión pulmonar. Y, el principal factor de riesgo es la hernia hepática, que complica al menos la mitad de los casos y se asocia con una reducción del 30% en la tasa de supervivencia (Mullassery, 2010; Oluyomi-Obi, 2017).

Debido a los riesgos maternos y fetales asociados con la intervención quirúrgica fetal, los esfuerzos se han centrado en identificar a los que tienen menos probabilidades de sobrevivir con la terapia posnatal sola. Los fetos con anomalías asociadas normalmente se excluyen, al igual que aquellos sin hernia hepática. La predicción se ve obstaculizada por las mejoras en la atención neonatal para los recién nacidos con CDH. Éstas incluyen hipercapnia permisiva, “ventilación suave” para evitar el barotrauma y cirugía tardía.

Relación pulmón-cabeza. Esta relación ecográfica se desarrolló para mejorar la predicción de la supervivencia en fetos con CDH aislada lateral diagnosticada antes de las 25 semanas de gestación (Metkus, 1996). La relación pulmón a cabeza (LHR, *lung-to-head ratio*) es una medición del área pulmonar derecha, tomada al nivel de la vista de cuatro cámaras del corazón, dividida por la circunferencia de la cabeza (figura 10-23, p. 198). Los investigadores encontraron que la tasa de supervivencia era del 100% si la LHR era >1.35 , y no había sobrevivientes si era <0.6 . Casi tres cuartas partes de los embarazos tenían valores entre 0.6 y 1.35, y la predicción fue difícil en este grupo grande porque la tasa de supervivencia general se aproximó a 60% (Metkus, 1996).

A partir de 2017, los ensayos en curso han seleccionado una LHR umbral de <1.0 o una LHR observada a esperada $<25\%$ para la inclusión del estudio. Una LHR observada se obtiene de manera ecográfica del feto afectado, mientras que la LHR esperada es un valor de referencia establecido de los fetos normales (Peralta, 2005). En un metaanálisis reciente, el índice de probabilidades para la supervivencia con una LHR <1.0 fue sólo de 0.14 (Oluyomi-Obi, 2017). De manera similar, con una LHR observada a esperada $<25\%$, las tasas de supervivencia variaron del 13 a 30%. Por el contrario, un LHR observada-esperada $>35\%$ se asoció con tasas de supervivencia que van del 65 a 88%.

Imagen de resonancia magnética. Ésta se ha utilizado para estimar el volumen total de tejido pulmonar, tanto ipsilateral como contralateral a la hernia diafragmática, que luego se puede comparar con una referencia de edad gestacional. Mayer y colaboradores (2011) realizaron un metaanálisis de 19 estudios con más de 600 embarazos en los que se evaluó la CDH aislada con imágenes de MR fetal. Los factores significativamente asociados con la supervivencia neonatal incluyeron el lado del defecto, el volumen pulmonar fetal total, el volumen pulmonar observado-esperado y la posición del hígado fetal.

La MR fetal también se ha utilizado para cuantificar el volumen de hígado herniado (figura 10-57, p. 219). Dos razones subyacen la lógica para evaluar el volumen del hígado. En primer lugar, la hernia hepática es quizás el mejor predictor de resultado en fetos con CDH aislada. Segundo, el volumen del hígado puede ser

un predictor más confiable porque los pulmones son intrínsecamente más compresibles que el hígado. De hecho, estos parámetros de MR —volúmenes pulmonares y grado de hernia hepática— se correlacionan bien con las tasas de supervivencia posnatal y pueden ser predictores más útiles que los parámetros ecográficos (Bebbington, 2014; Ruano, 2014; Worley, 2009).

Oclusión traqueal. Los primeros intentos de tratar la hernia diafragmática severa utilizaron cirugía fetal abierta para reposicionar el hígado en el abdomen, lo que lamentablemente torció la vena umbilical y condujo a la muerte fetal (Harrison, 1993). El conocimiento de que los pulmones normalmente producen líquido y que los fetos con obstrucción de la vía aérea superior desarrollan pulmones hiperplásicos formó la base para la oclusión traqueal. La idea era “taponar el pulmón hasta que crezca” (Hedrick, 1994). Los esfuerzos iniciales se centraron en ocluir la tráquea con un clip externo (Harrison, 1993). Luego, se colocó un balón de silicona separable dentro de la tráquea de manera endoscópica (figura 16-6).

La técnica de balón —denominada *oclusión traqueal endoscópica fetal* (FETO)— utiliza una vaina operativa de 3 mm y fetoscopios tan pequeños como de 1 mm (Deprest, 2011; Ruano, 2012). El procedimiento por lo general se realiza entre las semanas 27 y 30 de gestación, con el objetivo de extraer el balón alrededor de las 34 semanas, ya sea mediante un segundo procedimiento fetoscópico o mediante punción guiada por ultrasonido (Jiménez, 2017). Si estos no tienen éxito, el globo se extrae durante un procedimiento de tratamiento intraparto en el útero al momento del parto (p. 327).

En 2003, un ensayo aleatorio del procedimiento FETO en embarazos con CDH aislada, hernia hepática y LHR <1.4 no identifi-

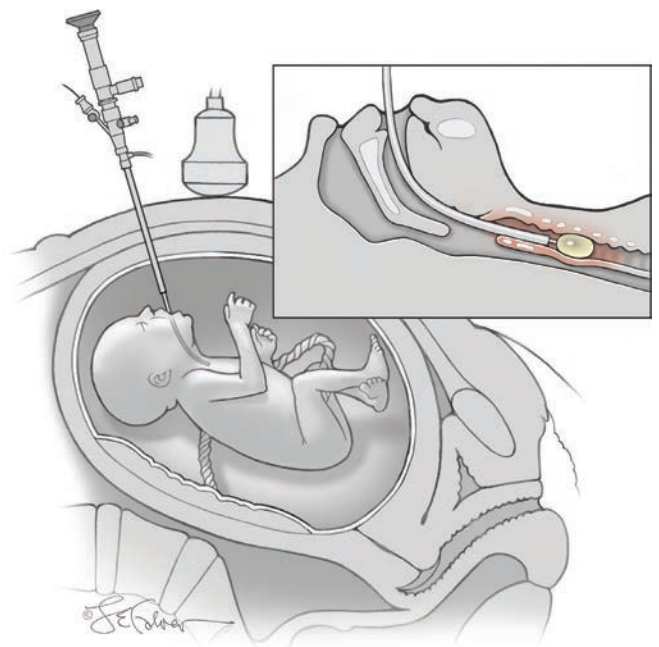


FIGURA 16-6 Oclusión traqueal fetoscópica (FETO). El endoscopio entra en la orofaringe fetal y avanza por la tráquea. Recuadro: el globo se infla para ocluir la tráquea y luego se retira el endoscopio. (Reproducida con permiso de Shamshirsaz AA, Ramin SM, Belfort MA, et al. Terapia fetal. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. *Cunningham y Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

có un beneficio de la terapia fetal (Harrison, 2003). Las tasas de supervivencia 90 días después del nacimiento fueron inesperadamente altas en ambos grupos y se aproximaron a 75%. Sin embargo, después de este estudio, el entusiasmo por la técnica continuó, en especial fuera de Estados Unidos. Utilizando un umbral de LHR menor de 1.0 además de la hernia hepática como requisitos previos para la inclusión, se informaron tasas de supervivencia posnatal significativamente más altas. Las tasas mejoraron desde <25% con terapia posnatal a casi 50% con FETO (Jani, 2009; Ruano, 2012). En un metaanálisis reciente de cinco ensayos que incluyeron 211 embarazos, los tratados con FETO tenían 13 veces más probabilidades de sobrevivir (Al-Maary, 2016). En el presente, FETO está disponible en Estados Unidos sólo en ensayos de investigación.

Reparación de mielomeningocele endoscópico

Después de la publicación de los hallazgos de MOMS, los esfuerzos de investigación se centraron en si la morbilidad materna asociada con la reparación abierta del mielomeningocele fetal podría mitigarse si el procedimiento se realizara de manera endoscópica. Araujo Junior y asociados (2016) realizaron una revisión sistemática que incluyó 456 casos abiertos y 84 cirugías endoscópicas. Los procedimientos endoscópicos por lo general se realizaron insertando instrumentos a través de la pared abdominal materna y luego a través de la pared uterina, con insuflación parcial de dióxido de carbono del útero. La tasa de dehiscencia o atenuación miometrial materna fue sólo del 1% después de la endoscopia en comparación con 26% después de los procedimientos abiertos. Sin embargo, la endoscopia se asoció con un aumento significativo de las tasas de partos prematuros antes de las 34 semanas —80 *versus* 45%, y de la mortalidad perinatal —14 *versus* 5%.

Belfort y colegas (2017) describieron recientemente sus resultados en 22 embarazos con mielomeningocele fetal utilizando una

técnica en la que se abrió el abdomen materno, se exteriorizó el útero y luego se realizó el procedimiento de manera endoscópica utilizando insuflación de dióxido de carbono calentada. En contraste con los informes endoscópicos anteriores, la mayoría de los embarazos tratados fueron a término, sin pérdidas perinatales. Además, la proporción de lactantes que requieren tratamiento con hidrocefalia antes del primer año de vida —casi 40%— fue similar a la cirugía fetal abierta en el ensayo MOMS (Adzick, 2011; Belfort, 2017). Los esfuerzos de investigación en esta área sin duda continuarán.

■ Procedimientos percutáneos

La guía ecográfica se puede utilizar para permitir la terapia con derivación, aguja de ablación por radiofrecuencia o catéter de angioplastia. Con estos procedimientos, los instrumentos deseados cruzan la pared abdominal, la pared uterina y las membranas de la madre para llegar a la cavidad amniótica y al feto. Los riesgos incluyen infección materna, trabajo de parto prematuro o ruptura prematura de membranas, y daño o pérdida fetal.

Derivación torácica

Se puede usar una derivación colocada desde la cavidad pleural fetal hasta la cavidad amniótica para drenar el líquido pleural (figura 16-7). Un derrame grande puede causar un cambio significativo del mediastino, lo que produce hipoplasia pulmonar o insuficiencia cardíaca e hidropesía. La etiología más común de un derrame primario es el *quilotórax* —causado por una obstrucción linfática. Los derrames pleurales también pueden formarse como consecuencia de una infección viral congénita o aneuploidía, o pueden estar asociados con una malformación como *secuestro pulmonar*. Yinon y asociados (2010) informaron aneuploidía en casi 5% y anomalías asociadas en 10% de los casos.

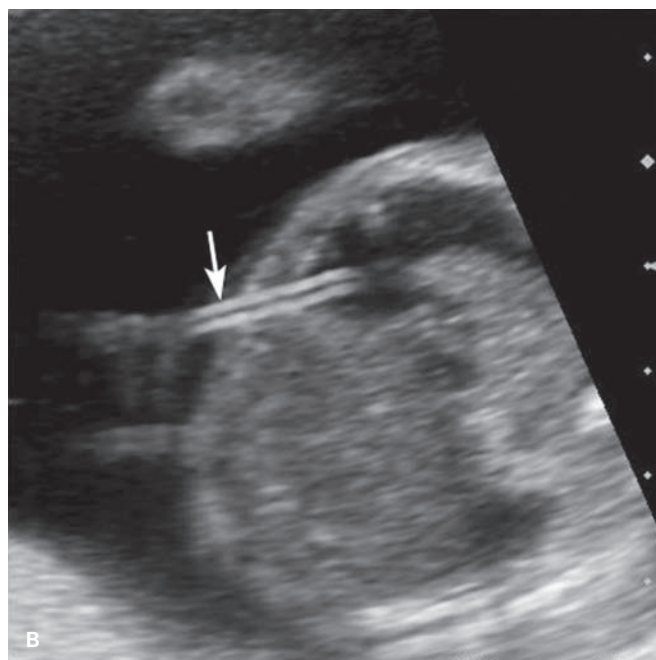
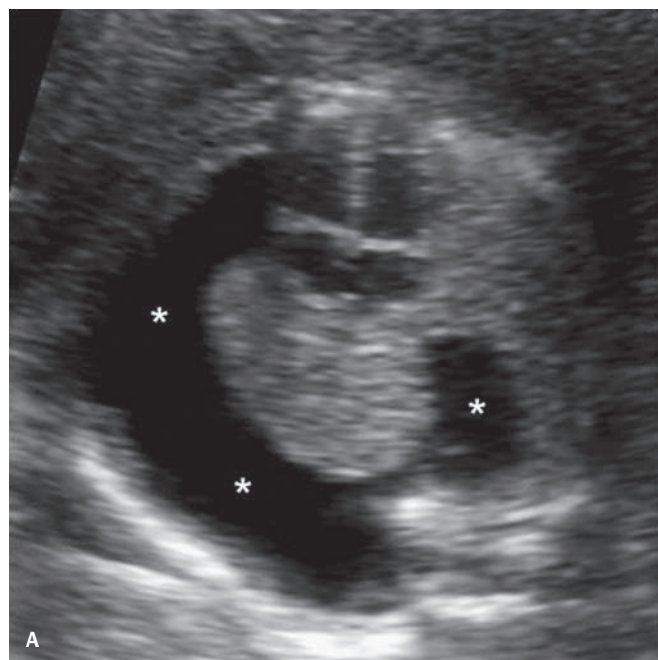


FIGURA 16-7 Colocación de la derivación toracoamniótica. **A.** Se identificó un derrame fetal pleural (*asteriscos*) grande y derecho en el lado izquierdo a las 18 semanas de gestación. El derrame se drenó pero se volvió a acumular con mucha rapidez. El fluido xantocrómico contenía 95% de linfocitos, consistentes con quilotórax. **B.** Se insertó un cortocircuito de doble coleta (*flecha*) bajo guía de ultrasonido. Después de la colocación de la derivación, el derrame y la ascitis se resolvieron.

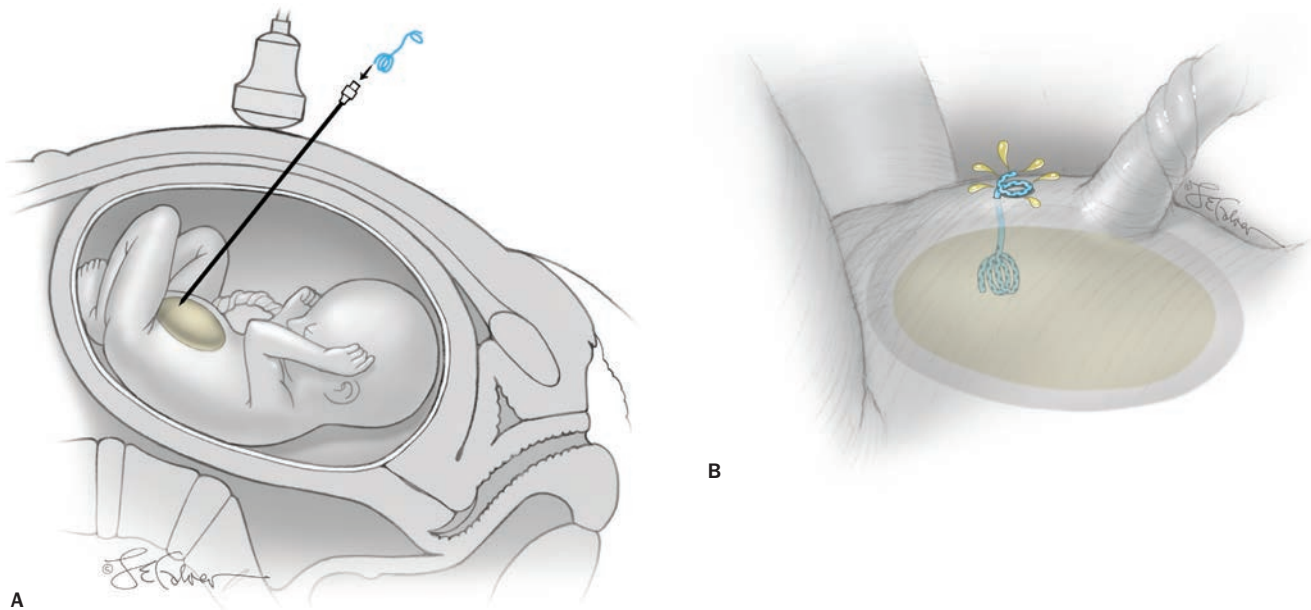


FIGURA 16-8 Colocación de la derivación vesicoamniótica. **A.** Después de realizar la amniotomía, se inserta un trócar en la vejiga fetal distendida bajo guía ecográfica. El catéter de coleta se enrosca en el trócar. **B.** La derivación de doble coleta se ha desplegado por el trócar, y el trócar se ha eliminado. El extremo distal de la derivación está enrollado dentro de la vejiga fetal, y el extremo proximal está drenando en la cavidad amniótica. (Reproducida con permiso de Shamsirsaz AA, Ramin, SM, Belfort MA, et al. Fetal therapy. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. *Cunningham y Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education, 2017.)

Típicamente, el derrame se drena primero usando una aguja de calibre 22 con guía ecográfica. Se realizan pruebas de aneuploidía e infección, así como un recuento de células. Un recuento de células de líquido pleural con más de 80% de linfocitos, en ausencia de infección, es diagnóstico de quilotórax. Si el líquido se vuelve a acumular, se pueden insertar un trócar y una cánula a través de la pared torácica fetal, y se puede colocar un cortocircuito de doble coleta para drenar el derrame. Si el derrame es del lado derecho, la derivación se coloca en el tercio inferior del tórax para permitir la máxima expansión del pulmón. Si está en el lado izquierdo, la derivación se coloca a lo largo de la línea axilar superior para permitir que el corazón regrese a la posición normal (Mann, 2010). La tasa de supervivencia global es del 70%, y la de los fetos hidrópicos se aproxima a 50% (Mann, 2010; Yinon, 2010). El desplazamiento de derivación a la cavidad amniótica no es infrecuente. Si la derivación permanece en su lugar, debe sujetarse con inmediatez después del nacimiento del recién nacido para evitar el neumotórax.

Las derivaciones también pueden drenar un quiste dominante en fetos con un macroquiste, *malformación adenomatosa quística congénita*. Sin embargo, los quistes rara vez son lo suficientemente grandes como para representar un riesgo de hidropesía o hipoplasia pulmonar. La colocación de la derivación puede mejorar la supervivencia a 90% en ausencia de hidropesía y a más del 75% con la misma (Litwinska, 2017).

Derivaciones urinarias

Las derivaciones vesicoamnióticas se usan en fetos seleccionados con obstrucción grave de la salida de la vejiga en la que la disminución del líquido amniótico presagia un pronóstico sombrío (**figura 16-8**). La obstrucción distal del tracto urinario ocurre con mayor frecuencia en los fetos masculinos. La etiología más común

es la *válvula uretral posterior*, seguida de la *atresia uretral* y el *síndrome del abdomen en ciruela pasa*, que también se denomina *síndrome de Eagle-Barrett*. Los hallazgos ecográficos incluyen la dilatación de la vejiga y la uretra proximal, denominada signo de "ojo de cerradura", junto con el engrosamiento de la pared de la vejiga (figura 10-45, p. 210). El oligohidramnios asociado antes de la mitad del embarazo conduce a hipoplasia pulmonar. Desafortunadamente, la función renal posnatal puede ser pobre incluso cuando el volumen de líquido amniótico es normal.

La evaluación incluye una búsqueda cuidadosa de anomalías concurrentes, que pueden coexistir en 40% de los casos, y para la aneuploidía, que se ha informado en 5 a 8% de los mismos (Hayden, 1988; Hobbins, 1984; Mann, 2010). La orina fetal muestreada en la vesicocentesis se puede usar para realizar estudios genéticos. Al igual que con otras anomalías fetales estructurales, se recomienda el análisis de micromatrices cromosómicas. Debido a que la visualización puede estar limitada por la falta de líquido amniótico, el asesoramiento debe incluir una mayor probabilidad de que las anomalías asociadas se omitan por ecografía.

Los candidatos potenciales son fetos sin otras anomalías graves o síndromes genéticos y sin características ecográficas que confieren un mal pronóstico, por ejemplo, quistes corticales renales. La terapia por lo general se ofrece sólo si el feto es masculino, porque en las mujeres, la anomalía subyacente tiende a ser aún más severa. El drenaje vesical —vesicocentesis— realizado bajo guía ecográfica a intervalos de casi 48 horas se usa para evaluar el contenido de proteína y electrólito en la orina del feto. La orina fetal es normalmente hipotónica debido a la resorción tubular de sodio y cloruro, mientras que la orina isotónica en el contexto de la obstrucción sugiere daño tubular renal. La evaluación en serie permite clasificar el pronóstico renal como bueno o malo y ayuda a guiar la selección del candidato (**cuadro 16-4**).

CUADRO 16-4 Valores analíticos de orina fetal con obstrucción de la salida vesical

Analito	Buen pronóstico	Mal pronóstico
Sodio	<90 mmol/L	>100 mmol/L
Cloruro	<80 mmol/L	>90 mmol/L
Calcio	<7 mg/100 mL	>8 mg/100 mL
Osmolaridad	<180 mmol/L	>200 mmol/L
β ₂ -Microglobulina	<6 mg/L	>10 mg/L
Proteína total	<20 mg/100 mL	>40 mg/100 mL

El pronóstico bueno o malo se basa en los valores de la vesicocentesis en serie realizada entre las 18 y las 22 semanas de gestación, utilizando el último espécimen obtenido. Datos de Mann, 2010.

La colocación de la derivación permite que la orina drene desde la vejiga a la cavidad amniótica. Cuando tiene éxito, esto a menudo evita la hipoplasia pulmonar, sin embargo, la función renal no se preserva de manera confiable. Antes de la derivación, la amniotomía de solución de Ringer lactato calentada por lo general se realiza para ayudar a la colocación del catéter. La amniotomía también ayuda a la evaluación ecográfica de la anatomía fetal. Luego se insertan un trocar pequeño y una cánula en la vejiga fetal bajo guía ecográfica. La derivación se coloca lo más bajo posible dentro de la vejiga para evitar el desplazamiento después de la descompresión de la misma. Se usa un catéter de doble coleta. El extremo distal se encuentra dentro de la vejiga fetal, y el extremo proximal drena hacia la cavidad amniótica.

Las complicaciones incluyen desplazamiento de la derivación de la vejiga fetal en hasta 40% de los casos, ascitis urinaria en alrededor 20%, y desarrollo de gastrosquisis en 10% (Freedman, 2000; Mann, 2010). El parto prematuro es común, y las tasas de supervivencia neonatal van del 50 a 90% (Biard, 2005; Walsh, 2011). Un tercio de los niños supervivientes han requerido diálisis o trasplante renal, y casi la mitad tiene problemas respiratorios (Biard, 2005). En un ensayo aleatorizado, la colocación vesicoamniótica de la derivación se comparó con el tratamiento conservador en 31 casos (Morris, 2013). Los que recibieron derivaciones tuvieron mayores tasas de supervivencia. Sin embargo, sólo dos niños tenían una función renal normal a la edad de 2 años.

Ablación por radiofrecuencia

Con este procedimiento, la corriente alterna de alta frecuencia se usa para coagular y desecar tejido. La ablación por radiofrecuencia (RFA, *radiofrequency ablation*) se ha convertido en una modalidad preferida para el tratamiento de la *secuencia de la perfusión arterial inversa de gemelos* (TRAP, *twin-reversed arterial perfusion*), también conocida como *gemelo acardio* (capítulo 45, p. 880). Sin tratamiento, la tasa de mortalidad para el gemelo normal o de bomba en la secuencia de TRAP grave excede el 50%. El procedimiento también se usa para la terminación selectiva con otras complicaciones gemelares monocoriales (Bebington, 2012).

Bajo guía ecográfica, una aguja de RFA de calibre 17 a 19 se dirige hacia la base del cordón umbilical del gemelo acardio y se inserta en su abdomen. Después de lograr un área de 2 cm de coagulación, se aplica una ecografía Doppler a color para verificar la ausencia de flujo en el acardio. En varios centros, las tasas de supervivencia para el gemelo normal después de RFA han mejorado de manera significativa (Lee, 2007; Livingston, 2007). RFA se realizó aproximadamente a las 20 semanas de gestación en 98 embarazos con secuencia TRAP informada por la Red Norteamericana de Terapia Fetal (NAFT-

Net, *North American Fetal Therapy Network*). La mediana de la edad gestacional en el momento del parto fue de 37 semanas y la tasa de supervivencia neonatal fue del 80%. La principal complicación fue la rotura prematura de membranas y el nacimiento prematuro. Doce por ciento nacieron alrededor de las 26 semanas (Lee, 2013).

En general, se ha ofrecido RFA para la secuencia TRAP cuando el volumen del gemelo acardio es grande. En la serie de NAFT-Net citada con anterioridad, el tamaño mediano del acardio relativo al gemelo de la bomba fue del 90% (Lee, 2013). Teniendo en cuenta los riesgos relacionados con el procedimiento, el manejo expectante con estrecha vigilancia fetal se considera en cambio si el peso estimado del acardio está por debajo del 50% del gemelo de la bomba (Jelin, 2010). Finalmente, los gemelos acardios son más propensos a complicar las gestaciones monoamnióticas. En una serie reciente, la supervivencia del gemelo de la bomba después de la RFA fue de 88% en los embarazos biamnióticos monocoriales, pero sólo de 67% en los embarazos monoamnióticos (Sugibayashi, 2016).

Procedimiento del catéter intracardiaco fetal

Las lesiones cardíacas fetales seleccionadas pueden empeorar durante la gestación, complicando aún más o incluso obviando las opciones de reparación posnatal. El estrechamiento severo de un tracto de salida cardíaca puede provocar un daño miocárdico progresivo intraútero, y un objetivo de la intervención fetal es permitir el crecimiento muscular y preservar la función ventricular (Walsh, 2011). Estos procedimientos innovadores incluyen la *valvuloplastia aórtica* para la estenosis aórtica crítica; *septostomía auricular* para síndrome de corazón izquierdo hipoplásico con septo interauricular intacto; y *valvuloplastia pulmonar* para la atresia pulmonar con tabique interventricular intacto.

La valvuloplastia aórtica fetal es el procedimiento cardíaco más comúnmente realizado, representa 75% de los casos informados por el Registro Internacional de Intervención Cardíaca Fetal (Moon-Grady, 2015). Se ofrece para casos seleccionados de estenosis aórtica crítica en la que el ventrículo izquierdo tiene un tamaño normal o está dilatado. El objetivo es prevenir la progresión al corazón izquierdo hipoplásico y permitir la reparación biventricular posnatal (McElhinney, 2009). Bajo guía ecográfica, se inserta una cánula de calibre 18 a través del útero y la pared torácica fetal y hacia el ventrículo izquierdo. Aunque el procedimiento se realiza idealmente por vía percutánea, a través de la pared abdominal materna, puede ser necesaria la laparotomía si la posición fetal es desfavorable. La punta de la cánula se coloca delante de la válvula aórtica estenótica, y un catéter con balón de 2.5 a 4.5 mm se guía luego hacia el anillo aórtico y se insufla. La bradicardia fetal que requiere tratamiento complica un tercio de los casos y el hemo-pericardio que requiere drenaje afecta alrededor de 20% (Moon-Grady, 2015).

De los primeros 100 casos en el Hospital Infantil de Boston, 85 niños sobrevivieron, 38 de los cuales lograron la circulación biventricular (Freud, 2014). A pesar de estos éxitos, la tasa de mortalidad y el riesgo de deterioro del neurodesarrollo en la infancia parecen ser similares a los casos tratados con reparación posnatal (Laraja, 2017; Moon-Grady, 2015).

La septostomía auricular fetal, que también usa un catéter de balón percutáneo, se ofrece en casos seleccionados de corazón izquierdo hipoplásico con un tabique interauricular intacto o altamente restrictivo. Esta condición tiene una tasa de mortalidad posnatal de casi el 80% (Glantz, 2007). También se ha realizado en un esfuerzo por garantizar la permeabilidad, la colocación del stent auricular. De los 37 casos de septostomía auricular, la supervivencia al alta hospitalaria fue casi del 50% (Moon-Grady, 2015).

CUADRO 16-5 Componentes del procedimiento del tratamiento intraparto *ex utero* (EXIT)

Evaluación preoperatoria integral: ecografía especializada, ecocardiografía fetal, resonancia magnética, cariotipo fetal si es posible
Relajación uterina con anestesia general profunda y tocólisis
Ecografía intraoperatoria para confirmar el margen de la placenta y la posición fetal y visualizar vasos en la entrada uterina
Colocación de sutura permanente seguida de un dispositivo de grapado uterino para disminuir el sangrado de la entrada uterina
Mantenimiento del volumen uterino durante el procedimiento a través de la continua amniotomía con solución fisiológica calentada para ayudar a prevenir la separación placentaria
Extracción de la cabeza, cuello y parte superior del torso del feto para permitir el acceso según sea necesario
Inyección fetal de vecuronio intramuscular, fentanilo y atropina
Acceso intravenoso periférico fetal, oxímetro de pulso, y ecografía cardíaca
Procedimiento siguiente, colocación de las líneas umbilicales antes de pinzar el cordón
Administración de agentes uterotónicos si es necesario

Datos de Moldenhauer, 2013.

La valvuloplastia pulmonar fetal se ha ofrecido en casos de atresia pulmonar con tabique interventricular intacto para prevenir el desarrollo del síndrome del corazón derecho hipoplásico. Aunque se logra el éxito en casi dos tercios de los casos, aún no está claro si los resultados son mejores en comparación con la reparación posnatal estándar (Arzt, 2011; McElhinney, 2010).

■ Tratamiento intraparto *ex utero*

Este procedimiento permite que el feto conserve la perfusión placentaria después de su extracción parcial, de modo que se pueda realizar un tratamiento que salve su vida antes de completar el parto. La técnica se desarrolló por primera vez para obtener una vía aérea con tumores fetales que afectan la orofaringe y el cuello (Catalano, 1992; Kelly, 1990; Langer, 1992). El procedimiento de tratamiento intraparto *ex utero* (EXIT) es realizado por un equipo multidisciplinario, que puede incluir un obstetra, especialista de medicina materno-fetal, cirujano(s) pediátrico(s), otorrinolaringólogo pediátrico, cardiólogo pediátrico, anestesiólogos para la ma-

dre y el feto, y neonatólogos, así como personal de enfermería especialmente capacitado. Los componentes del procedimiento se muestran en el [cuadro 16-5](#).

Las indicaciones seleccionadas se enumeran en el cuadro 16-2. EXIT es el procedimiento preferido para el tratamiento intraparto de grandes malformaciones venolinfáticas del cuello, como el que se muestra en la [figura 16-9](#). En el Hospital de Niños de Filadelfia, los criterios para EXIT con una malformación venolinfática cervical incluyen compresión, desviación u obstrucción de la vía aérea por la masa y también afectación del suelo de la boca (Laje, 2015). En una revisión de 112 embarazos con malformaciones venolinfáticas cervicales fetales, sólo alrededor del 10% cumplía con estos criterios. Otras indicaciones para EXIT incluyen la *micrognatia grave* y la *secuencia de obstrucción congénita de las vías respiratorias superiores* (CHAOS, *congenital high airway obstruction sequence*), que se analizan en el capítulo 10 (figuras 10-20 y 10-26, p. 197). Los criterios para un procedimiento EXIT para micrognatia incluyen una medición de la mandíbula fetal por debajo del percentil 5 junto con evidencia indirecta de obstrucción, como el hidramnios, ausencia de

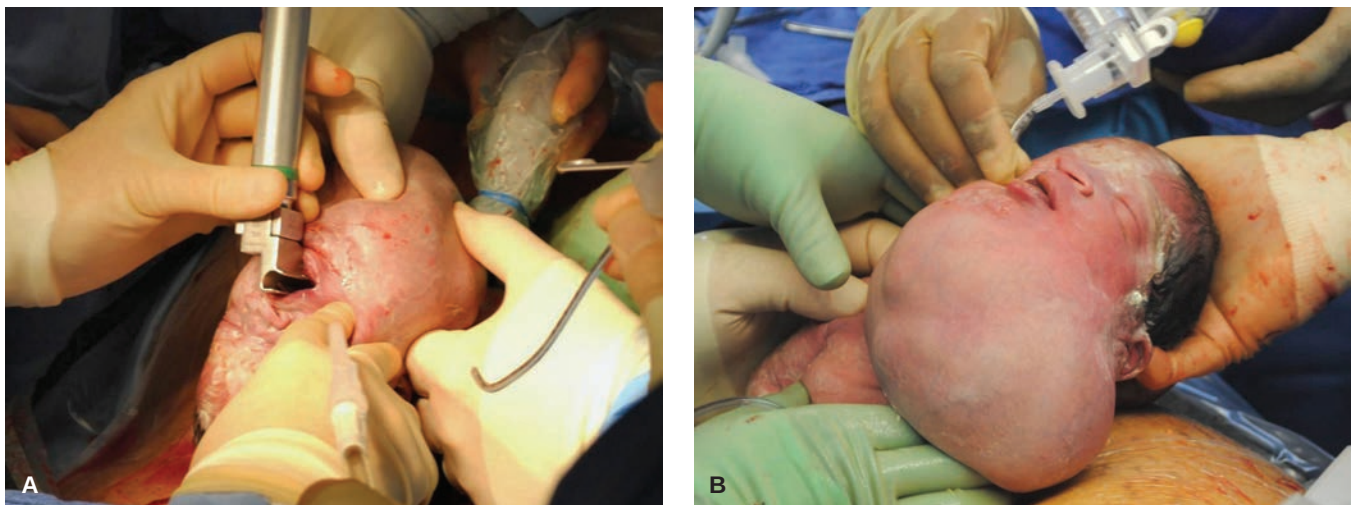


FIGURA 16-9 Procedimiento de tratamiento intraparto *ex utero* (EXIT) para una malformación venolinfática. **A.** Al extraer la cabeza, se mantuvo la circulación placentaria y se estableció una vía aérea en el transcurso de 20 minutos por un equipo de subespecialistas pediátricos que incluía un cirujano, anestesiólogo y otorrinolaringólogo. **B.** Después de una intubación controlada, el feto estaba listo para el parto y la transferencia al equipo de la unidad de cuidados intensivos neonatales. (Utilizada con permiso de los doctores Stacey Thomas y Patricia Santiago-Muñoz.)

burbuja estomacal o glosoptosis (Morris, 2009b). La selección de casos para los procedimientos de EXIT por lo general se basa en los hallazgos de la MR del feto (capítulo 10, p. 219).

En algunos casos, se ha utilizado un procedimiento EXIT como puente a otros procedimientos. Por ejemplo, la resección de grandes masas torácicas se puede lograr mediante toracotomía fetal realizada con circulación placentaria intacta. En una serie de 16 fetos con una relación de volumen CCAM >1.6 o hidropesía, todos los cuales tenían compresión mediastínica, Cass y colegas (2013) informaron que sobrevivieron nueve recién nacidos sometidos a EXIT para resección. En contraste, no hubo sobrevivientes sólo con cirugía posnatal urgente. Del mismo modo, Moldenhauer (2013) informó que sobrevivieron 20 de los 22 recién nacidos tratados con EXIT para resección de masas pulmonares. El procedimiento EXIT también se usó como puente a la oxigenación por membrana extracorpórea —EXIT para ECMO— en embarazos con hernia diafrágica congénita grave. Sin embargo, no se ha encontrado que otorgue con claridad un beneficio de supervivencia en tales casos (Morris, 2009a, Shieh, 2017, Stoffan, 2012).

El asesoramiento antes de un procedimiento EXIT incluye riesgos relacionados con el procedimiento como hemorragia por desprendimiento de placenta o atonía uterina, necesidad de parto por cesárea en futuros embarazos, mayor riesgo de ruptura o dehiscencia uterina posterior, posible necesidad de histerectomía y muerte fetal o discapacidad neonatal permanente. En comparación con el parto por cesárea, el procedimiento EXIT se asocia con una mayor pérdida de sangre, una mayor incidencia de complicaciones de la herida y un tiempo quirúrgico más prolongado —aproximadamente 40 minutos más dependiendo del procedimiento (Noah, 2002).

REFERENCIAS

- Abuhamad AZ, Fisher DA, Warsof SL, *et al.* Antenatal diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:368.
- Adzick NS. Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in utero intervention. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15(1):9.
- Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, *et al.* Fetal cystic adenomatoid malformation: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 1985;20: 483.
- Adzick NS, Thom EA, Spong CY, *et al.* A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011;364(11): 993.
- Agrawal P, Ogilvy-Stuart A, Lees C, *et al.* Intrauterine diagnosis and management of congenital goitrous hypothyroidism. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:501.
- Akinkuotu AC, Coleman A, Shue E, *et al.* Predictors of poor prognosis in prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: a multiinstitutional review. *J Pediatr Surg* 2015;50(5):771.
- Al-Maary J, Eastwood MP, Russo FM, *et al.* Fetal tracheal occlusion for severe pulmonary hypoplasia in isolated congenital diaphragmatic hernia. A systematic review and meta-analysis of survival. *Ann Surg* 2016;264(6):929.
- Araujo Junior EA, Eggink AJ, van den Dobbelen J, *et al.* Procedure-related complications of open vs endoscopic fetal surgery for treatment of spina bifida in an era of intrauterine myelomeningocele repair: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(2):151.
- Arzt W, Tulzer G. Fetal surgery for cardiac lesions. *Prenat Diagn* 2011;31(7): 695.
- Bebington M, Victoria T, Danzer E, *et al.* Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging parameters in predicting survival in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43(6):670.
- Bebington MW, Danzer E, Moldenhauer J, *et al.* Radiofrequency ablation vs bipolar umbilical cord coagulation in the management of complicated monochorionic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40(3):319.
- Belfort MA, Whitehead WE, Shamshirsaz AA, *et al.* Fetoscopic open neural tube defect repair. Development and refinement of a two-port carbon dioxide insufflation technique. *Obstet Gynecol* 2017;129(4):734.
- Biard JM, Johnson MP, Carr MC, *et al.* Long-term outcomes in children treated by prenatal vesicoamniotic shunting for lower urinary tract obstruction. *Obstet Gynecol* 2005;106:503.
- Bliddal S, Rasmussen AK, Sundberg K, *et al.* Antithyroid drug-induced fetal goitrous hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2011a;7:396.
- Bliddal S, Rasmussen AK, Sundberg K, *et al.* Graves' disease in two pregnancies complicated by fetal goitrous hypothyroidism: successful in utero treatment with levothyroxine. *Thyroid* 2011b;21(1):75.
- Braga LH, Pippi Salle JL. Congenital adrenal hyperplasia: a critical reappraisal of the evolution of feminizing genitoplasty and the controversies surrounding gender reassignment. *Eur J Pediatr Surg* 2009;19:203.
- Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, *et al.* Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA* 1999; 282(19):1819.
- Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM, *et al.* Autoimmune associated congenital heart block: integration of clinical and research clues in the management of the maternal/fetal dyad at risk. *J Intern Med* 2009; 265(6):653.
- Cass DL, Olutoye OO, Cassady CI, *et al.* EXIT-to-resection for fetuses with large lung masses and persistent mediastinal compression near birth. *J Pediatr Surg* 2013;48(1):138.
- Catalano PJ, Urken ML, Alvarez M, *et al.* New approach to the management of airway obstruction in "high risk" neonates. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:306.
- Cavoretto P, Molina F, Poggi S, *et al.* Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:769.
- Cohen AR, Couto J, Cummings JJ, *et al.* Position statement on fetal myelomeningocele repair. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(2):107.
- Copel JA, Liang RI, Demasio K, *et al.* The clinical significance of the irregular fetal heart rhythm. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:813.
- Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H, *et al.* Cystic adenomatoid volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 2002;37(3):331.
- Cuneo BF, Lee M, Roberson D, *et al.* A management strategy for fetal immune-mediated atrioventricular block. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23(12):1400.
- Cuneo BF, Zhao H, Strasburger JF, *et al.* Atrial and ventricular rate response and patterns of heart rate acceleration during maternal-fetal terbutaline treatment of fetal complete heart block. *Am J Cardiol* 2007; 100(4):661.
- Danzer E, Thomas NH, Thomas A, *et al.* Long-term neurofunctional outcome, executive functioning, and behavioral adaptive skills following fetal myelomeningocele surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2014;214(2):269. e1.
- David M, Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1984;105(5):799.
- Deprest J, Nicolaides K, Done E, *et al.* Technical aspects of fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2011;46(1):22.
- Deprest JA, Flake AW, Gratacos E, *et al.* The making of fetal surgery. *Prenat Diagn* 2010;30(7):653.
- Derderian SC, Coleman AM, Jeanty C, *et al.* Favorable outcomes in high-risk congenital pulmonary airway malformations treated with multiple courses of maternal betamethasone. *J Pediatr Surg* 2015;50(4):515.
- Derikx JP, De Backer A, Van De Schoot L, *et al.* Factors associated with recurrence and metastasis in sacrococcygeal teratoma. *Br J Surg* 2006; 93:1543.
- Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, *et al.* Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306(6):627.
- Duncombe GJ, Dickinson JE. Fetal thyrotoxicosis after maternal thyroidectomy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41(2):224.
- Ehrenberg-Buchner S, Stapf AM, Berman DR, *et al.* Fetal lung lesions: can we start to breathe easier? *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(2):151.e1.
- Ekman-Joelsson B-M, Mellander M, Lagnefeldt L, *et al.* Foetal tachyarrhythmia treatment remains challenging even if the vast majority of cases have a favourable outcome. *Acta Paediatr* 2015;104(11):1090.
- Freedman AL, Johnson MP, Gonzalez R, *et al.* Fetal therapy for obstructive uropathy: past, present future? *Pediatr Nephrol* 2000;14:167.
- Freud LR, McElhinney DB, Marshall AC, *et al.* Fetal aortic valvuloplasty for evolving hypoplastic left heart syndrome. Postnatal outcomes of the first 100 patients. *Circulation* 2014;130(8):638.
- Friedman DM, Kim MY, Copel JA, *et al.* Prospective evaluation of fetuses with autoimmune associated congenital heart block followed in the PR interval and dexamethasone evaluation (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2009; 103(8):1102.

- Friedman DM, Kim MY, Copel JA, *et al.* Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone (PRIDE) Prospective Study. *Circulation* 2008;117:485.
- Glantz JA, Tabbutt S, Gaynor JW, *et al.* Hypoplastic left heart syndrome with atrial level restriction in the era of prenatal diagnosis. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1633.
- Glatz AC, Gaynor JW, Rhodes LA, *et al.* Outcome of high-risk neonates with congenital complete heart block paced in the first 24 hours after birth. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136(3):767.
- Golombeck K, Ball RH, Lee H, *et al.* Maternal morbidity after maternal-fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:834.
- Habli M, Bombrys A, Lewis D, *et al.* Incidence of complications in twin-twin transfusion syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation: a single-center experience. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(4):417.e1.
- Hahurij ND, Blom NA, Lopriore E, *et al.* Perinatal management and long-term cardiac outcome in fetal arrhythmia. *Early Hum Dev* 2011;87:83.
- Harrison MR, Filly RA, Golbus MS, *et al.* Fetal treatment. *N Engl J Med* 1982;307:1651.
- Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, *et al.* A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 2003;349:1916.
- Harrison MR, Sydorak MR, Farrell JA, *et al.* Fetoscopic temporary tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: prelude to a randomized controlled trial. *J Pediatr Surg* 1993;38:1012.
- Hayden SA, Russ PD, Pretorius DH, *et al.* Posterior urethral obstruction. Prenatal sonographic findings and clinical outcome in fourteen cases. *J Ultrasound Med* 1988;7(7):371.
- Heckel S, Favre R, Schlienger JL, *et al.* Diagnosis and successful in utero treatment of a fetal goitrous hyperthyroidism caused by maternal Graves disease. A case report. *Fetal Diagn Ther* 1997;12(1):54.
- Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, *et al.* Sacrococcygeal teratoma: prenatal assessment, fetal intervention, and outcome. *J Pediatr Surg* 2004;39(3):430.
- Hedrick MH, Estes JM, Sullivan KM, *et al.* Plug the lung until it grows (PLUG): a new method to treat congenital diaphragmatic hernia in utero. *J Pediatr Surg* 1994;29(5):612.
- Hobbins JC, Robero R, Grannum P, *et al.* Antenatal diagnosis of renal anomalies with ultrasound: I. Obstructive uropathy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:868.
- Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, *et al.* Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:412.
- Hui L, Bianchi DW. Prenatal pharmacotherapy for fetal anomalies: a 2011 update. *Prenat Diagn* 2011;31:735.
- Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni C, *et al.* Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent antipsychotic associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012;126(1):76.
- Izmirly PM, Saxena A, Sahl SK, *et al.* Assessment of fluorinated steroids to avert progression and mortality in anti-SSA/Ro-associated cardiac injury limited to the fetal conduction system. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1161.
- Jaeggi E, Carvalho JS, de Groot E, *et al.* Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol. Results of a nonrandomized multicenter study. *Circulation* 2011;124(16):1747.
- Jani JC, Nicolaides KH, Gratacos E, *et al.* Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:304.
- Jelin E, Hirose S, Rand L, *et al.* Perinatal outcome of conservative management versus fetal intervention for twin reversed arterial perfusion sequence with a small acardiac twin. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:138.
- Jiménez JA, Eixarch E, DeKoninck P, *et al.* Balloon removal after fetoscopic endoluminal tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217(1):78.e1.
- Kelly MF, Berenholz L, Rizzo KA, *et al.* Approach for oxygenation of the newborn with airway obstruction due to a cervical mass. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99(3 pt 1):179.
- Laje P, Peranteau WH, Hedrick HL, *et al.* Ex utero intrapartum treatment (EXIT) in the management of cervical lymphatic teratoma. *J Pediatr Surg* 2015;50(2):311.
- Langer JC, Tabb T, Thompson P, *et al.* Management of prenatally diagnosed tracheal obstruction: access to the airway in utero prior to delivery. *Fetal Diagn Ther* 1992;7(1):12.
- Laraja K, Sadhwani A, Tworetzky W, *et al.* Neurodevelopmental outcome in children after fetal cardiac intervention for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome. *J Pediatr* 2017;184:130.
- Lee H, Bebbington M, Crombleholme TM, *et al.* The North American Fetal Therapy Network Registry data on outcomes of radiofrequency ablation for twin-reversed arterial perfusion sequence. *Fetal Diagn Ther* 2013;33(4):224.
- Lee H, Wagner AJ, Sy E, *et al.* Efficacy of radiofrequency ablation for twin-reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:459.
- Litwinska M, Litwinska E, Janiak K, *et al.* Thoracoamniotic shunts in macrocystic lung lesions: case series and review of the literature. *Fetal Diagn Ther* 2017;41(3):179.
- Livingston JC, Lim FY, Polzin W, *et al.* Intrafetal radiofrequency ablation for twin reversed arterial perfusion (TRAP): a single-center experience. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:399.
- Loh K, Jelin E, Hirose S, *et al.* Microcystic congenital pulmonary airway malformation with hydrops fetalis: steroids vs. open fetal resection. *J Pediatr Surg* 2012;47(1):36.
- Lopriore E, van Wezel-Meijler G, Middlethorp JM, *et al.* Incidence, origin, and character of cerebral injury in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(5):1215.
- Macardle CA, Ehrenberg-Buchner S, Smith EA, *et al.* Surveillance of fetal lung lesions using the congenital pulmonary airway malformation volume ratio: natural history and outcomes. *Prenat Diagn* 2016;36(3):282.
- Mann S, Johnson MP, Wilson RD, *et al.* Fetal thoracic and bladder shunts. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:28.
- Mayer S, Klaritsch P, Petersen S, *et al.* The correlation between lung volume and liver herniation measurements by fetal MRI in isolated congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Prenat Diagn* 2011;31(11):1086.
- McCullough LB, Chervenak FA, Brent RL, *et al.* A case study in unethical transgressive bioethics: "Letter of Concern from Bioethicists" about the prenatal administration of dexamethasone. *Am J Bioeth* 2010;10(9):35.
- McElhinney DB, Marshall A, Wilkins-Haug LE, *et al.* Predictors of technical success and postnatal biventricular outcome after in utero aortic valvuloplasty for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2009;120(15):1482.
- McElhinney DB, Tworetzky W, Lock JE, *et al.* Current status of fetal cardiac intervention. *Circulation* 2010;121(10):1256.
- Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, *et al.* Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996;31(1):148.
- Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, *et al.* In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. *Nat Med* 1995;1(4):342.
- Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, *et al.* The spinal cord lesion in human fetuses with myelomeningocele: implications for fetal surgery. *J Pediatr Surg* 1997;32(3):448.
- Miller WL, Witchel SF. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: risks outweigh benefits. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(5):354.
- Moldenhauer JS. Ex utero intrapartum therapy. *Semin Pediatr Surg* 2013;22(1):44.
- Moon-Grady AJ, Morris SA, Belfort M, *et al.* International Fetal Cardiac Intervention Registry. A worldwide collaborative description and preliminary outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(4):388.
- Morris LM, Lim FY, Crombleholme TM, *et al.* Ex utero intrapartum treatment procedure: a peripartum management strategy in particularly challenging cases. *J Pediatr* 2009a;154(1):126.
- Morris LM, Lim FY, Elluru RG, *et al.* Severe micrognathia: indications for EXIT-to-Airway. *Fetal Diagn Ther* 2009b;26:162.
- Morris RK, Malin GL, Quinlan-Jones E, *et al.* Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management in fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomized trial. *Lancet* 2013;382(9903):1496.
- Mullasery D, Ba'ath ME, Jesudason EC, *et al.* Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35(5):609.
- New MI, Abraham M, Yuen T, *et al.* An update on prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Semin Reprod Med* 2012;30(5):396.
- New MI, Tong YK, Yuen T, *et al.* Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):E1022.
- Nimkarn S, Gangishetti PK, Yau M, *et al.* 21-Hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, *et al.* (eds.). GeneReviews. Seattle: University of Washington; 2016.
- Noah MM, Norton ME, Sandberg P, *et al.* Short-term maternal outcomes that are associated with the EXIT procedure, as compared with cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(4):773.

- Overcash RT, Marc-Aurele KL, Hull AD, *et al.* Maternal iodine exposure: a case of fetal goiter and neonatal hearing loss. *Pediatrics* 2016;137(4):e1.
- Oluyomi-Obi T, Kuret V, Puligandla P, *et al.* Antenatal predictors of outcome in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia (CDH). *J Pediatr Surg* 2017;52(5):881.
- Peleg D, Cada S, Peleg A, *et al.* The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 2002;99(6):1040.
- Peralta CF, Cavoretto P, Csapo B, *et al.* Assessment of lung area in normal fetuses at 12–32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26(7):718.
- Peranteau WH, Boelig MM, Khalek N, *et al.* Effect of single and multiple courses of maternal betamethasone on prenatal congenital lung lesion growth and fetal survival. *J Pediatr Surg* 2016;51(1):28.
- Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, *et al.* Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999;19:550.
- Ribault V, Castanet M, Bertrand AM, *et al.* Experience with intraamniotic thyroxine treatment in nonimmune fetal goitrous hypothyroidism in 12 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3731.
- Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, *et al.* Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(3):796.
- Ruano R, Lazar DA, Cass DL, *et al.* Fetal lung volume and quantification of liver herniation by magnetic resonance imaging in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43(6):662.
- Ruano R, Rodo C, Peiro JL, *et al.* Fetoscopic laser ablation of placental anastomoses in twin-twin transfusion syndrome using “Solomon technique.” *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(4):434.
- Ruano R, Yoshisaki CT, da Silva MM, *et al.* A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39(1):20.
- Shah A, Moon-Grady A, Bhogal N, *et al.* Effectiveness of sotalol as firstline therapy for fetal supraventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 2012;190(11):1614.
- Shamshirsaz AA, Ramin SM, Belfort MA, *et al.* Fetal therapy. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*, 3^a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
- Shieh HF, Wilson JM, Sheils CA, *et al.* Does the ex utero intrapartum treatment to extracorporeal membrane oxygenation procedure change morbidity outcomes for high-risk congenital diaphragmatic hernia survivors? *J Pediatr Surg* 2017;52(1):22.
- Shue E, Bolouri M, Jelin EB, *et al.* Tumor metrics and morphology predict poor prognosis in prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: a 25-year experience at a single institution. *J Pediatr Surg* 2013;48(6):1225.
- Slaghekke F, Lewi L, Middeldorp JM, *et al.* Residual anastomoses in twin-twin transfusion syndrome after laser: the Solomon randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2014a;211(3):285.e1.
- Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, *et al.* Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Lancet* 2014b;383(9935):2144.
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1):3.
- Speiser PW, Azziz, Baskin LS, *et al.* Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4133.
- Srinivasan S, Strasburger J. Overview of fetal arrhythmias. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:522.
- Srisupundit K, Sirichotiyakul S, Tongprasent F, *et al.* Fetal therapy in fetal thyrotoxicosis: a case report. *Fetal Diagn Ther* 2008;23(2):114.
- Stoffan AP, Wilson JM, Jennings RW, *et al.* Does the ex utero intrapartum treatment to extracorporeal membrane oxygenation procedure change outcomes for high-risk patients with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr Surg* 2012;47(6):1053.
- Strasburger JF, Wakai RT. Fetal cardiac arrhythmia detection and in utero therapy. *Nat Rev Cardiol* 2010;7(5):277.
- Sugibayashi R, Ozawa K, Sumie M, *et al.* Forty cases of twin reversed arterial perfusion sequence treated with radio frequency ablation using the multistep coagulation method: a single-center experience. *Prenat Diagn* 2016;36(5):437.
- Sutton LN, Adzick NS, Bilaniuk LT, *et al.* Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele. *JAMA* 1999;282(19):1826.
- Swamy R, Embleton N, Hale J, *et al.* Sacrococcygeal teratoma over two decades: birth prevalence, prenatal diagnosis and clinical outcomes. *Prenat Diagn* 2008;28:1048.
- Van der Heijden LB, Oudijk MA, Manten GTR, *et al.* Sotalol as first-line treatment for fetal tachycardia and neonatal follow-up. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(3):285.
- Ville Y, Hyett J, Hecher K, *et al.* Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995;332(4):224.
- Vrecenak JD, Flake AW. Fetal surgical intervention: progress and perspectives. *Pediatr Surg Int* 2013;29(5):407.
- Walsh WF, Chescheir NC, Gillam-Krakauer M, *et al.* Maternal-fetal surgical procedures. *Technical Brief No. 5. AHRQ Publication No. 10(11)-EH-C059EF*, Rockville, Agency for Healthcare Research and Quality; 2011.
- Wilson RD, Lemerand K, Johnson MP, *et al.* Reproductive outcomes in subsequent pregnancies after a pregnancy complicated by open maternal-fetal surgery (1996–2007). *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(3):209.e1.
- Worley KC, Dashe JS, Barber RG, *et al.* Fetal magnetic resonance imaging in isolated diaphragmatic hernia: volume of herniated liver and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:318.e1.
- Wu D, Ball RH. The maternal side of maternal-fetal surgery. *Clin Perinatol* 2009;36(2):247.
- Yinon Y, Grisaru-Granovsky S, Chaddha V, *et al.* Perinatal outcome following fetal chest shunt insertion for pleural effusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:58.

CAPÍTULO 17

Evaluación fetal

MOVIMIENTOS FETALES	331
RESPIRACIÓN FETAL	333
PRUEBA DE ESTRÉS DE CONTRACCIÓN	334
PRUEBAS SIN ESTRÉS	334
PRUEBAS DE ESTIMULACIÓN ACÚSTICA	337
PERFIL BIOFÍSICO	337
VOLUMEN DE LÍQUIDO AMNIÓTICO	339
VELOCIMETRÍA DOPPLER	339
RESUMEN DE PRUEBAS PRENATALES	340

El ritmo del corazón del feto está sujeto a variaciones considerables, lo que nos proporciona un medio bastante confiable para juzgar el bienestar del niño. Como regla general, su vida se debe considerar en peligro cuando los latidos del corazón caen por debajo de 100 o exceden 160.

—J. Whitridge Williams (1903)

Hace más de 100 años, el enfoque de la evaluación fetal era bastante primitivo. Desde ese momento y especialmente desde la década de 1970, la tecnología para evaluar la salud del feto avanzó notablemente. Las técnicas empleadas actualmente para pronosticar el bienestar fetal se centran en los hallazgos biofísicos fetales como el ritmo cardíaco, el movimiento, la respiración y la producción de líquido amniótico. Estos hallazgos contribuyen a la vigilancia previa al parto

para prevenir la muerte fetal y evitar intervenciones innecesarias que son objetivos declarados del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y de la Academia Americana de Pediatría (2017).

La mayoría de los fetos se mantendrá saludable y, por lo general, el resultado negativo (es decir, normal) de una prueba previa al parto es altamente tranquilizador, ya que las muertes fetales en una semana con un resultado normal en la prueba son poco frecuentes. De hecho, los valores predictivos negativos (una verdadera prueba negativa) para la mayoría de las pruebas descritas son de 99.8% o más. Por el contrario, las estimaciones de los valores predictivos positivos (una prueba verdaderamente positiva) para los resultados de pruebas anormales son bajas y oscilan entre 10 a 40%. Es importante destacar que la vigilancia fetal se basa principalmente en evidencia circunstancial. No se han realizado ensayos clínicos aleatorios definitivos por obvias razones éticas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016).

MOVIMIENTOS FETALES

Fisiología

La actividad fetal pasiva no estimulada comienza a partir de las 7 semanas de gestación y se vuelve más sofisticada y coordinada al final del embarazo (Sajapala, 2017; Vindla, 1995). De hecho, más allá de las 8 semanas menstruales, nunca faltan movimientos corporales fetales por periodos que exceden los 13 minutos (DeVries, 1985). Entre 20 y 30 semanas de gestación, los movimientos generales del cuerpo se organizan y el feto comienza a mostrar ciclos de descanso y actividad (Sorokin, 1982). La maduración del movimiento fetal continúa hasta aproximadamente las 36 semanas, cuando los estados conductuales se establecen en la mayoría de los fetos normales. Nijhuis y colegas (1982) describieron cuatro estados de comportamiento fetal:

- El estado 1F es un estado de inactividad (sueño tranquilo), con un estrecho rango oscilatorio del ritmo cardíaco fetal.
- El estado 2F incluye movimientos corporales frecuentes, movimientos oculares continuos y una oscilación **más amplia del ritmo** cardíaco fetal. Este estado es análogo al movimiento ocular rápido (REM, *rapid eye movement*) o al sueño activo en el neonato.

- El estado 3F incluye movimientos oculares continuos en ausencia de movimientos corporales y sin aceleraciones del ritmo cardiaco. La existencia de este estado aún se discute (Pillai, 1990a).
- El estado 4F es aquel en que se producen movimientos vigorosos del cuerpo con movimientos oculares continuos y aceleraciones del ritmo cardiaco. Se corresponde con el estado de vigilia en recién nacidos.

Los fetos pasan la mayor parte de su tiempo en los estados 1F y 2F. Por ejemplo, a las 38 semanas se encuentran en esas dos fases durante 75% del tiempo. Estos estados conductuales (particularmente 1F y 2F que corresponden al sueño tranquilo y al sueño activo) se han utilizado para desarrollar una comprensión cada vez más sofisticada del comportamiento fetal. En un estudio de producción de orina fetal, los volúmenes de la vejiga aumentaron durante el estado 1F de sueño tranquilo (figura 17-1). Durante el estado 2F, el rango de referencia del ritmo cardiaco del feto aumentó apreciablemente, y el volumen de la vejiga se redujo de manera significativa debido a la disminución de la producción de orina y la micción fetal infrecuente. Estos fenómenos se interpretaron para representar un flujo sanguíneo renal reducido durante el sueño activo.

Los ciclos sueño-vigilia parecen ser un determinante notable para la actividad fetal; dichos ciclos son independientes de los maternos. El ciclo del sueño fetal varía de aproximadamente 20 minutos hasta 75 minutos. En un estudio, la duración media del estado tranquilo o inactivo para los fetos a término fue de 23 minutos (Timor-Tritsch, 1978). Patrick y colaboradores (1982) midieron los movimientos amplios del cuerpo del feto con ecografía en tiempo real durante periodos de 24 horas en 31 embarazos normales y descubrieron que el periodo más largo de inactividad era de 75 minutos. El volumen de líquido amniótico es otro determinante importante de la actividad fetal. Sherer y colegas (1996) evaluaron el número de movimientos fetales en 465 embarazos durante las pruebas de perfil biofísico en relación con el volumen de líquido amniótico. Observaron una disminución de la actividad fetal con volúmenes amnió-

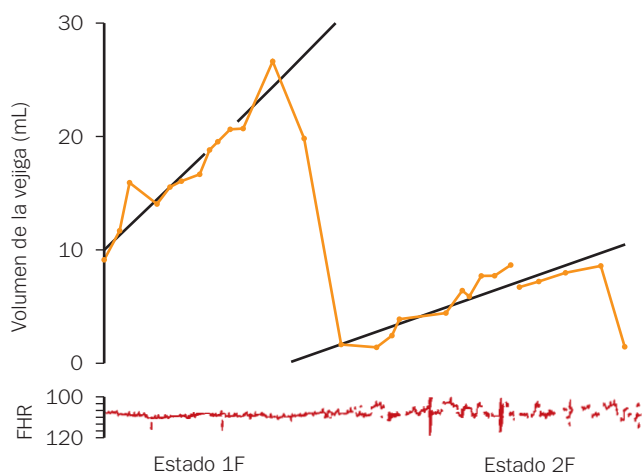


FIGURA 17-1 Mediciones del volumen de la vejiga del feto junto con la variación del ritmo cardiaco fetal (FHR, fetal heart rate) registrado en relación con los estados de comportamiento 1F o 2F. La frecuencia cardiaca fetal del estado 1F tiene un rango estrecho que se asocia con un sueño tranquilo. La frecuencia cardiaca del estado 2F muestra una oscilación amplia de la línea base que concuerda con el sueño activo. (Modificada con permiso de Oosterhof H, vd Stege JG, Lander M, et al.: Urine production rate is related to behavioural states in the near term human fetus, *Br J Obstet Gynaecol*. 1993 Oct;100(10):920-922.)

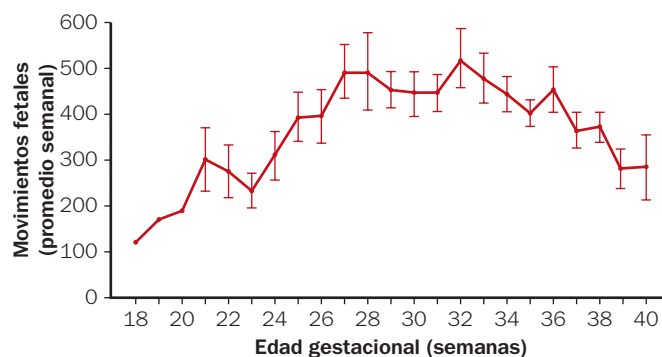


FIGURA 17-2 El gráfico muestra los promedios de movimientos fetales contados durante periodos de 12 horas (media $\pm$ SEM). (Datos de Sadovsky, 1979a.)

ticos disminuidos y sugirieron que un espacio uterino restringido podría limitar físicamente los movimientos fetales.

Sadovsky y colaboradores (1979b) clasificaron los movimientos fetales en tres categorías según las percepciones maternas y las grabaciones independientes con sensores piezoeléctricos. Se describieron movimientos débiles, fuertes y rodantes, y se cuantificaron sus contribuciones relativas al total de movimientos semanales durante la última mitad del embarazo. A medida que avanza el estado de gravidez, la tasa de movimientos débiles disminuye, los más vigorosos aumentan durante varias semanas y luego las tasas disminuyen al término. Es de suponer que la disminución del líquido amniótico y del espacio representa un decrecimiento de la actividad a término. La figura 17-2 muestra movimientos fetales durante la última mitad de la gestación en 127 embarazos con resultados normales. El número medio de movimientos semanales calculados a partir de los periodos de registro diarios de 12 horas aumentó de aproximadamente 200 a las 20 semanas de gestación a un máximo de 575 movimientos a las 32 semanas. Los movimientos fetales disminuyeron a un promedio de 282 a las 40 semanas. Los recuentos maternos semanales normales oscilaron entre 50 y 950. El recuento mostró grandes variaciones diarias, con recuentos incluidos tan bajos como de 4 a 10 por un periodo de 12 horas en embarazos normales.

■ Aplicación clínica

La disminución de la actividad fetal puede ser una señal de muerte fetal inminente (Sadovsky, 1973). Para cuantificar el movimiento fetal, los métodos clínicos incluyen el uso de un tocodinámometro para la contracción uterina, la visualización con ecografía y las percepciones subjetivas de la madre.

La mayoría de los investigadores informan una excelente correlación entre el movimiento fetal percibido por la madre y los movimientos documentados por los instrumentos. Por ejemplo, Rayburn (1980) descubrió que las madres percibían 80% de todos los movimientos observados durante la monitorización ecográfica. Por el contrario, Johnson y colegas (1992) informaron que después de las 36 semanas, las madres percibían sólo 16% de los movimientos corporales fetales. Los movimientos fetales que duraron más de 20 segundos tenían más probabilidades de ser identificados que los episodios más cortos. Aunque se han utilizado varios protocolos de conteo de movimientos fetales, no se ha definido el número óptimo de movimientos ni la duración ideal para contarlos. Por ejemplo, en un método, la percepción de 10 movimientos fetales hasta 2 horas se considera normal (Moore, 1989). Las pacientes pueden presentarse con frecuencia en el tercer trimestre con una queja de movimiento fetal subjetivamente reducido. Harrington y colabora-

dores (1998) informaron que 7% de casi 6 800 pacientes se quejaron de disminución del movimiento fetal. Se utilizaban pruebas de monitorización del ritmo cardíaco fetal si las exploraciones ecográficas para el crecimiento fetal o la velocimetría Doppler eran anormales. Los resultados del embarazo para las pacientes que se quejaron de una disminución del movimiento fetal no fueron significativamente diferentes de los resultados en las pacientes sin esta queja. Scala y colegas (2015) informaron que 6% de las pacientes a término informaron una disminución de los movimientos fetales a las 36 semanas o más. Las que presentaban dos o más episodios de movimientos fetales reducidos tenían mayores riesgos de concebir recién nacidos con restricción del crecimiento y de que el resultado de los estudios Doppler del flujo de la arteria uterina fueran anormales. Sin embargo, las tasas de niños que nacieron muertos no aumentaron. La medición del índice de rendimiento miocárdico no mejoró la precisión (Ho, 2017).

Grant y colaboradores (1989) realizaron una investigación sin precedentes de los movimientos fetales percibidos por la madre y el resultado del embarazo. Más de 68 000 embarazos fueron asignados aleatoriamente entre las semanas 28 y 32 de gestación. Las pacientes incluidas en el estudio del movimiento del brazo fetal fueron instruidas por parteras especialmente contratadas para esta investigación durante el tiempo necesario para sentir 10 movimientos al día. Esto requirió un promedio de 2.7 horas cada jornada. Se preguntó de manera informal a las pacientes del grupo de control sobre los movimientos durante las visitas prenatales. Los informes de disminución del movimiento fetal se evaluaron con pruebas de bienestar fetal. Las tasas de mortalidad anterior al parto para los fetos individuales por lo demás normales, fueron similares en ambos grupos de estudio. A pesar de la política de conteo, la mayoría de los fetos muertos ya lo estaban cuando las madres informaron para recibir atención médica. Es importante destacar que, en lugar de dar por sentado que las percepciones maternas de la actividad fetal carecían de sentido, estos investigadores concluyeron que las percepciones maternas informales eran tan valiosas como el movimiento fetal registrado formalmente.

Saastad y colegas (2011) informaron un total de 1 076 pacientes que se asignaron aleatoriamente al recuento de movimientos fetales estandarizados desde la semana 28 de gestación frente a las que no se asignaron para el recuento. Los fetos con restricción de crecimiento se identificaron más a menudo de manera significativa antes del nacimiento cuando se utilizó el recuento de movimientos fetales. La tasa de puntajes de Apgar al minuto ≤ 3 se redujo significativamente (0.4 frente a 2.3%) cuando se utilizó el recuento. Además, Warrander y colaboradores (2012) describieron patologías placentarias en embarazos complicados por la disminución de los movimientos fetales. La disminución del movimiento se asoció con diversas anomalías placentarias, como el infarto.

RESPIRACIÓN FETAL

Después de décadas de incertidumbre sobre si el feto normalmente respira, Dawes y colaboradores (1972) mostraron pequeños flujos hacia adentro y hacia afuera de líquido traqueal en fetos de ovejas, lo que indica un movimiento torácico. Estos movimientos de la pared torácica difieren de los que siguieron al nacimiento en que fueron discontinuos. Otra característica interesante de la respiración fetal fue el *movimiento paradójico de la pared torácica* (figura 17-3). En el recién nacido o adulto, ocurre lo contrario. Una interpretación del movimiento respiratorio paradójico podría ser la tos para eliminar restos de líquido amniótico. Aunque la base fisiológica del reflejo respiratorio no se comprende completamente, dicho intercambio de líquido amniótico parece que es esencial para el desarrollo pulmonar normal (capítulo 7, p. 133). Dawes (1974) iden-

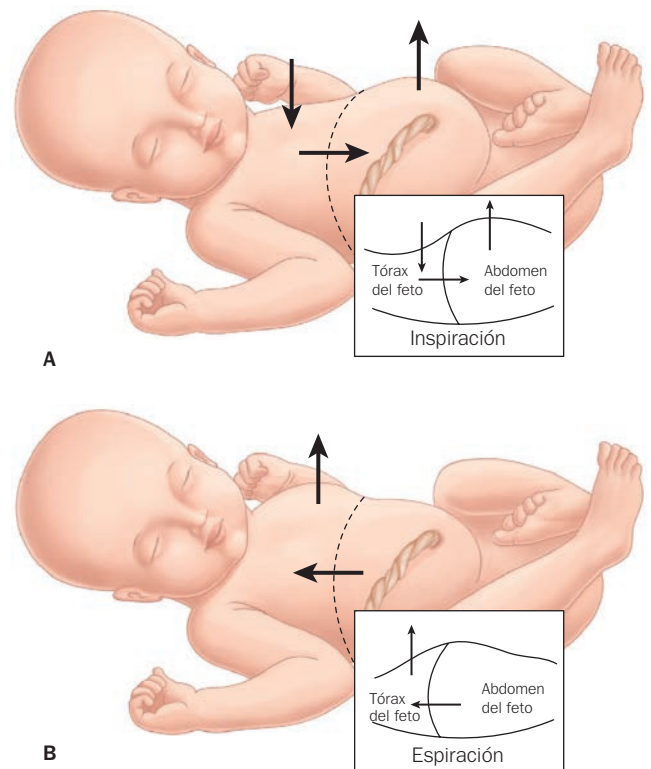


FIGURA 17-3 Movimiento paradójico del tórax con respiración fetal. Durante la inspiración (A), la pared del tórax se *hunde* paradójicamente y el abdomen sobresale, mientras que durante la espiración (B), la pared torácica se *expande*. (Adaptada de Johnson, 1988.)

tificó dos tipos de movimientos respiratorios. El primero corresponde a los *jadeos* o *suspiros* que ocurrieron con una frecuencia de 1 a 4 por minuto. El segundo, *ráfagas irregulares de respiración*, ocurrieron a velocidades de hasta 240 ciclos por minuto. Estos últimos movimientos respiratorios rápidos se asociaron con un movimiento ocular rápido. Badalian y colaboradores (1993) estudiaron la maduración de la respiración fetal normal utilizando el espectro del flujo de Doppler color y el análisis del líquido nasal como un índice de la función pulmonar. Sugirieron que la frecuencia respiratoria fetal disminuyó junto con un aumento del volumen respiratorio en el intervalo de 33 a 36 semanas y que esto coincidía con la maduración pulmonar.

Muchos investigadores han examinado los movimientos de la respiración fetal mediante ecografía para determinar si los movimientos de la pared torácica pueden reflejar la salud del feto. Se descubrió que algunos factores, además de la hipoxia, afectan los movimientos respiratorios fetales; por ejemplo, hipoglucemia, estímulos sonoros, tabaquismo, amniocentesis, parto inminente prematuro, edad gestacional, ritmo cardíaco fetal y el parto, durante los cuales es normal que cese la respiración.

Debido a que los movimientos de la respiración fetal son episódicos, puede que la interpretación de la salud del feto sea poco convincente cuando no hay respiración. Patrick y colaboradores (1980) realizaron una observación continua de 24 horas mediante ecografía para caracterizar los patrones de respiración fetal durante las últimas 10 semanas de embarazo. Se acumuló un total de 1 224 horas de observación fetal en 51 embarazos, y la figura 17-4 muestra los porcentajes de tiempo que el feto se pasa respirando cerca del término del embarazo. Resulta claro que hay una variación diurna, porque la respiración disminuye sustancialmente durante la noche. Además, esta actividad aumenta un poco después de las

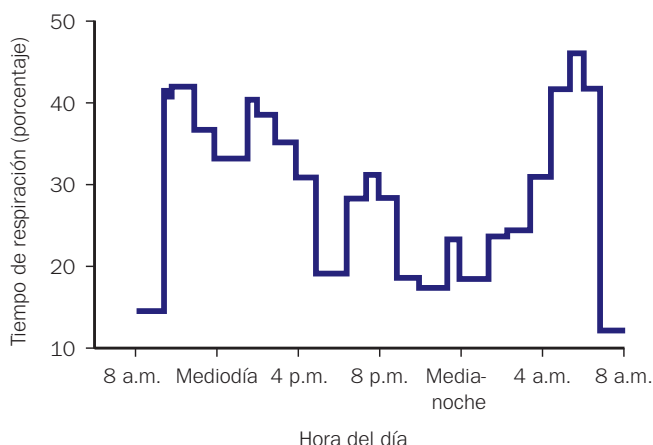


FIGURA 17-4 El porcentaje de tiempo de respiración de 11 fetos a las 38 a 39 semanas. Hay un aumento significativo en la respiración del feto después del desayuno. La actividad respiratoria disminuyó durante el día y alcanzó su mínimo entre las 8:00 p.m. y las 12:00 a.m. Hubo un aumento significativo en el porcentaje de tiempo de respiración entre las 4:00 y las 7:00 a.m., cuando las madres estaban durmiendo. (Adaptada con permiso de Patrick J, Campbell K, Carmichael L, et al. Patterns of human fetal breathing during the last 10 weeks of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1980 Jul;56(1):24-30.)

comidas de la madre. Se observó ausencia total de respiración en algunos de estos fetos normales hasta por 122 minutos, lo que indica que la evaluación fetal para diagnosticar el movimiento respiratorio ausente puede requerir largos periodos de observación.

La posibilidad de que la actividad respiratoria sea un marcador importante de la salud del feto no se cumple debido a la multiplicidad de factores que normalmente afectan la respiración. La mayoría de las aplicaciones clínicas han incluido la evaluación de otros índices biofísicos fetales, como el ritmo cardíaco. Como se analiza con posterioridad, la respiración fetal se ha convertido en un componente del *perfil biofísico*.

PRUEBA DE ESTRÉS DE CONTRACCIÓN

A medida que la presión del líquido amniótico aumenta con las contracciones uterinas, la presión miometrial excede la presión de colapso de los vasos que atraviesan el músculo uterino. Esto reduce finalmente el flujo de sangre al espacio intervilloso. Ocurren periodos breves de intercambio de oxígeno alterado, y si existe una patología uteroplacentaria, éstos provocan desaceleraciones tardías del ritmo cardíaco fetal (capítulo 24, p. 466). Las contracciones también pueden producir un patrón de desaceleraciones variables como resultado de la compresión del cordón, lo que sugiere

re oligohidramnios que a menudo es un fenómeno concomitante de la insuficiencia placentaria.

Ray y colegas (1972) utilizaron este concepto en 66 embarazos complicados y desarrollaron la *prueba de desafío con oxitocina* que luego se denominó *prueba de estrés de contracción*. La oxitocina intravenosa se usa para estimular las contracciones y el criterio para un resultado positivo de la prueba, es decir, un resultado anormal, es la desaceleración uniforme y repetitiva de la frecuencia cardíaca fetal tardía. Éstos reflejaron la forma de onda de la contracción uterina y tuvieron un inicio en o más allá del punto de contracción. Tales desaceleraciones tardías podrían ser el resultado de una insuficiencia uteroplacentaria. Los investigadores observaron que en su estudio las pruebas se repitieron generalmente una vez por semana, y concluyeron que los resultados negativos de la prueba de estrés de contracción, es decir, los resultados normales, pronosticaban la salud del feto. Una desventaja importante es que la prueba de estrés de contracción promedio requiere 90 minutos para completarse.

Para realizar la prueba, el ritmo cardíaco fetal y las contracciones uterinas se registran simultáneamente a través de un monitor externo. Si al menos tres contracciones espontáneas de 40 segundos o más ocurren en 10 minutos, no es necesaria la estimulación uterina (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016). Las contracciones se inducen mediante la estimulación con oxitocina o del pezón si hay menos de tres en 10 minutos. Para el uso de la oxitocina, se comienza con una infusión intravenosa diluida a una velocidad de 0.5 mU/min y se duplica cada 20 minutos hasta que se establece un patrón de contracción satisfactorio (Freeman, 1975). Los resultados de la prueba de estrés de contracción se interpretan de acuerdo con los criterios que se muestran en el **cuadro 17-1**.

La *estimulación del pezón* para inducir contracciones uterinas es generalmente exitosa para las pruebas de estrés de contracción (Huddleston, 1984). Un método consiste en que una paciente se frote un pezón a través de la ropa durante 2 minutos o hasta que comience la contracción. Esta estimulación del pezón por 2 minutos inducirá idealmente un patrón de tres contracciones por 10 minutos. De lo contrario, después de un intervalo de 5 minutos, se le indica que vuelva a intentar la estimulación del pezón para lograr el patrón deseado. Si esto no tiene éxito, entonces se puede usar oxitocina diluida. Las ventajas incluyen costo y tiempos de prueba reducidos. Algunos han informado hiperestimulación uterina impredecible y sufrimiento fetal, mientras que otros no encontraron que la actividad excesiva fuera perjudicial (Fragar, 1987; Schellpfeffer, 1985).

PRUEBAS SIN ESTRÉS

Freeman (1975) y Lee y colegas (1975) introdujeron la *prueba sin estrés* para describir la aceleración del ritmo cardíaco fetal en respuesta al movimiento fetal como un signo de salud fetal. Esta prueba incluyó el uso de la aceleración del ritmo cardíaco fetal detectado por Doppler, coincidente con los movimientos fetales percibidos por la madre. A fines de la década de 1970, la prueba sin estrés se había convertido en el principal método para evaluar la salud del feto.

CUADRO 17-1 Criterios para la interpretación de la prueba de estrés por contracción

Negativo: no hay desaceleraciones variables tardías o significativas
Positivo: desaceleraciones tardías después de 50% o más contracciones (incluso si la frecuencia de contracción es menor a tres en 10 minutos)
Sospechoso-ambiguo: desaceleraciones tardías intermitentes o desaceleraciones variables significativas
Hiperestimulante-ambiguo: desaceleraciones del ritmo cardíaco fetal que se producen en presencia de contracciones más frecuentes que cada 2 minutos o que duran más de 90 segundos
Insatisfactorio: menos de tres contracciones en 10 minutos o un trazado no interpretable

Ésta fue más fácil de realizar y los resultados normales se usaron para discriminar aún más las pruebas de estrés de contracción falsas positivas. De manera simplista, la prueba sin estrés es principalmente una prueba de la *condición fetal* y difiere de la prueba de estrés por contracción, que se considera una prueba de *función uteroplacentaria*. En la actualidad, la prueba sin estrés es el método primario más utilizado para la evaluación del bienestar fetal. También se ha incorporado al sistema de prueba de perfil biofísico, el cual se discutirá posteriormente.

■ Aceleración del ritmo cardíaco fetal

Las influencias autónomas están mediadas por los impulsos simpáticos o parasimpáticos de los centros del tallo cerebral que normalmente aumentan o disminuyen el ritmo cardíaco fetal. La *variabilidad de latido a latido* también está bajo el control del sistema nervioso autónomo (Matsuura, 1996). Por consiguiente, la pérdida patológica de la aceleración de la frecuencia cardíaca fetal puede verse en conjunción con la variabilidad de latido a latido significativamente disminuida (capítulo 24, p. 462). Sin embargo, la pérdida de dicha reactividad se asocia más comúnmente con los ciclos de sueño. También puede ser causada por depresión central a partir de medicamentos o por el tabaquismo (Jansson, 2005).

La prueba sin estrés se basa en la hipótesis de que el ritmo cardíaco de un feto sin acidosis causada por hipoxia o depresión neurológica, se acelerará temporalmente en respuesta al movimiento fetal. Los movimientos fetales durante las pruebas se identifican por la percepción materna y se registran. A medida que se desarrolla la hipoxia, estas aceleraciones del ritmo cardíaco fetal disminuyen (Smith, 1988).

La edad gestacional influye en la aceleración o la reactividad del ritmo cardíaco fetal. Pillai y James (1990b) estudiaron el desarrollo de los patrones de aceleración de la frecuencia cardíaca fetal durante el embarazo normal. El porcentaje de movimientos corporales que es acompañado por aceleraciones, así como la amplitud de estas aceleraciones, aumentan con la edad gestacional (figura 17-5). Guinn y colegas (1998) estudiaron los resultados de las pruebas sin estrés entre las semanas 25 y 28 de gestación en 188 fetos normales. Sólo 70% de estos fetos normales mostraron los 15 o más latidos requeridos por minuto (bpm) de la aceleración del ritmo cardíaco. Los grados menores de aceleración, es decir, 10 bpm, ocurrieron en 90% de los fetos.

El Taller de Monitoreo del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Fetal Humano (National Institute of Child Health and Human Development Fetal Monitoring Workshop) precisó la aceleración normal en función de la edad gestacional (Macones, 2008). En fetos de 32 semanas o más, la aceleración es de 15 bpm o superior por encima de la tasa de referencia y la aceleración dura 15 segundos o más, pero menos de 2 minutos. Antes de las 32 semanas, las aceleraciones normales se definen por un nivel óptimo de 10 bpm o superior por encima de la línea de base durante 10 segundos o más. Cousins y asociados (2012) compararon los criterios de dicho Taller recomendados para antes de las 32 semanas, es decir, 10 bpm/10 segundos, con criterios estándar de 15 bpm/15 segundos en una prueba aleatoria con 143 pacientes. No encontraron diferencias en los resultados perinatales.

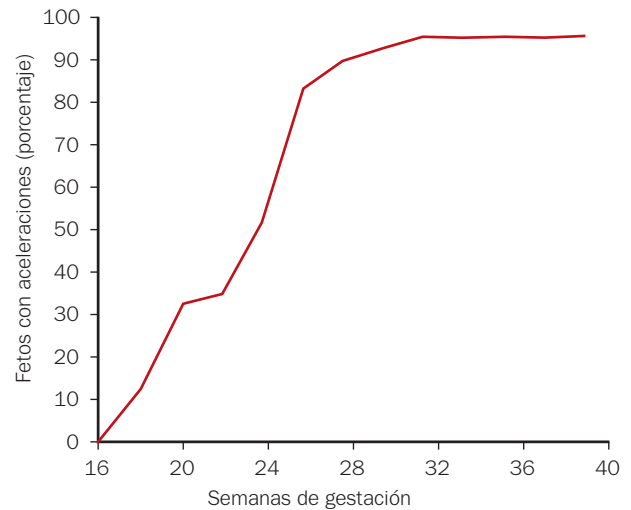


FIGURA 17-5 Porcentaje de fetos con al menos una aceleración sostenida de 15 bpm durante 15 segundos coincidente con el movimiento fetal. (Vuelta a trazar a partir de Pillai M, James D: The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy, *Obstet Gynecol.* 1990 Nov;76(5 Pt 1):812-816.)

■ Pruebas normales sin estrés

Los criterios para definir los resultados normales de las pruebas sin estrés difieren. Varían con respecto al número, la amplitud y la duración de las aceleraciones y la duración de la prueba. La definición recomendada por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016) requiere dos o más aceleraciones que alcancen un máximo de 15 bpm o superior, cada una de 15 segundos o más y que todas ocurran dentro de los 20 minutos de haber comenzado la prueba (figura 17-6). También se recomienda que se acepten las aceleraciones con o sin movimientos fetales, y que se realice un seguimiento de 40 minutos o más para explicar los ciclos del sueño fetal antes de concluir que la reactividad fetal es insuficiente.

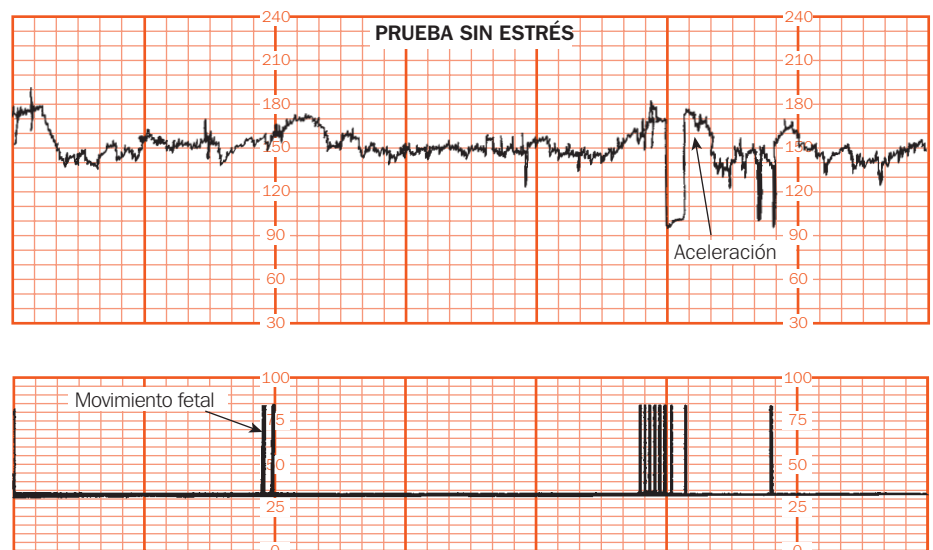


FIGURA 17-6 Prueba reactiva sin estrés. En el panel superior, obsérvese el aumento del ritmo cardíaco fetal en más de 15 latidos/min durante más de 15 segundos después de los movimientos fetales que están indicados por las marcas verticales (panel inferior).

Miller y colaboradores (1996b) revisaron los resultados en fetos con pruebas sin estrés consideradas no reactivas porque sólo hubo una aceleración. Concluyeron que una aceleración era tan confiable como dos para predecir el estado fetal saludable.

Aunque un número y una amplitud normales de aceleraciones parecen reflejar el bien estar fetal, su ausencia no es siempre un indicador de riesgo. De hecho, algunos investigadores han informado resultados falsos positivos de 90% o más (Devoe, 1986). Debido a que los fetos sanos no podrán desplazarse por periodos de hasta 75 minutos, algunos han considerado que una mayor duración de la prueba sin estrés puede incrementar el valor predictivo positivo de una prueba anormal, es decir, no reactiva (Brown, 1981). En este esquema, o bien la prueba se volvió reactiva durante un periodo de hasta 80 minutos o permaneció no reactiva durante 120 minutos, lo que indicó que el feto estaba muy enfermo.

No sólo difieren las definiciones de los resultados normales de las pruebas sin estrés, sino que la reproducibilidad de las interpretaciones es problemática (Hage, 1985). Por tanto, aunque la prueba sin estrés es popular, la confiabilidad de su interpretación debe mejorar.

■ Pruebas sin estrés anormal

Con base en lo anterior, una prueba sin estrés anormal no es siempre una señal de alarma y se puede ver con un feto dormido. Además, una prueba anormal puede volver a la normalidad a medida que cambia la condición fetal, como en el ejemplo que se muestra en la **figura 17-7**. Es importante destacar que una prueba normal sin estrés puede tornarse anormal si la condición fetal se deteriora.

Hay patrones anormales que pronostican de manera confiable el riesgo fetal grave (**figura 17-8**). Devoe y colaboradores (1985) concluyeron que las pruebas sin estrés que no fueron reactivas durante 90 minutos se asociaron casi invariablemente (93%) con una patología perinatal significativa. Hammacher y colaboradores (1968) describieron trazados con lo que denominaron un *patrón oscilatorio silencioso* que él consideraba peligroso. Éste consistía en una línea base de ritmo cardíaco fetal que oscilaba menos de 5 bpm y presumiblemente indicaba ausencia de aceleración y variabilidad de latido a latido.

Visser y colaboradores (1980) describieron un *cardiotocograma terminal* que incluía: 1) oscilación de línea de base de menos de 5 bpm, 2) aceleraciones ausentes, y 3) desaceleraciones tardías con contracciones uterinas espontáneas. Estos resultados fueron similares a las experiencias del Parkland Hospital en las que la ausencia de aceleraciones durante un periodo de registro de 80 minutos en 27 fetos se asoció de manera consistente con una evidencia de patología uteroplacentaria (Leveno, 1983). Esto último incluyó restricción del crecimiento fetal en 75%, oligohidramnios en 80%, acidemia fetal en 40%, meconio en 30% e infarto de la placenta en 93%.

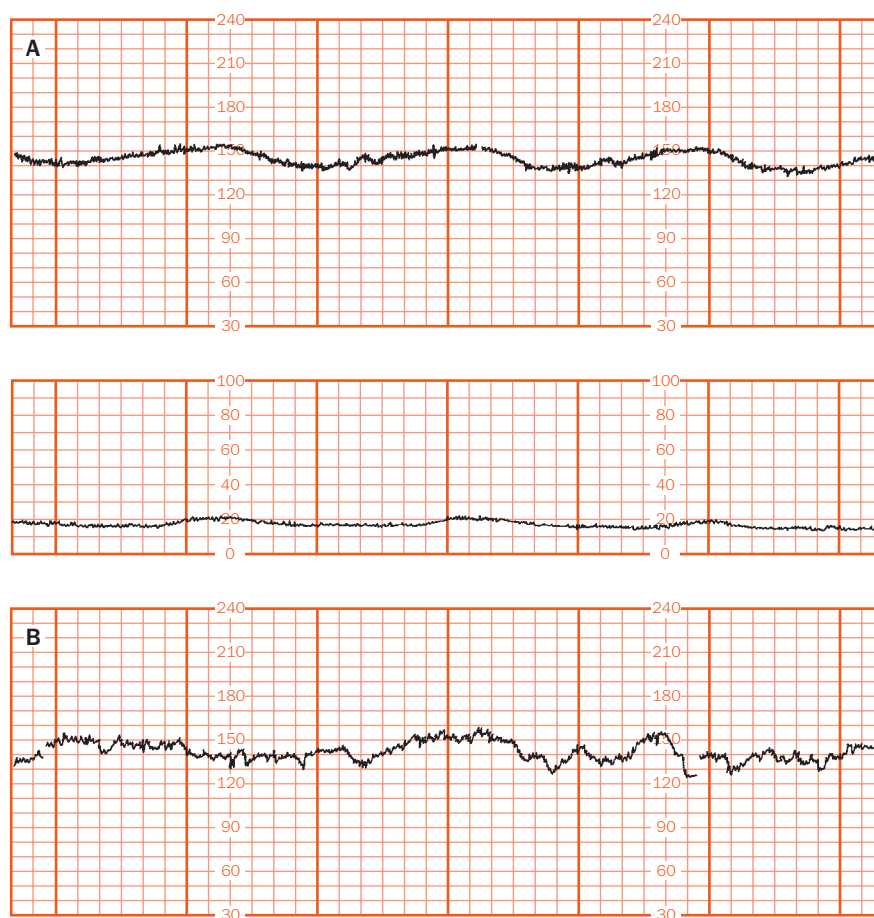


FIGURA 17-7 Dos trazados de ritmo cardíaco fetal antes del parto (FHR) en una mujer embarazada de 28 semanas con cetoacidosis diabética. **A.** Trazado del FHR (*panel superior*) y rastreo de la contracción que lo acompaña (*segundo panel*). El trazado, obtenido durante la acidemia materna y fetal, muestra ausencia de aceleraciones, disminución de la variabilidad y desaceleraciones tardías con contracciones espontáneas débiles. **B.** El trazado del ritmo cardíaco fetal muestra el regreso de las aceleraciones normales y la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal después de la corrección de la acidemia materna.

■ Intervalo entre pruebas

El intervalo entre las pruebas que se estableció originalmente de forma bastante arbitraria a los 7 días, parece que se acortó a medida que la experiencia evolucionó con pruebas sin estrés. De acuerdo con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016), algunos investigadores recomiendan pruebas más frecuentes para las pacientes con embarazo postérmino, embarazos múltiples, diabetes pregestacional, restricción del crecimiento fetal o hipertensión en el embarazo. En estas circunstancias, algunos investigadores realizan pruebas dos veces por semana y otras adicionales para chequear el deterioro materno o fetal, independientemente del tiempo transcurrido desde la última prueba. Otros realizan pruebas sin estrés diariamente o incluso con mayor frecuencia, como cuando hay un caso de preeclampsia grave alejada del término.

■ Desaceleraciones durante las pruebas sin estrés

Los movimientos fetales producen con frecuencia desaceleraciones del ritmo cardíaco. Timor-Tritsch y asociados (1978) informaron esto durante las pruebas sin estrés en la mitad o dos tercios de los trazados, según del vigor del movimiento fetal. Esta alta inci-

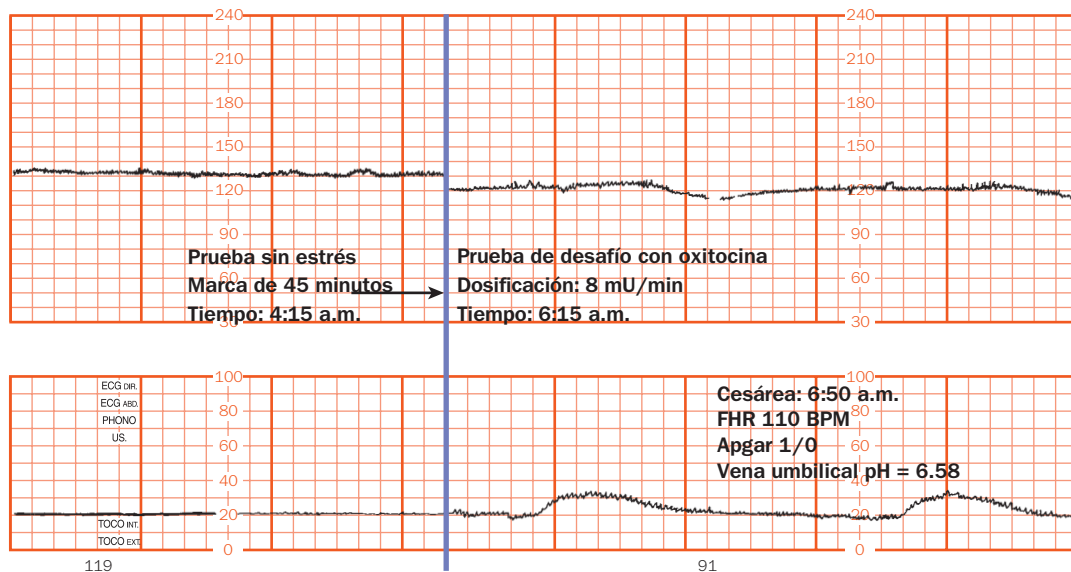


FIGURA 17-8 Prueba no reactiva sin estrés (*lado izquierdo del trazado*) seguida de una prueba de estrés por contracción que muestra lentas desaceleraciones tardías (*lado derecho del trazado*). Se realizó un parto mediante cesárea y el feto gravemente acídico no pudo ser reanimado.

dencia de desaceleraciones hace que la interpretación de su significado sea inevitablemente problemática. De hecho, Meis y colaboradores (1986) informaron que las desaceleraciones variables del ritmo cardíaco fetal durante las pruebas sin estrés no eran un signo de riesgo fetal. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016) ha concluido que las desaceleraciones variables, si son no repetitivas y breves (menos de 30 segundos) no indican riesgo fetal o la necesidad de intervención obstétrica. Por el contrario, las desaceleraciones variables repetitivas, al menos tres en 20 minutos, incluso si son leves, se han asociado con un mayor riesgo de parto mediante cesárea por sufrimiento fetal. Se ha informado que las desaceleraciones que duran 1 minuto o más tienen un pronóstico aún peor (Bourgeois, 1984; Druzin, 1981; Pazos, 1982).

Hoskins y colegas (1991) intentaron perfeccionar la interpretación de las pruebas que muestran desaceleraciones variables mediante la adición de una estimación ecográfica del volumen de líquido amniótico. La incidencia de parto por cesárea debido al sufrimiento fetal intraparto aumentó progresivamente junto con la gravedad de las desaceleraciones variables y la disminución del volumen de líquido amniótico. Las desaceleraciones variables graves durante una prueba sin estrés además de un índice de líquido amniótico (AFI, *amniotic fluid index*) ≤ 5 cm dieron como resultado una tasa de cesárea de 75%. Sin embargo, el sufrimiento fetal en el parto también se desarrolló frecuentemente en aquellos embarazos con desaceleraciones variables pero con cantidades normales de líquido amniótico. Grubb y Paul (1992) reportaron resultados similares.

■ Pruebas sin estrés falso-normal

Smith y colaboradores (1987) realizaron un análisis detallado de las causas de muerte fetal en los 7 días de las pruebas normales sin estrés. La indicación más común para la prueba fue el embarazo postérmino. El intervalo medio entre las pruebas y la muerte fue de 4 días, con un rango de 1 a 7 días. El hallazgo de autopsia más común fue la aspiración de meconio, a menudo asociada con algún tipo de anomalía del cordón umbilical. Llegaron a la conclusión de que un trauma asfixiante agudo había provocado jadeo fetal. También concluyeron que las pruebas sin estrés eran inadecuadas para evitar un evento de asfixia agudo y que otras características biofísicas podrían ser beneficiosas. Es importante destacar que la evalua-

ción del volumen de líquido amniótico se consideró valiosa. Otras causas frecuentes de muerte fetal incluyen infección intrauterina, posición anormal del cordón, malformaciones y desprendimiento de la placenta.

PRUEBAS DE ESTIMULACIÓN ACÚSTICA

Se han utilizado sonidos externos fuertes para sobresaltar al feto y, por tanto, provocar la aceleración del ritmo cardíaco, una *prueba de estimulación acústica sin estrés*. Se coloca un estimulador acústico comercialmente disponible en el abdomen de la madre y se aplica un estímulo de 1 a 2 segundos (Eller, 1995). Esto puede repetirse hasta tres veces hasta por 3 segundos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016). Una respuesta positiva se define como la aparición rápida de una aceleración de calificación después de la estimulación (Devoe, 2008). En un ensayo aleatorio de 113 pacientes sometidas a pruebas sin estrés, la estimulación vibroacústica acortó el tiempo de prueba de 24 a 15 minutos (Pérez-Delboy, 2002). Resultados similares fueron reportados por Turitz y colaboradores (2012). Laventhal y colegas (2003) informaron que se podría provocar una taquiarritmia fetal por estimulación vibroacústica.

PERFIL BIOFÍSICO

Manning y colegas (1980) propusieron el uso combinado de cinco variables biofísicas fetales como medios más precisos que un elemento único para evaluar la salud fetal. Típicamente, estas pruebas requieren que el examinador emplee de 30 a 60 minutos. En el **cuadro 17-2** se muestran los cinco componentes biofísicos fetales evaluados: 1) aceleración del ritmo cardíaco, 2) respiración, 3) movimientos, 4) tono y 5) volumen de líquido amniótico. A las variables normales se les asignó un puntaje de 2 cada una y las anormales recibieron un puntaje de 0. Por tanto, el puntaje más alto posible para un feto normal es 10. Los medicamentos maternos como narcóticos y sedantes pueden reducir significativamente el puntaje (Kopecky, 2000). Ozkaya y colaboradores (2012) descubrieron que los puntajes de las pruebas biofísicas eran más altos si se realizaba una prueba por la noche (8:00 a 10:00 p.m.) en comparación con las 8:00 a 10:00 a.m.

CUADRO 17-2 Componentes y puntuaciones para el perfil biofísico

Componente	Puntuación 2	Puntuación 0
Prueba sin estrés ^a	≥2 aceleraciones de ≥15 latidos/min durante ≥15 segundos en 20-40 min	0 o 1 aceleración en 20-40 minutos
Respiración fetal	≥1 episodio de respiración rítmica que dura ≥30 segundos en 30 minutos	<30 segundos de respiración en 30 minutos
Movimiento fetal	≥3 movimientos moderados del cuerpo o de las extremidades en 30 min	<3 movimientos moderados
Tono fetal	≥1 episodio de extensión de las extremidades y posterior retorno a la flexión	0 eventos de extensión/flexión
Volumen de líquido amniótico ^b	Una bolsa de líquido amniótico que mide al menos 2 cm en dos planos perpendiculares entre sí (bolsa de 2 × 2 cm)	La mayor bolsa vertical individual es ≤2 cm

^a Puede omitirse si los cuatro componentes de la ecografía son normales.

^b Se justifica una evaluación adicional, independientemente de la puntuación biofísica compuesta, si la bolsa de líquido amniótico vertical mayor es ≤2 cm.

Manning y colegas (1987) evaluaron más de 19 000 embarazos utilizando la interpretación del perfil biofísico y el tratamiento que se muestra en el **cuadro 17-3**. Más de 97% de los embarazos evaluados tuvieron resultados de pruebas normales. Reportaron un índice de prueba falsa-normal (definido por una muerte previa al parto de un feto estructuralmente normal) de aproximadamente 1 por 1 000. Las causas identificables más comunes de muerte fetal después de un perfil biofísico normal incluyen hemorragia fetomaterna, accidentes del cordón umbilical y desprendimiento placentario (Dayal, 1999).

Manning y colegas (1993) publicaron una notable descripción de 493 fetos en los que se obtuvieron puntuaciones biofísicas inmediatamente anteriores a la medición de los valores de pH de la sangre venosa umbilical obtenidos mediante cordocentesis previa al parto. Aproximadamente 20% de los fetos evaluados tenían restricción de crecimiento y el resto tenía anemia hemolítica aloimmune. Como se muestra en la **figura 17-9**, una puntuación biofísica de 0 se relacionó casi invariablemente con una acidemia fetal significativa, mientras que una puntuación normal de 8 o 10 se asoció con un

pH normal. Un resultado equívoco de la prueba (una puntuación de 6), constituyó un mal predictor de un resultado anómalo. A medida que la puntuación anormal disminuyó de 2 o 4 a 0, esta disminución fue un factor pronóstico más preciso del resultado fetal anormal. Por tanto, en general, estas puntuaciones ofrecen poca sensibilidad para predecir el pH de la sangre del cordón umbilical.

Estudios similares han corroborado estos hallazgos. Salvesen y colegas (1993) concluyeron que el perfil biofísico tenía un valor limitado en la predicción del pH fetal. Weiner y colaboradores (1996) evaluaron 135 fetos que tenían una restricción del crecimiento manifiesta y llegaron a una conclusión similar. Kaur y colegas (2008) realizaron perfiles biofísicos diarios para determinar el tiempo de administración óptimo en 48 fetos prematuros con crecimiento restringido que pesaban menos de 1 000 g. A pesar de las puntuaciones de 8 en 27 fetos y de 6 en 13, hubo seis muertes y 21 fetos acidémicos. Lalor y colaboradores (2008) realizaron una revisión Cochrane y concluyeron que no hay pruebas suficientes para apoyar el uso del perfil biofísico como prueba de bienestar fetal en embarazos de alto riesgo.

CUADRO 17-3 Interpretación de la puntuación del perfil biofísico

Puntuación de perfil biofísico	Interpretación	Tratamiento recomendado
10	Feto normal no asfixiado	Sin indicación fetal para la intervención; repita la prueba semanalmente, excepto en pacientes diabéticos y en el embarazo postérmino (dos veces a la semana)
8/10 (AFV normal)	Feto normal no asfixiado	Sin indicación fetal para la intervención; repita las pruebas de acuerdo con el protocolo
8/8 (NST no hecho)		
8/10 (disminución de AFV)	Sospecha de asfixia fetal crónica	Inducir el parto
6	Posible asfixia fetal	Si el volumen del líquido amniótico es anormal, inducir el parto Si el líquido es normal con >36 semanas, y el cuello uterino se considera favorable, inducir el parto Si la repetición de la prueba es ≤6, inducir el parto Si la repetición de la prueba es >6, observe y repita según el protocolo
4	Asfixia fetal probable	Repita la prueba el mismo día; si la puntuación del perfil biofísico es ≤6, inducir el parto
0 a 2	Asfixia fetal casi segura	Inducir el parto

AFV (amniotic fluid volume): volumen de líquido amniótico; NST (nonstress test): prueba sin estrés.

Reproducido con permiso de Manning FA, Morrison I, Harman CR, et al. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring: experience in 19 221 referred high-risk pregnancies. II. An analysis of false-negative fetal deaths, *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Oct;157(4 Pt 1):880-884.

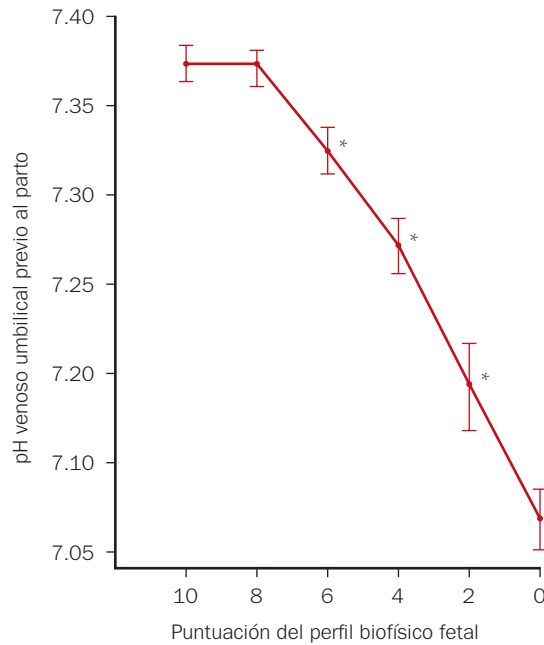


FIGURA 17-9 El pH medio de la vena umbilical (± 2 SD) obtenido por cordocentesis en relación con la categoría de puntuación del perfil biofísico fetal. (Datos de Manning, 1993.)

■ Perfil biofísico modificado

Debido a que el perfil biofísico requiere mucha mano de obra y una persona entrenada en ecografía, Clark y colaboradores (1989) utilizaron un perfil biofísico abreviado como prueba de detección de primera línea en 2 628 embarazos con un feto único. Específicamente, se realizó una prueba vibroacústica sin estrés dos veces por semana y se combinó con una determinación de AFI para la cual ≤ 5 cm se consideró anormal (capítulo 11, p. 230). Este perfil biofísico abreviado requirió cerca de 10 minutos para realizarse, y concluyeron que era un excelente método de vigilancia previo al parto porque no había muertes fetales inesperadas.

Nageotte y colegas (1994) también combinaron pruebas sin estrés quincenales con el AFI y consideraron que las medidas ≤ 5 cm eran anormales. Realizaron 17 429 perfiles biofísicos modificados en 2 774 pacientes y concluyeron que tal prueba era una excelente herramienta de vigilancia fetal. Miller y colaboradores (1996a) informaron resultados con más de 54 000 perfiles biofísicos modificados realizados en 15 400 embarazos de alto riesgo. Describieron una tasa de falsos negativos de 0.8 por 1 000 y una tasa de falsos positivos de 1.5%.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016) ha concluido que la prueba del perfil biofísico modificado es tan predictiva del bienestar fetal como otros enfoques de vigilancia biofísica del feto.

VOLUMEN DE LÍQUIDO AMNIÓTICO

La importancia de la estimación del volumen de líquido amniótico está indicada por su inclusión en prácticamente todos los esquemas en los que se evalúa la salud del feto (Frøen, 2008). Esto se basa en el hecho de que la disminución de la perfusión uteroplacentaria puede provocar un menor flujo sanguíneo renal en el feto, disminución de la producción de orina y, en último término, oligohidramnios (capítulo 11, p. 231). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016) concluye que los datos disponibles de estudios aleatorios indican que el uso de la medición de bolsa ver-

tical más profunda, a diferencia del AFI, para diagnosticar oligohidramnios se asocia con una reducción de intervenciones innecesarias sin un aumento en resultados perinatales adversos (Nabhan, 2008; Reddy, 2014).

VELOCIMETRÍA DOPPLER

La velocidad del flujo sanguíneo medida por ultrasonido Doppler refleja la impedancia corriente abajo (capítulo 10, p. 213). Para los fetos con crecimiento restringido, varios circuitos vasculares fetales, incluyendo la arteria umbilical, la arteria cerebral media y el conducto venoso han sido evaluados como herramientas de diagnóstico para el bienestar del feto (capítulo 44, p. 854). La velocimetría Doppler de la arteria uterina materna también se ha evaluado como una modalidad para predecir la disfunción placentaria, con el objetivo de equilibrar la muerte fetal intrauterina frente a los riesgos del parto prematuro (Ghidini, 2007). Incluso los efectos del sildenafil en ovejas preñadas se han evaluado utilizando la velocimetría Doppler (Alanne, 2017). El razonamiento es que el sildenafil mejoraría el flujo sanguíneo placentario en presencia de insuficiencia placentaria. Esto resultó ser falso, ya que el sildenafil se asoció con efectos perjudiciales en la dinámica cardiovascular fetal.

■ Velocidad del flujo sanguíneo Doppler

Las formas de onda se estudiaron por primera vez en las arterias umbilicales al final del embarazo, y las formas de onda anormales se correlacionaron con la hipovascularidad de las vellosidades placentarias. Alrededor de 60-70% de los canales arteriales placentarios pequeños deben obliterarse antes de que la forma de onda Doppler de la arteria umbilical se vuelva anormal. Dicha patología vascular placentaria extensa tiene un efecto importante en la circulación fetal. Según Trudinger (2007), debido a que más de 40% de la producción ventricular fetal combinada se dirige a la placenta, la obstrucción del canal vascular placentario aumenta la poscarga y conduce a la hipoxemia fetal. Esto a su vez lleva a la dilatación ventricular y a la redistribución del flujo sanguíneo de la arteria cerebral media. En última instancia, la presión aumenta en el conducto venoso debido a la poscarga en el lado derecho del corazón fetal (Baschat, 2004). Clínicamente, las formas de ondas Doppler anormales en el conducto venoso son un hallazgo tardío en la progresión del deterioro fetal debido a la hipoxemia crónica.

■ Velocimetría de la arteria umbilical

La relación sistólico-diastólica (S/D) de la arteria umbilical se considera anormal si es mayor que el percentil 95 para la edad gestacional o si el flujo diastólico está ausente o invertido (capítulo 10, p. 213). La ausencia o inversión del flujo al final de la diástole significa una mayor impedancia para el flujo sanguíneo de la arteria umbilical (figura 44-8, p. 854). Se informa que es el resultado de vellosidades placentarias mal vascularizadas y se observa en casos extremos de restricción del crecimiento fetal (Todros, 1999). De acuerdo con Zeloy y colegas (1996), la tasa de mortalidad perinatal por ausencia de flujo al final de la diástole fue de alrededor de 10% y para el flujo al final de la diástole invertido, se aproximó a 33%.

Spinillo y colegas (2005) estudiaron el resultado del neurodesarrollo a los 2 años de edad en 266 fetos con crecimiento restringido, nacidos entre las 24 y 35 semanas de gestación. De los bebés que habían mostrado flujo ausente o invertido de la arteria umbilical, 8% tenía evidencia de parálisis cerebral en comparación con 1% de aquellos en quienes el flujo Doppler había sido normal.

La ecografía Doppler de la arteria umbilical se ha sometido a una evaluación más extensa con estudios controlados aleatorios que

cualquier prueba previa de salud fetal. Williams y colegas (2003) realizaron pruebas aleatorias sin estrés o con velocimetría Doppler a 1 360 pacientes con alto riesgo. Encontraron una incidencia significativamente mayor de cesárea por sufrimiento fetal en el grupo de prueba sin estrés en comparación con el otro grupo, al cual se le practicó la velocimetría Doppler, 8.7 frente a 4.6%, respectivamente. Una interpretación de este hallazgo es que la prueba sin estrés identificó con mayor frecuencia fetos en peligro. Por el contrario, Gonzalez y colaboradores (2007) encontraron que los hallazgos Doppler anormales en la arteria umbilical en una cohorte de fetos con crecimiento restringido, fueron los mejores factores predictivos de los resultados perinatales.

La utilidad de la velocimetría Doppler de la arteria umbilical fue estudiada por El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016). Concluyeron que no se ha demostrado ningún otro beneficio excepto en embarazos con sospecha de restricción del crecimiento fetal. Del mismo modo, la velocimetría no ha demostrado ser valiosa como una prueba de detección del riesgo fetal en la población obstétrica general.

Se han estudiado algunos otros índices Doppler feto-maternales que incluyen la arteria cerebral media fetal y el conducto venoso y las arterias uterinas. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016) concluyó que las investigaciones con Doppler de otros vasos sanguíneos además de la arteria umbilical no han demostrado mejorar el resultado perinatal.

■ Arteria cerebral media

Como se discutió, en este momento, no se recomienda el examen de velocimetría Doppler de la arteria cerebral media (MCA, *middle cerebral artery*) para detectar el riesgo fetal. Aun así, la tecnología ha recibido especial atención debido a las observaciones de que el feto hipóxico intenta hacer una *preservación cerebral* al reducir la impedancia cerebrovascular y, por tanto, aumentar el flujo sanguíneo. Se ha documentado que dicha preservación cerebral en fetos con restricción de crecimiento se revierte (Konje, 2001). Los investigadores informaron que 8 de los 17 fetos con esta inversión murieron. Ott y colaboradores (1998) realizaron un estudio aleatorio a 665 pacientes que se sometieron a una evaluación de perfil biofísico modificado para un perfil solo o combinado con la evaluación del flujo de velocidad de la arteria umbilical y la cerebral media. Los resultados del embarazo entre estos dos grupos de estudio no difirieron significativamente.

La velocimetría Doppler de la arteria cerebral media ha demostrado ser valiosa para detectar la anemia fetal grave en 165 fetos con aloinmunización mediante antígeno D. Oepkes y colegas (2006) compararon prospectivamente la amniocentesis en serie para la medición de los niveles de bilirrubina con la medición Doppler de la velocidad sistólica máxima en la arteria cerebral media. Estos investigadores concluyeron que el Doppler podría reemplazar con seguridad la amniocentesis en el tratamiento de embarazos aloinmunizados. Como se discutió en el capítulo 15 (p. 303), se ha informado que esta técnica es útil para la detección y el manejo de la anemia fetal por cualquier causa (Moise, 2008).

■ Conducto venoso

La ecografía Doppler también se ha utilizado para evaluar la circulación venosa fetal. Bilardo y colegas (2004) estudiaron prospectivamente la velocimetría Doppler de la arteria umbilical y del conducto venoso en 70 fetos con crecimiento restringido a las 26 a 33 semanas de gestación. Concluyeron que la velocimetría del conducto venoso fue el mejor factor pronóstico del resultado perinatal. Es importante destacar que el flujo negativo o invertido en el conducto fue un hallazgo tardío porque estos fetos ya habían sufrido un daño multiorgánico irreversible debido a la hipoxemia. Ade-

más, la edad gestacional al momento del parto fue un determinante importante del resultado perinatal independiente del flujo del conducto venoso. Específicamente, 36% de los fetos con crecimiento restringido entre las 26 y 29 semanas de gestación murieron en comparación con sólo 5% entre las 30 y 33 semanas.

Baschat y colaboradores (2007) estudiaron 604 fetos con crecimiento restringido mediante velocimetría Doppler de la arteria umbilical, la arteria cerebral media y el conducto venoso y llegaron a conclusiones similares. Específicamente, el flujo ausente o invertido en el conducto venoso se asoció con un colapso metabólico fetal generalizado y profundo. También informaron que la edad gestacional era un cofactor convincente en el resultado perinatal final para los fetos con crecimiento restringido que nacieron antes de las 30 semanas. Dicho de otra manera, para cuando se observa un flujo gravemente anormal en el conducto venoso, es demasiado tarde porque el feto ya está cerca de la muerte. Por el contrario, el parto adelantado pone al feto en riesgo de muerte debido al nacimiento prematuro. Ghidini (2007) concluyó que estos informes no respaldan el uso sistemático del Doppler del conducto venoso en el control de fetos con crecimiento restringido y recomendó realizar más estudios.

■ Arteria uterina

La resistencia vascular en la circulación uterina disminuye normalmente en la primera mitad del embarazo debido a la invasión del tejido trofoblástico a los vasos uterinos maternos (capítulo 5, p. 92). Este proceso puede detectarse utilizando la velocimetría de flujo Doppler, y el Doppler de la arteria uterina puede ser de gran utilidad para evaluar los embarazos con alto riesgo de insuficiencia uteroplacentaria (Abramowicz, 2008). La persistencia o el desarrollo de patrones de alta resistencia se ha relacionado con diversas complicaciones del embarazo (Lees, 2001; Yu, 2005). En un estudio de 30 519 pacientes británicas no seleccionadas, Smith y colegas (2007) evaluaron la velocimetría de la arteria uterina a las 22 a 24 semanas de gestación. El riesgo de muerte fetal antes de las 32 semanas, cuando se asoció con desprendimiento, preeclampsia o restricción del crecimiento fetal, se relacionó significativamente con el flujo de alta resistencia. Esto ha conducido a propuestas para que se continúe la investigación de la velocimetría Doppler de la arteria uterina como una herramienta de diagnóstico para detectar embarazos en riesgo de muerte fetal (Reddy, 2008). Sciscione y Hayes (2009) examinaron el uso de los estudios de flujo Doppler de la arteria uterina en la práctica obstétrica. Debido a que faltan los estándares para la técnica de estudio y los criterios para una prueba anormal, notaron que los estudios Doppler de la arteria uterina no deben considerarse una práctica estandarizada en poblaciones de bajo o alto riesgo.

RESUMEN DE PRUEBAS PRENATALES

Los pronósticos prenatales de salud fetal han sido claramente el foco de un interés intenso y surgen varios temas. En primer lugar, a pesar de la evolución continua de las opciones de prueba, la precisión o eficacia de cualquier método dado es limitada. En segundo lugar, el amplio rango de variación biológica normal del feto hace que la interpretación de los resultados en las pruebas constituya un reto. Por último, a pesar de la invención de métodos de prueba cada vez más complejos, los resultados anormales pocas veces son confiables, lo que llevó a muchos médicos a utilizar pruebas prenatales para pronosticar el *bienestar* fetal en lugar de la *enfermedad*.

Platt y colaboradores (1987) revisaron la eficacia de las pruebas prenatales entre 1971 y 1985 en el Hospital del Condado de Los Ángeles. Durante este periodo de 15 años, se trataron más de 200 000 embarazos, y casi 17 000 de estas pacientes se sometieron a pruebas

previas al parto de varios tipos. La vigilancia fetal aumentó de <1% de los embarazos a principios de la década de 1970, a 15% a mediados de la década de 1980. Estos autores concluyeron que dicha prueba fue claramente beneficiosa porque la tasa de mortalidad fetal fue significativamente menor en los embarazos evaluados de alto riesgo en comparación con la tasa de los no evaluados. El estudio, sin embargo, no consideró otras innovaciones incorporadas en la práctica médica durante esos 15 años. Los resultados preliminares de Ghana sugieren que las pruebas sin estrés pueden ser beneficiosas en los países de bajos recursos (Lawrence, 2016). En un estudio observacional de 316 embarazos complicados por hipertensión gestacional, las pacientes sometidas a pruebas sin estrés tuvieron un menor riesgo de muerte fetal no significativa en comparación con las que no fueron evaluadas, 3.6 frente a 9.2%, respectivamente.

Los beneficios de las pruebas fetales prenatales no se han evaluado suficientemente en estudios aleatorios controlados según Thacker y Berkelman (1986). Esto se concluyó después de revisar 600 informes que incluyeron sólo cuatro estudios aleatorios que no fueron potenciados para permitir la detección de beneficios importantes. A partir de su revisión, Enkin y colegas (2000) concluyeron que “a pesar de su uso generalizado, la mayoría de las pruebas de bienestar fetal deben considerarse por su valor experimental y no como herramientas clínicas validadas”.

Otra pregunta importante y sin respuesta es si mediante la vigilancia fetal antes del parto se identifica la asfixia fetal lo suficientemente temprano como para prevenir el daño cerebral. Manning y colaboradores (1998) estudiaron la incidencia de la parálisis cerebral en 26 290 embarazos de alto riesgo tratados con pruebas de perfil biofísico en serie. Estos resultados se compararon con los de 58 657 embarazos de bajo riesgo en los que no se realizaron pruebas previas al parto. La tasa de parálisis cerebral fue de 1.3 por 1 000 en los embarazos probados en comparación con 4.7 por 1 000 en las pacientes no evaluadas. Todd *et al.* (1992) intentaron correlacionar el desarrollo cognitivo en lactantes de hasta 2 años de edad después de una velocimetría Doppler anormal de la arteria umbilical o de los resultados de la prueba sin estrés. Sólo las pruebas anormales sin estrés se asociaron con resultados cognitivos ligeramente más pobres. Estos investigadores concluyeron que para el momento en que se diagnostica el riesgo fetal con pruebas prenatales, el daño ya se ha prolongado. Low y colegas (2003) llegaron a una conclusión similar.

De acuerdo con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016), un resultado de prueba fetal previo al parto normal brinda la seguridad de que el nacimiento de un bebé muerto no ocurrirá en una semana. Se llegó a esta conclusión después de un análisis de los informes de las tasas de muerte fetal asociadas con las diversas pruebas de ritmo cardíaco fetal antes del parto (**cuadro 17-4**). Tenga en cuenta que estos resultados se corrigen para elimi-

nar las anomalías letales y las catástrofes impredecibles, como el desprendimiento de la placenta o los accidentes del cordón umbilical. La consideración más importante para decidir cuándo comenzar las pruebas previas al parto es el pronóstico de la supervivencia neonatal.

La gravedad de las enfermedades maternas es otra. En general, con la mayoría de los embarazos de alto riesgo, las pruebas comienzan entre las 32 y 34 semanas de gestación. Los embarazos con complicaciones graves puede que requieran pruebas en un momento anterior como en las semanas 26 a 28 de gestación. Se ha establecido de manera arbitraria una frecuencia para la repetición de las pruebas de 7 días, pero a menudo se realizan pruebas con una frecuencia mayor.

REFERENCIAS

- Abramowicz JS, Sheiner E. Ultrasound of the placenta: a systemic approach. Part II: function assessment (Doppler). *Placenta* 2008;29(11):921.
- Alanne L, Hoffren J, Haapsamo M, *et al.* Effect of sildenafil citrate on fetal central hemodynamics and placental volume blood flow during hypoxemia in a chronic sheep model. Abstract No. 25. Presented presented in the 37th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine. 2017; January 23–28.
- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: *Guidelines for perinatal care*, 8a. ed. Elk Grove Village, AAP, 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Antepartum fetal surveillance. *Practice Bulletin* No. 145, July 2014, Reaffirmed 2016.
- Badalian SS, Chao CR, Fox HE, *et al.* Fetal breathing-related nasal fluid flow velocity in uncomplicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:563.
- Baschat AA. Opinion and review: Doppler application in the delivery timing in the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:118.
- Baschat AA, Cosmi E, Bilardo C, *et al.* Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; 109:253.
- Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, *et al.* Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:199.
- Bourgeois FJ, Thiagarajah S, Harbert GM Jr, *et al.* The significance of fetal heart rate decelerations during nonstress testing. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:213.
- Brown R, Patrick J. The nonstress test: how long is enough? *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:646.
- Clark SL, Sabey P, Jolley K, *et al.* Nonstress testing with acoustic stimulation and amniotic fluid volume assessment: 5973 tests without unexpected fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:694.
- Cousins LM, Poeltler DM, Faron S, *et al.* Nonstress testing at ≤ 32.0 weeks' gestation: a randomized trial comparing different assessment criteria. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(4): 311.e1.
- Dawes GS. Breathing before birth in animals and man. An essay in medicine. *Physiol Med* 1974; 290:557.
- Dawes GS, Fox HE, Leduc BM, *et al.* Respiratory movements and rapid eye movement sleep in the foetal lamb. *J Physiol* 1972; 220:119.
- Dayal AK, Manning FA, Berck DJ, *et al.* Fetal death after normal biophysical profile score: an eighteen years' experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1231.
- Devoe LD. Antenatal fetal assessment: contraction stress test, nonstress test, vibroacoustic stimulation, amniotic fluid volume, biophysical profile, and modified biophysical profile—an overview. *Semin Perinatol* 2008;32(4):247.
- Devoe LD, Castillo RA, Sherline DM, *et al.* The nonstress test as a diagnostic test: a critical reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1986;152:1047.
- Devoe LD, McKenzie J, Searle NS, *et al.* Clinical sequelae of the extended nonstress test. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1074.
- DeVries JI, Visser GH, Prechtl NF. The emergence of fetal behavior. II. Quantitative aspects. *Early Hum Dev* 1985;12:99.
- Druzin ML, Gratacos J, Keegan KA, *et al.* Antepartum fetal heart rate testing. 7. The significance of fetal bradycardia. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139:194.
- Eller DP, Scardo JA, Dillon AE, *et al.* Distance from an intrauterine hydrophone as a factor affecting intrauterine sound pressure levels pro-

CUADRO 17-4 Tasas de muerte fetal en 1 semana de prueba normal de vigilancia fetal previa al parto

Prueba fetal previa al parto	Tasa de mortalidad en recién nacidos ^a / 1 000	
		Número
Prueba sin estrés	1.9	5 861
Prueba de estrés de contracción	0.3	12 656
Perfil biofísico	0.8	44 828
Perfil biofísico modificado	0.8	54 617

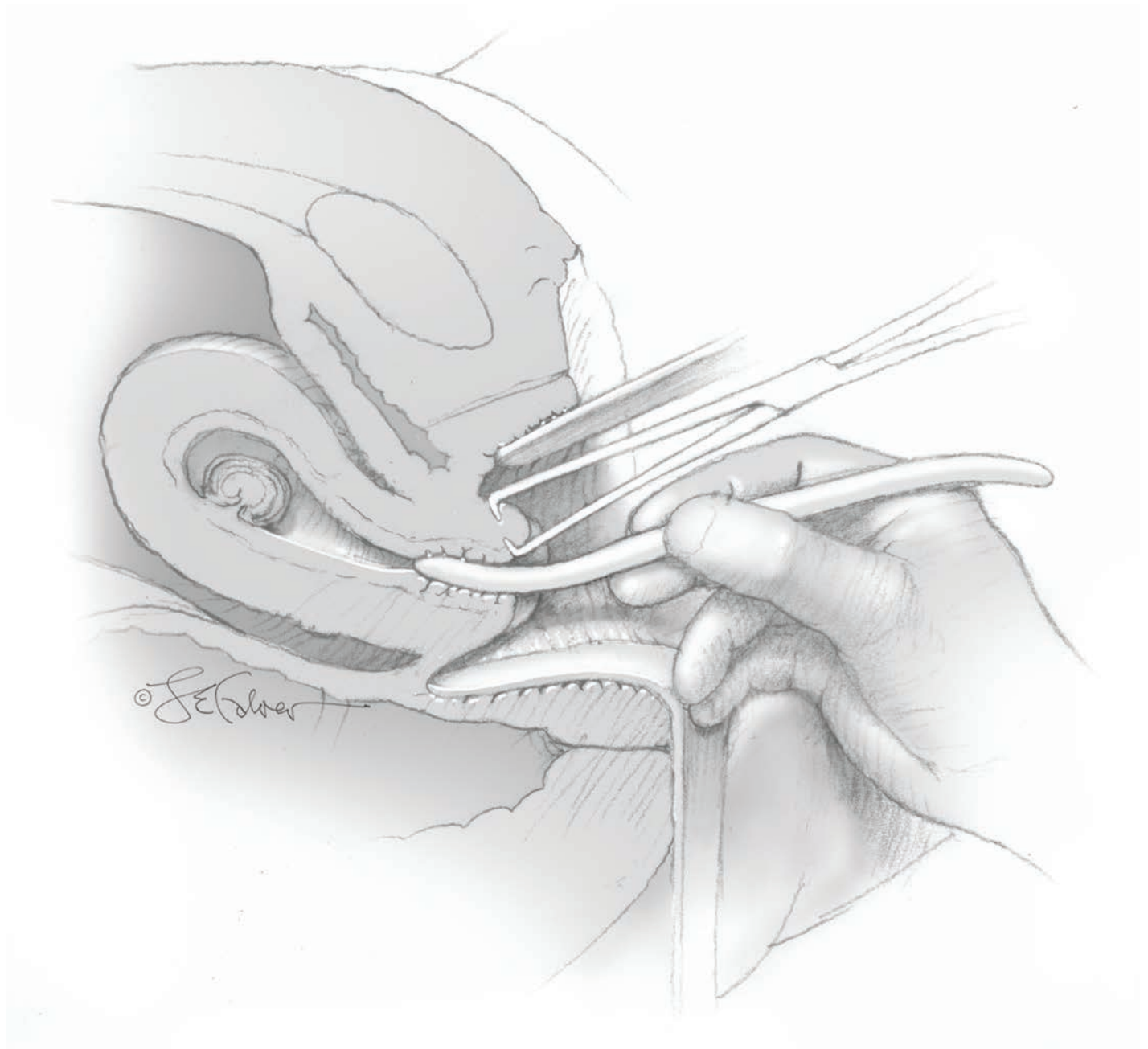
^a Corregido por anomalías letales y causas impredecibles de muerte fetal, como desprendimiento o accidente del cordón umbilical.

- duced by the vibroacoustic stimulation test. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:523.
- Enkin M, Keirse MJ, Renfrew M, *et al.* A Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth, 3^a ed. New York: Oxford University Press; 2000.
- Fragar NB, Miyazaki FS. Intrauterine monitoring of contractions during breast stimulation. *Obstet Gynecol* 1987;69:767.
- Freeman RK. The use of the oxytocin challenge test for antepartum clinical evaluation of uteroplacental respiratory function. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:481.
- Frøen JF, Tveit JV, Saastad E, *et al.* Management of decreased fetal movements. *Semin Perinatol* 2008;32(4):307.
- Ghidini A. Doppler of the ductus venosus in severe preterm fetal growth restriction. A test in search of a purpose? *Obstet Gynecol* 2007;109:250.
- Gonzalez JM, Stamilio DM, Ural S, *et al.* Relationship between abnormal fetal testing and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:e48.
- Grant A, Elbourne D, Valentin L, *et al.* Routine formal fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons. *Lancet* 1989;2:345.
- Grubb DK, Paul RH. Amniotic fluid index and prolonged antepartum fetal heart rate decelerations. *Obstet Gynecol* 1992;79:558.
- Guinn DA, Kimberlin KF, Wigton TR, *et al.* Fetal heart rate characteristics at 25 to 28 weeks gestation. *Am J Perinatol* 1998;15:507.
- Hage ML. Interpretation of nonstress tests. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:490.
- Hammacher K, Hüter KA, Bokelmann J, *et al.* Foetal heart frequency and perinatal condition of the foetus and newborn. *Gynaecologia* 1968;166:349.
- Harrington K, Thompson O, Jorden L, *et al.* Obstetric outcomes in women who present with a reduction in fetal movements in the third trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 1998;26:77.
- Ho D, Wang J, Homann Y, *et al.* Use of the myocardial performance index in decreased fetal movement assessment: a case-control study. *Fetal Diagn Ther* June 15, 2017 [Epub ahead of print].
- Hoskins IA, Frieden FJ, Young BK, *et al.* Variable decelerations in reactive nonstress tests with decreased amniotic fluid index predict fetal compromise. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1094.
- Huddleston JF, Sutliff JG, Robinson D, *et al.* Contraction stress test by intermittent nipple stimulation. *Obstet Gynecol* 1984;63:669.
- Jansson LM, DiPietro J, Elko A, *et al.* Fetal response to maternal methadone administration. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:611.
- Johnson MJ, Paine LL, Mulder HH, *et al.* Population differences of fetal biophysical and behavioral characteristics. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:138.
- Kaur S, Picconi JL, Chadha R, *et al.* Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh <1000 g. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:264.e1.
- Konje JC, Bell SC, Taylor DT, *et al.* Abnormal Doppler velocimetry and blood flow volume in the middle cerebral artery in very severe intrauterine growth restriction: is the occurrence of reversal of compensatory flow too late? *BJOG* 2001;108:973.
- Kopecky EA, Ryan ML, Barrett JFR, *et al.* Fetal response to maternally administered morphine. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:424.
- Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, *et al.* Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000038, 2008
- Laventhal NT, Dildy GA III, Belfort MA, *et al.* Fetal tachyarrhythmia associated with vibroacoustic stimulation. *Obstet Gynecol* 2003;101:116.
- Lawrence ER, Quarshie EL, Lewis KF, *et al.* Introduction of cardiotocograph monitoring improves birth outcomes in women with preeclampsia in Ghana. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132(1):103.
- Lee CY, DiLoreto PC, O'Lane JM, *et al.* A study of fetal heart rate acceleration patterns. *Obstet Gynecol* 1975;45:142.
- Lees C, Parra M, Missfelder-Lobos H, *et al.* Individualized risk assessment for adverse pregnancy outcome by uterine artery Doppler at 23 weeks. *Obstet Gynecol* 2001;98:369.
- Leveno KJ, Williams ML, DePalma RT, *et al.* Perinatal outcome in the absence of antepartum fetal heart rate acceleration. *Obstet Gynecol* 1983; 61:347.
- Low JA, Killen H, Derrick EJ, *et al.* Antepartum fetal asphyxia in the preterm pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:461.
- Macones GA, Hankins GD, Spong CY, *et al.* The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *Obstet Gynecol* 2008;112:661.
- Manning FA, Bondagji N, Harman CR, *et al.* Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring VIII: the incidence of cerebral palsy in tested and untested perinates. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:696.
- Manning FA, Morrison I, Harman CR, *et al.* Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring: experience in 19,221 referred high-risk pregnancies. 2. An analysis of false-negative fetal deaths. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:880.
- Manning FA, Platt LD, Sipos L, *et al.* Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:787.
- Manning FA, Snijders R, Harman CR, *et al.* Fetal biophysical profile score, VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:755.
- Matsuura M, Murata Y, Hirano T, *et al.* The effects of developing autonomous nervous system on FHR variabilities determined by the power spectral analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:380.
- Meis PJ, Ureda JR, Swain M, *et al.* Variable decelerations during nonstress tests are not a sign of fetal compromise. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:586.
- Miller DA, Rabello YA, Paul RH, *et al.* The modified biophysical profile: antepartum testing in the 1990s. *Am J Obstet Gynecol* 1996a;174:812.
- Miller F, Miller D, Paul R, *et al.* Is one fetal heart rate acceleration during a nonstress test as reliable as two in predicting fetal status? *Am J Obstet Gynecol* 1996b;174:337.
- Moise KJ Jr. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:161. e1.
- Moore TR, Piquadio K. A prospective evaluation of fetal movement screening to reduce the incidence of antepartum fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1075.
- Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochran Database Syst Rev* 2008;3:CD006593.
- Nageotte MP, Towers CV, Asrat T, *et al.* Perinatal outcome with the modified biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1672.
- Nijhuis JG, Prechtl HF, Martin CB Jr, *et al.* Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev* 1982;6:177.
- Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, *et al.* Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006; 355:156.
- Oosterhof H, vd Stege JG, Lander M, *et al.* Urine production rate is related to behavioural states in the near term human fetus. *BJOG* 1993;100:920.
- Ott WJ, Mora G, Arias F, *et al.* Comparison of the modified biophysical profile to a "new" biophysical profile incorporating the middle cerebral artery to umbilical artery velocity flow systolic/diastolic ratio. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1346.
- Ozkaya E, Baser E, Cinar M, *et al.* Does diurnal rhythm have an impact on fetal biophysical profile? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(4):335.
- Patrick J, Campbell K, Carmichael L, *et al.* Patterns of gross fetal body movements over 24-hour observation intervals during the last 10 weeks of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:363.
- Patrick J, Campbell K, Carmichael L, *et al.* Patterns of human fetal breathing during the last 10 weeks of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980;56: 24.
- Pazos R, Vuolo K, Aladjem S, *et al.* Association of spontaneous fetal heart rate decelerations during antepartum nonstress testing and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:574.
- Perez-Delboy A, Weiss J, Michels A, *et al.* A randomized trial of vibroacoustic stimulation for antenatal fetal testing. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: S146.
- Pillai M, James D. Behavioural states in normal mature human fetuses. *Arch Dis Child* 1990a; 65:39.
- Pillai M, James D. The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990b;76:812.
- Platt LD, Paul RH, Phelan J, *et al.* Fifteen years of experience with antepartum fetal testing. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1509.
- Ray M, Freeman R, Pine S, *et al.* Clinical experience with the oxytocin challenge test. *Am J Obstet Gynecol* 1972;114:1.
- Rayburn WF. Clinical significance of perceptible fetal motion. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:210.
- Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, *et al.* Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging Workshop. *Obstet Gynecol* 2014;123(5):1070.

- Reddy UM, Filly RA, Copel JA, *et al.* Prenatal imaging: ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 2008;112(1):145.
- Saastad E, Winje BA, Stray Penderson B, *et al.* Fetal movement counting improved identification of fetal growth restriction and perinatal outcomes—a multi-centre, randomized, controlled trial. *PLoS One* 2011; 6(12):e28482.
- Sadovsky E, Evron S, Weinstein D, *et al.* Daily fetal movement recording in normal pregnancy. *Riv Obstet Ginecol Practica Med Perinatal* 1979a;59:395, 1979a.
- Sadovsky E, Laufer N, Allen JW, *et al.* The incidence of different types of fetal movement during pregnancy. *BJOG* 1979b;86:10.
- Sadovsky E, Yaffe H. Daily fetal movement recording and fetal prognosis. *Obstet Gynecol* 1973;41:845.
- Sajapala S, AboEllail MA, Kanenshi K, *et al.* 4D ultrasound study of fetal movement early in the second trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 2017;45(6):737.
- Salvesen DR, Freeman J, Brudenell JM, *et al.* Prediction of fetal acidemia in pregnancies complicated by maternal diabetes by biophysical scoring and fetal heart rate monitoring. *BJOG* 1993;100:227.
- Scala C, Bhide A, Familiari A, *et al.* Number of episodes of reduced fetal movement at term: association with adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(5):678.e1.
- Schellpfeffer MA, Hoyle D, Johnson JWC, *et al.* Antepartum uterine hypercontractility secondary to nipple stimulation. *Obstet Gynecol* 1985;65:588.
- Sciscione AC, Hayes EJ. Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(2):121.
- Sherer DM, Spong CY, Ghidini A, *et al.* In preterm fetuses decreased amniotic fluid volume is associated with decreased fetal movements. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:344.
- Smith CV, Nguyen HN, Kovacs B, *et al.* Fetal death following antepartum fetal heart rate testing: a review of 65 cases. *Obstet Gynecol* 1987;70:18.
- Smith GC, Yu CK, Papageorghiou AT, *et al.* Maternal uterine artery Doppler flow velocimetry and the risk of stillbirth. *Obstet Gynecol* 2007;109:144.
- Smith JH, Anand KJ, Cotes PM, *et al.* Antenatal fetal heart rate variation in relation to the respiratory and metabolic status of the compromised human fetus. *BJOG* 1988;95:980.
- Sorokin Y, Bottoms SF, Dierker CJ, *et al.* The clustering of fetal heart rate changes and fetal movements in pregnancies between 20 and 30 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:952.
- Spinillo A, Montanari L, Bergante C, *et al.* Prognostic value of umbilical artery Doppler studies in unselected preterm deliveries. *Obstet Gynecol* 2005;105:613.
- Thacker SB, Berkelman RL. Assessing the diagnostic accuracy and efficacy of selected antepartum fetal surveillance techniques. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41:121.
- Timor-Tritsch IE, Dierker LJ, Hertz RH, *et al.* Studies of antepartum behavioral state in the human fetus at term. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:524.
- Todd AL, Tridinger BJ, Cole MJ, *et al.* Antenatal tests of fetal welfare and development at age 2 years. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:66.
- Todros T, Sciarraone A, Piccoli E, *et al.* Umbilical Doppler waveforms and placental villous angiogenesis in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 1999;93:499.
- Trudinger B. Doppler: more or less? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29(3):243.
- Turitz AL, Bastek JA, Sammel MD, *et al.* Can vibroacoustic stimulation improve the efficiency of a tertiary care antenatal testing unit? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(12):2645.
- Vindla S, James D. Fetal behavior as a test of fetal well-being. *BJOG* 1995;102:597.
- Visser GHA, Redman CWG, Huisjes HJ, *et al.* Nonstressed antepartum heart rate monitoring: implications of decelerations after spontaneous contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:429.
- Warrander LK, Batra G, Bernatavicius G, *et al.* Maternal perception of reduced fetal movements is associated with altered placental structure and function. *PLoS One* 2012;7(4):e34851.
- Weiner Z, Divon MY, Katz N, *et al.* Multi-variant analysis of antepartum fetal test in predicting neonatal outcome of growth retarded fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:338.
- Williams KP, Farquharson DF, Bebbington M, *et al.* Screening for fetal well-being in a high-risk pregnant population comparing the non-stress test with umbilical artery Doppler velocimetry: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1366.
- Yu CK, Smith GC, Papageorghiou AT, *et al.* An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:429.
- Zelop CM, Richardson DK, Heffner LJ, *et al.* Outcomes of severely abnormal umbilical artery Doppler velocimetry in structurally normal singleton fetuses. *Obstet Gynecol* 1996;87:434.

SECCIÓN 6

COMPLICACIONES AL INICIO DEL EMBARAZO



CAPÍTULO 18

Aborto

NOMENCLATURA	346
ABORTO ESPONTÁNEO EN EL PRIMER TRIMESTRE	347
ABORTO ESPONTÁNEO HABITUAL	352
ABORTO A MEDIADO DEL TRIMESTRE	353
ABORTO PROVOCADO	357
MÉTODOS DE ABORTO EN EL PRIMER TRIMESTRE	358
MÉTODOS DE ABORTO EN EL SEGUNDO TRIMESTRE	362
CONSECUENCIAS DEL ABORTO ELECTIVO	364
CONTRACCIÓN DESPUÉS DEL ABORTO	364

En los primeros meses del embarazo, la expulsión espontánea del óvulo casi siempre está precedida por la muerte del feto. Por esta razón, la consideración de la etiología del aborto prácticamente se resuelve en determinar la causa de la muerte fetal. En los últimos meses, por otra parte, el feto nace frecuentemente con vida, y se deben buscar otros factores para explicar su expulsión.

—J. Whitridge Williams (1903)

Al inicio del embarazo, el aborto espontáneo es un evento común. La mayoría de las pérdidas tempranas provienen de anomalías genéticas o algunas razones no identificadas. Por tanto, la oportunidad de prevención es actualmente pequeña. Las pacientes con un aborto espontáneo posterior o con un aborto espontáneo habitual probablemente tengan una causa repetitiva que puede modificarse. En contraste con estas pérdidas espontáneas, la terminación del

embarazo puede ser elegida. Tanto para el aborto inducido como para el aborto espontáneo, el manejo ha evolucionado para incluir opciones quirúrgicas o médicas, y los profesionales deben comprender estas técnicas y sus posibles complicaciones.

NOMENCLATURA

El aborto se define como la interrupción espontánea o inducida del embarazo antes de la viabilidad fetal. Por tanto, es apropiado que el aborto espontáneo y el aborto sean términos intercambiables. Sin embargo, el uso popular del *aborto* por parte de laicos implica la finalización prevista del embarazo, y muchos prefieren el *aborto espontáneo* por pérdida espontánea. Por el contrario, el *aborto inducido* describe la terminación quirúrgica o médica de un feto vivo que no ha alcanzado la viabilidad.

Los términos usados para definir la viabilidad fetal y por tanto un aborto varían entre las organizaciones autorizadas. El Centro Nacional de Estadísticas de Salud, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y la Organización Mundial de la Salud definen el *aborto* como la interrupción o la pérdida del embarazo antes de las 20 semanas de gestación o con un feto expulsado con un peso <500 g. Estos criterios, sin embargo, son algo contradictorios porque el peso promedio al nacer de un feto de 20 semanas es de 320 g, mientras que 500 g es el promedio de 22 a 23 semanas (Moore, 1977). La confusión adicional puede derivar de los criterios establecidos por las leyes estatales que definen el aborto aún más ampliamente.

Los desarrollos tecnológicos se han agregado a la terminología actual del aborto. Por ejemplo, la medición precisa de las concentraciones séricas de la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) puede identificar embarazos extremadamente tempranos. Además, la ecografía transvaginal permite una mayor inspección de embarazos fallidos, pero las recomendaciones varían en cuanto a términos para: 1) concepciones tempranas en las que no se observan productos de manera ecográfica, 2) embarazos que muestran un saco gestacional pero no embriones, y 3) aquellos en el que se ve un embrión muerto (Kolte, 2015; Silver, 2011). Además, existe incongruencia para el término de la *pérdida temprana del embarazo*. En la actualidad, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) define esto como un embarazo in-

trauterino (IUP, *intrauterine pregnancy*) no viable con un saco gestacional vacío o un saco gestacional que contiene un embrión o feto sin actividad cardíaca fetal dentro de las primeras 12^{6/7} semanas de gestación. De otros términos clínicos, el *aborto espontáneo* incluye el aborto amenazado, inevitable, incompleto, completo y diferido. El aborto séptico se usa para clasificar aún más cualquiera de estos que se complica aún más por la infección. La *pérdida habitual del embarazo* se define de forma variable, pero está destinada a identificar a las pacientes con abortos espontáneos repetitivos.

Otras definiciones ayudan a distinguir las gestaciones intrauterinas de las ectópicas. El término *embarazo de ubicación desconocida* (PUL, *pregnancy of unknown location*) describe un embarazo identificado por pruebas de hCG pero sin una ubicación ecográfica confirmada. En este contexto, se proponen cinco categorías para embarazos tempranos: embarazo ectópico definitivo, probable ectópico, PUL, IUP probable y IUP definitivo (Barnhart, 2011). Las opciones de diagnóstico y manejo para la gestación ectópica se describen en el capítulo 19 (p. 373).

ABORTO ESPONTÁNEO EN EL PRIMER TRIMESTRE

■ Patogénesis

Más del 80% de los abortos espontáneos ocurren dentro de las primeras 12 semanas de gestación. Con las pérdidas del primer trimestre, la muerte del embrión o del feto casi siempre precede a la expulsión espontánea. La muerte suele ir acompañada de hemorragia en la decidua basal. Esto es seguido por una necrosis tisular adyacente que estimula las contracciones uterinas y la expulsión. Un saco gestacional intacto por lo general está lleno de líquido. Un *aborto espontáneo anembrionario* no contiene elementos embrionarios identificables. De manera menos precisa, se puede usar el término óvulo séptico (Silver, 2011). Los otros son *abortos embrionarios*, que a menudo muestran una anomalía del desarrollo del embrión, el feto, el saco vitelino y, a veces, la placenta. Por el contrario, en las pérdidas posteriores del embarazo, el feto por lo general no muere antes de la expulsión, y se buscan otras fuentes para el aborto.

■ Incidencia

Las tasas de aborto espontáneo varían de acuerdo con la población del estudio. En embarazos de 5 a 20 semanas de gestación, la incidencia varía en 11 a 22% y es más alta en las semanas anteriores (Ammon Avalos, 2012). Para evaluar las tasas que comienzan en la concepción, Wilcox y colegas (1988) estudiaron a 221 pacientes sanas que intentaban concebir durante 707 ciclos menstruales y encontraron una tasa de aborto involuntario del 31%. Este estudio encontró que dos tercios de estas pérdidas son tempranas y *clínicamente silenciosas*. En la actualidad, se sabe que ciertos factores influyen en el aborto involuntario *clínicamente aparente*. Sin embargo, se desconoce si estos mismos factores también afectan la pérdida de embarazo clínicamente silencioso.

■ Factores fetales

De todos los abortos espontáneos, casi la mitad son *abortos euploides*, es decir, portan un complemento cromosómico normal. La otra mitad tiene una anomalía cromosómica. Inicialmente determinado por el cariotipo tisular, este porcentaje parece persistir incluso cuando se implementan nuevas técnicas citogenéticas (Jenderny, 2014). En particular, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecó-

logos (2016d) no recomienda el uso de rutina de prueba de microarray cromosómico de tejidos fetales del primer trimestre. Sin embargo, estas organizaciones y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (2012) reconocen su valor si el análisis citogenético altera el cuidado futuro.

Tanto el aborto como las tasas de anomalías cromosómicas disminuyen con el avance de la edad gestacional (Ammon Avalos, 2012; Eiben, 1990). Kajii y asociados (1980) notaron que 75% de los abortos cromosómicamente anormales ocurrieron a las 8 semanas de gestación. De las anomalías cromosómicas, 95% son causadas por errores de gametogénesis materna, y 5% por errores paternos (Jacobs, 1980). Las anomalías más comunes son la trisomía, que se encuentra en 50 a 60%; monosomía X, en 9 a 13%; y triploidía, en 11 a 12% (Eiben, 1980; Jenderny, 2014).

Las trisomías suelen ser el resultado de una ausencia de disyunción aislada, cuyas tasas aumentan con la edad materna (Boué, 1975). Las trisomías de los cromosomas 13, 16, 18, 21 y 22 son las más comunes. En contraste, los reordenamientos cromosómicos estructurales equilibrados pueden originarse en cualquiera de los padres y se encuentran en 2 a 4% de las parejas con pérdida habitual de embarazos.

La *monosomía X* (45, X) es la anomalía cromosómica específica más frecuente. Éste es el *síndrome de Turner*, que por lo general resulta en aborto, pero las mujeres nacidas vivas se describen en el capítulo 13 (p. 259). Por el contrario, la *monosomía autosómica* es rara e incompatible con la vida.

La *triploidía* se asocia a menudo con la degeneración placentaria hidrópica o molar (capítulo 20, p. 389). El feto dentro de una mola hidatidiforme parcial con frecuencia aborta temprano, y los pocos que llevan más tiempo son todos muy deformes. Las edades maternas y paternas avanzadas no incrementan la incidencia de triploidía. Los fetos *tetraploides* a menudo abortan temprano en la gestación, y rara vez son nacidos vivos.

■ Factores maternos

En las pérdidas de embarazo cromosómicamente normales, las influencias maternas desempeñan un papel. Las causas de los abortos euploides son poco conocidas, pero varios trastornos médicos, condiciones ambientales y anomalías del desarrollo han sido implicados.

Los embarazos euploides abortan más tarde que los aneuploides. De manera específica, la tasa de aborto euploide alcanza un máximo en casi 13 semanas (Kajii, 1980). Además, la incidencia del aborto euploide aumenta de manera muy drástica una vez que la edad materna supera los 35 años (Stein, 1980).

Infecciones

Algunos virus, bacterias y parásitos comunes que invaden al humano normal, pueden infectar la unidad fetoplacentaria por transmisión mediante la sangre. Otros logran infectar localmente a través de infección genitourinaria o colonización. Sin embargo, a pesar de las numerosas infecciones adquiridas durante el embarazo y discutidas en los capítulos 64 y 65, con poca frecuencia éstas causan aborto temprano.

Trastornos médicos

Algunos trastornos posiblemente estén relacionados con tasas más altas de pérdida temprana del embarazo y se analizan en sus respectivos capítulos. Los riesgos prominentes están asociados con diabetes mellitus mal controlada, obesidad, enfermedad tiroidea y lupus eritematoso sistémico. En estos y otros, los mediadores inflamatorios pueden ser un tema subyacente (Kalagiri, 2016; Sjaarda, 2017). Aunque las trombofilias se relacionaron en su inicio con

diversos resultados del embarazo, la mayoría de las asociaciones putativas se han refutado (American College of Obstetricians and Gynecologists (2017e).

Cáncer

Las dosis terapéuticas de radiación son innegablemente abortivas. Las dosis que causan aborto no se conocen con exactitud, pero se encuentran parámetros sugeridos en el capítulo 46 (p. 906). Del mismo modo, los efectos de la exposición a la quimioterapia al provocar el aborto no están bien definidos (capítulo 12, p. 242). Particularmente preocupantes son las pacientes con un embarazo en curso después de la exposición temprana al metotrexato, descrito más adelante (p. 361). De las sobrevivientes de cáncer, aquellos que fueron tratados con radioterapia abdominopélvica o quimioterapia pueden tener un mayor riesgo de aborto espontáneo, como se discutió en el capítulo 63 (p. 1192).

Procedimientos quirúrgicos

El riesgo de aborto espontáneo causado por cirugía no ha sido bien estudiado. Sin embargo, como se discutió en el capítulo 46 (p. 901), es poco probable que los procedimientos quirúrgicos *sin complicaciones* realizados durante el inicio del embarazo incrementen el riesgo de aborto. (Mazze, 1989). De las indicaciones, los tumores ováricos por lo general se consiguen resear sin incitar al aborto espontáneo. Una excepción importante implica la eliminación temprana del cuerpo lúteo o el ovario en el que reside. Si se realiza antes de las 10 semanas de gestación, se debe administrar progesterona suplementaria, y la suplementación se enumera en el capítulo 63 (p. 1198).

El traumatismo rara vez causa un aborto espontáneo en el primer trimestre, y aunque el Hospital Parkland es un centro de traumatismos ocupado, ésta es una asociación infrecuente. Los traumatismos graves, en especial los abdominales, logran causar pérdida fetal, pero es más probable a medida que avanza el embarazo (capítulo 47, p. 925).

Nutrición

La deficiencia sola de un nutriente o una deficiencia moderada de todos no parece aumentar los riesgos de aborto. Incluso en casos extremos, por ejemplo, la hiperémesis gravídica el aborto es raro. La calidad de la dieta puede desempeñar un papel importante, ya que el riesgo de aborto espontáneo puede reducirse en las pacientes que consumen una dieta rica en frutas, verduras, granos integrales, aceites vegetales y pescado (Gaskins, 2015). Con respecto al peso materno, el bajo peso no está asociado con un mayor riesgo de aborto espontáneo (Balsells, 2016). Sin embargo, como se señaló en el capítulo 48 (p. 938), la obesidad aumenta las tasas de pérdida de embarazo.

Factores sociales y de comportamiento

Las elecciones de estilo de vida que se consideran asociadas con un mayor riesgo de aborto involuntario por lo general están relacionadas con el uso crónico y en especial excesivo de sustancias legales. El más comúnmente usado es el alcohol, con sus potentes efectos teratogénicos discutidos en el capítulo 12 (p. 239). Dicho esto, un mayor riesgo de aborto espontáneo sólo se observa con el uso regular o excesivo (Avalos, 2014; Feodor Nilsson, 2014).

Alrededor de 10% de las pacientes embarazadas admiten fumar cigarrillos (Centers for Disease Control and Prevention, 2016). Parece intuitivo que los cigarrillos podrían causar la pérdida temprana del embarazo (Pineles, 2014). Los efectos adversos de las drogas ilícitas se discuten en el capítulo 12 (p. 249).

El consumo excesivo de cafeína, no bien definido, se ha asociado con un mayor riesgo de aborto. Los informes relacionan el consumo intenso de casi cinco tazas de café por día, alrededor de 500 mg de cafeína, con un riesgo de aborto ligeramente mayor (Cnattingius, 2000; Klebanoff, 1999). Los estudios de ingesta “moderada” —menos de 200 mg diarios— no indicaron un aumento del riesgo (Savitz, 2008; Weng, 2008). Por otra parte, en una cohorte prospectiva de más de 5 100 personas, la cafeína se relacionó con el aborto espontáneo pero no en una relación dosis-respuesta (Hahn, 2015). En la actualidad, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016e) ha llegado a la conclusión de que es probable que el consumo moderado no sea un riesgo importante de aborto y que no esté resuelto ningún riesgo asociado con una mayor ingesta.

Factores ocupacionales y ambientales

Las toxinas ambientales que se sugiere tienen un posible vínculo con el aborto espontáneo incluyen bisfenol A, ftalatos, bifenilos policlorados y diclorodifeniltricloroetano (DDT, *dichlorodiphenyltrichloroethane*) (Krieg, 2016). Incluso pocos estudios implican exposiciones ocupacionales. En un seguimiento del Nurses Health Study II, Lawson y asociados (2012) informaron riesgos de aborto ligeramente mayores en enfermeras expuestas a agentes esterilizantes, rayos X y fármacos antineoplásicos. Además, se encontró un mayor riesgo de aborto espontáneo para los asistentes dentales expuestos a más de 3 horas de óxido nítrico por día si no existiera un equipo de eliminación de gases (Boivin, 1997).

Factores paternos

El incremento de la edad paterna se asocia de manera significativa con un mayor riesgo de aborto (de La Rochebrochard, 2003). En el Estudio Perinatal de Jerusalén, este riesgo era más bajo antes de los 25 años, después de lo cual aumentó de manera progresiva a intervalos de 5 años (Kleinhaus, 2006). La etiología de esta asociación no está bien estudiada, pero es probable que las anomalías cromosómicas en los espermatozoides desempeñen un papel importante (Sartorius, 2010).

Clasificación clínica del aborto espontáneo

Amenaza de aborto

Este diagnóstico se presume cuando el flujo vaginal sangriento o el sangrado aparecen a través de un orificio cervical cerrado durante las primeras 20 semanas. Esta hemorragia al principio del embarazo debe diferenciarse de la implantación, que algunas pacientes tienen al momento de la menstruación esperada. Aparte de esto, casi una cuarta parte de las pacientes desarrollan hemorragias durante la gestación temprana que pueden persistir durante días o semanas. Puede ir acompañado de molestias suprapúbicas, calambres leves, presión pélvica o dolor lumbar persistente. De los síntomas, el sangrado es, con diferencia, el factor de riesgo más predictivo para la pérdida del embarazo.

Incluso si el aborto espontáneo no sigue a la amenaza de aborto, las tasas de resultados posteriores de embarazos adversos aumentan como se muestra en el **cuadro 18-1**. De estos, los mayores riesgos son para el parto pretérmino. Weiss y colaboradores (2004) notaron mayores riesgos de resultados adversos en el embarazo posterior si la hemorragia temprana era más grave que leve. En comparación con aquellos sin hemorragia, las pacientes con hemorragia en el primer trimestre en un embarazo inicial tienen tasas de recurrencia más altas en el segundo (Lykke, 2010).

CUADRO 18-1 Resultados adversos que aumentan en pacientes con aborto amenazado

Maternal	Perinatal
Placenta previa	Ruptura prematura de membranas
Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera	Parto pretérmino
Extracción manual de placenta	Recién nacido bajo peso
Nacimiento por cesárea	Restricción del crecimiento intrauterino
	Muerte fetal y neonatal

De Lykke, 2010; Saraswat, 2010; Weiss, 2004; Wijesiriwardana, 2006.

Todas las pacientes con un embarazo temprano, sangrado vaginal y dolor deben ser evaluadas. El objetivo principal es el diagnóstico precoz del embarazo ectópico, y los niveles séricos cuantitativos seriados de β -hCG y la ecografía transvaginal son herramientas integrales. Debido a que estos no son 100% precisos para confirmar la muerte o ubicación del embrión temprano, a menudo son necesarias evaluaciones repetidas. Con un embarazo uterino robusto, los niveles séricos de β -hCG deben aumentar por lo menos 53 a 66% cada 48 horas (Barnhart, 2004c; Kadar, 1982). Aunque es un marcador menos utilizado, las concentraciones séricas de progesterona <5 ng/mL sugieren un embarazo moribundo. Los valores >20 ng/mL respalda el diagnóstico de uno sano (Daily, 1994).

La ecografía transvaginal se usa para localizar el embarazo y determinar la viabilidad. Si esto no se puede hacer, se diagnostica un PUL y se implementa una vigilancia en serie para las pacientes clínicamente estables. El saco gestacional, una colección de líquido anecoico que representa la cavidad exocelómica, puede verse a las 4.5 semanas (figura 9-3, p. 159). Al mismo tiempo, los niveles de β -hCG por lo general miden de 1 500 a 2 000 mIU/mL (Barnhart, 1994; Timor-Tritsch, 1988). Connolly y colegas (2013) observaron que este valor podría ser tan bajo como 390 mIU/mL. Sin embargo, también notaron que puede ser necesario un umbral tan alto como 3 500 mIU/mL para identificar el saco gestacional en algunos casos que finalmente producen un IUP único viable.

Otra advertencia es que un saco gestacional consigue aparecer similar a otras acumulaciones de fluidos intrauterinos —el llamado saco pseudogestacional (figura 19-4, p. 375). Este pseudosaco logra ser sangre derivada de un embarazo ectópico hemorrágico y es más fácil de excluir una vez que se ve el saco vitelino. Típicamente, el saco vitelino es visible a las 5.5 semanas y con un diámetro medio del saco gestacional de 10 mm. Por tanto, el diagnóstico de un IUP debe realizarse con precaución si aún no se ha visto el saco vitelino (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016h).

Para el manejo de la amenaza de aborto, la observación es la norma. La analgesia basada en paracetamol ayudará a aliviar la incomodidad de los calambres. El reposo en cama a menudo se recomienda, pero no mejora los resultados. Se determina el hematocrito y el tipo de sangre. Si la anemia o la hipovolemia son importantes, por lo general está indicada la evacuación del embarazo. En los casos en que hay un feto vivo, algunos pueden elegir transfusión y observación adicional.

Aborto incompleto

Durante el aborto, el sangrado sigue a la separación placentaria parcial o completa y a la dilatación del orificio cervical. Antes de

las 10 semanas de gestación, el feto y la placenta son frecuentemente expulsados juntos, pero después de las 10 semanas se expulsan por separado. Por tanto, el tejido puede permanecer completamente dentro del útero o extruirse de manera parcial a través del cuello uterino. Los productos que se encuentran sueltos dentro del canal cervical se logran extraer con mucha facilidad con pinza de anillo. Por otra parte, con la expulsión incompleta, tres opciones de tratamiento incluyen curetaje, manejo expectante o misoprostol (Cytotec), que es prostaglandina E_1 (PGE_1 , *prostaglandin E_1*) (Kim, 2017). Los dos últimos se difieren en pacientes clínicamente inestables o con infección uterina.

Cada opción tiene sus propios riesgos y beneficios. Con los tres, la infección y la necesidad de transfusión son poco frecuentes. Sin embargo, el misoprostol y el cuidado expectante están asociados con hemorragias impredecibles, y algunas pacientes se someterán a un legrado no programado. El manejo expectante del aborto incompleto espontáneo tiene tasas de fracaso que se aproximan al 25% en los ensayos aleatorios (Nadarajah, 2014; Nielsen, 1999; Trinder, 2006). Algunos estudios observacionales han demostrado tasas de fracaso de 10 a 15% (Blohm, 2003; Casikar, 2012; Luise, 2002). La terapia médica conlleva tasas de fracaso de 5 a 30% (Dao, 2007; Shochet, 2012; Trinder, 2006). En muchos estudios para esto, se ha utilizado una dosis oral de misoprostol de 600 μ g (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2009). De manera alternativa, es adecuada una dosis vaginal de 800 μ g o una dosis de misoprostol oral o sublingual de 400 μ g. Por último, el legrado resulta por lo general en una resolución rápida que tiene un éxito del 95 a 100%. Sin embargo, es invasivo y no es necesario para todas las pacientes.

Aborto completo

A veces, puede producirse la expulsión completa de todo el embarazo y el orificio cervical se cierra posteriormente. Resulta típica una historia de sangrado abundante, calambres y la expulsión de tejido. Se alienta a las pacientes a que traigan el tejido expulsado, en el que se debe distinguir una gestación completa de los coágulos de sangre o un molde decidual. Esta última es una capa de endometrio en forma de cavidad uterina que cuando se desprende puede aparecer como un saco colapsado (figura 19-2, p. 373).

Si no se identifica un saco gestacional completo expulsado, se realiza una ecografía transvaginal para diferenciar un aborto completo de un aborto en peligro o un embarazo ectópico. Los hallazgos característicos de un aborto completo incluyen un endometrio con mínimo grosor sin un saco gestacional. Sin embargo, esto no garantiza un embarazo uterino reciente. Condous y colaboradores (2005) describieron 152 pacientes con hemorragia abundante, útero vacío con espesor endometrial <15 mm y un diagnóstico de aborto espontáneo completo. Se encontró que 6% tenía un embarazo ectópico. Por tanto, no se puede diagnosticar un aborto completo a menos que: 1) los verdaderos productos de la concepción se vean con grosor o 2) a menos que la ecografía documente con seguridad primero un embarazo intrauterino y luego una cavidad vacía. En situaciones poco claras, las mediciones seriales de hCG en suero ayudan a aclarar. Con el aborto completo, estos niveles disminuyen con mucha rapidez (cuadro 18-2).

Aborto diferido

Describe los productos muertos de la concepción que se han conservado durante días o semanas en el útero con un orificio cervical cerrado. El diagnóstico es imprescindible antes de la intervención y evita la interrupción de un IUP potencialmente vivo. La ecografía transvaginal es la herramienta principal.

CUADRO 18-2 Porcentaje de disminución de los niveles iniciales de β-hCG en suero después del aborto espontáneo completo

hCG inicial (mIU/mL)	Porcentaje de disminución ^a		
	En el día 2 % esperado (% mínimo)	En el día 4 % esperado (% mínimo)	En el día 7 % esperado (% mínimo)
50	68 (12)	78 (26)	88 (34)
100	68 (16)	80 (35)	90 (47)
300	70 (22)	83 (45)	93 (62)
500	71 (24)	84 (50)	94 (68)
1 000	72 (28)	86 (55)	95 (74)
2 000	74 (31)	88 (60)	96 (79)
3 000	74 (33)	88 (63)	96 (81)
4 000	75 (34)	89 (64)	97 (83)
5 000	75 (35)	89 (66)	97 (84)

^a La disminución porcentual es dada como la disminución esperada. La disminución mínima esperada entre paréntesis es el valor del percentil 95. Si disminuye menos de este mínimo puede reflejar trofoblasto intrauterino o extrauterino retenido. Datos de Barnhart, 2004a; Chung, 2006

A las 5 a 6 semanas de gestación, se puede observar un embrión de 1 a 2 mm adyacente al saco vitelino (Daya, 1993). Como se enumera en el **cuadro 18-3**, la ausencia de un embrión en un saco con un diámetro medio del saco (MSD, *mean sac diameter*) ≥25 mm significa un feto muerto (**figura 18-1**). La actividad cardíaca fetal típicamente se logra detectar de 6 a 6.5 semanas con una longitud céfalo-caudal (CRL *crown-rump length*) de 1 a 5 mm y un MSD de 13 a 18 mm (Goldstein, 1992; Levi, 1990). También se usa una CRL umbral ≥7 mm con actividad cardíaca ausente para diagnosticar la no viabilidad (Doubilet, 2013). Preisler y asociados (2015) implementaron las pautas en el cuadro 18-3 y confirmó estos umbrales de CRL y MSD. Sin embargo, para los casos en que un saco

CUADRO 18-3 Pautas para el diagnóstico de pérdida precoz del embarazo^a

Hallazgos ecográficos
CRL ≥7 mm y sin latido cardíaco
MSD ≥25 mm y sin embrión
Un escaneo de US inicial muestra un saco gestacional con saco vitelino y después de ≥11 días no se observa embrión con latido cardíaco
Un escaneo de US inicial muestra un saco gestacional con saco vitelino y después de ≥2 semanas no se observa embrión con latido cardíaco
Modalidades
Preferible US transvaginal a transabdominal
Imagen de modo M utilizada para documentar y medir los latidos cardíacos
US Doppler no se utiliza para evaluar un embrión temprano normal

^a De Radiólogos en Ultrasonido; Colegio Americano de Radiología. CRL: longitud céfalo-caudal; MSD (*mean sac diameter*): diámetro medio del saco; US (*ultrasound*): ultrasonido. De Doubilet, 2013; Lane, 2013.

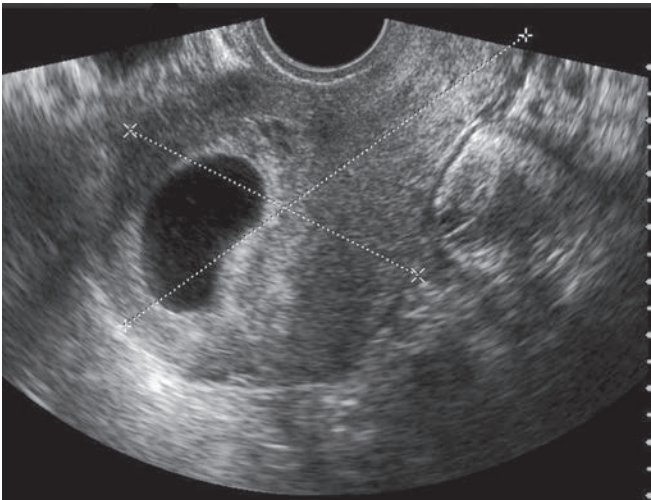


FIGURA 18-1 La ecografía transvaginal muestra un gran saco gestacional compatible con una gestación anembrionica. Los calibradores miden la longitud uterina y el espesor anteroposterior en un plano sagital.

gestacional no tenía embrión o saco vitelino medía <12 mm, recomendó que para diagnosticar la no viabilidad después de 2 semanas, además de la falta de un embrión con un latido cardíaco, el MSD no debería duplicarse.

Durante el escaneo, debido a la elevación teórica de la temperatura en los tejidos expuestos al haz Doppler pulsado, esta modalidad se aplica sólo cuando es necesario para propósitos de diagnóstico adicionales. El modo M se debe usar para documentar la actividad cardíaca y medir la frecuencia (Lane, 2013). El hallazgo de un IUP y actividad cardíaca disminuye las tasas de aborto espontáneo posteriores (Siddiqi, 1988).

Además de los parámetros de diagnóstico del cuadro 18-3, otros marcadores ecográficos más suaves pueden augurar una falla temprana en el embarazo. Se han establecido los valores para los diámetros del saco vitelino (anillo interno-interno medido) para cada semana gestacional en un embarazo normal. Los diámetros del saco vitelino ≥6 mm en embarazos <10 semanas de gestación son sospechosos de fracaso durante el embarazo (Berdahl, 2010; Lindsay, 1992). La frecuencia cardíaca fetal en el primer trimestre aumenta de 110 a 130 latidos por minuto (bpm) a las 6 semanas de gestación a 160 a 170 bpm a las 8 semanas (Achiron, 1991; Rauch, 2009). Una frecuencia cardíaca más lenta es desfavorable, en especial aquellos <85 bpm (Laboda, 1989; Stefos, 1998). Incluso con la actividad cardíaca, los fetos con un MSD pequeño pueden presagiar una pérdida embrionaria. En específico, una diferencia <5 mm entre los valores de MSD y CRL suscita preocupación (Bromley, 1991; Dickey, 1992). Por último, el hematoma subcoriónico, es decir, la sangre recogida entre el corion y la pared uterina, a menudo acompaña a una amenaza de aborto espontánea. Los estudios son contradictorios en cuanto a su asociación con la pérdida máxima de embarazo (Pedersen, 1990; Stabile, 1989; Tuuli, 2011). Bennett y asociados (1996) observaron que el riesgo de aborto espontáneo se correlacionaba con un mayor tamaño del hematoma, mayor edad materna y hemorragia a una edad gestacional ≤8 semanas.

Con la confirmación rápida de la muerte embrionaria o fetal, la evacuación quirúrgica o médica o la observación expectante es una opción. Al igual que con el aborto provocado, las opciones no quirúrgicas equilibran su no invasión con hemorragias de procedimiento más grave, tiempos de finalización más largos y tasas de

éxito más bajas. De las opciones, la atención expectante rinde menos de las opciones médicas o quirúrgicas, y las tasas de fracaso varían entre 15 a 50% (Luise, 2002; Trinder, 2006; Zhang, 2005). Además, pueden pasar semanas entre el diagnóstico de falla del embarazo y el aborto espontáneo real.

De manera alternativa, se consigue administrar misoprostol para acelerar la evacuación uterina. Una sola dosis de 800 µg por vía vaginal es un estándar común (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c). Se puede repetir en 1 a 2 días, y un ensayo grande informó que 22% de las pacientes necesitaron una segunda dosis (Zhang, 2005). En general, las tasas de fracaso varían entre 15 a 40% (Petersen, 2014; Trinder, 2006). A diferencia del aborto provocado, agregar mifepristona no agrega valor (Stockheim, 2006). Las contraindicaciones reflejan las enumeradas en la sección que describe el aborto provocado (p. 361).

La confirmación de la finalización logra incluir un historial de sangrado abundante, calambres y paso de tejido seguido de flujo de reflujo; un grosor endometrial ecográficamente delgado; y disminución de los niveles de hCG en suero con mucha rapidez. Dicho esto, no hay consenso sobre un umbral de grosor endometrial que requiera intervención adicional.

Aborto inevitable

La ruptura prematura de membrana en embarazo pretérmino (PPROM, *preterm premature rupture of membranes*) en una edad gestacional previable complica 0.5% de los embarazos (Hunter, 2012). La ruptura puede ser espontánea o seguir un procedimiento invasivo como la amniocentesis o la cirugía fetal. Los riesgos de ruptura espontánea en una gestación previable son la PPRM previa, el parto previo en el segundo trimestre y el consumo de tabaco (Kilpatrick, 2006).

Un chorro de líquido vaginal que se ve acumulado durante el examen de espéculo estéril confirma el diagnóstico. En casos sospechosos, el líquido amniótico se fermentará en un portaobjetos de microscopio o tendrá un pH >7, o se verá oligohidramnios en la ecografía (Sugibayashi, 2013). Además, las proteínas del líquido amniótico placentario alfa microglobulina-1 y la proteína de unión al factor de crecimiento de la insulina-1, descritas en el capítulo 22 (p. 235), se pueden analizar (Doret, 2013).

En casos iatrogénicos, los defectos son por lo general más altos en el útero y tienden a sellarse a sí mismos. Además, se puede crear un tapón oclusivo denominado parche amniótico por instilación intraamniótica de plaquetas autólogas y crioprecipitados. Considerado de investigación, se usa para sellar algunas fugas quirúrgicas (Richter, 2013).

La ruptura espontánea en el primer trimestre casi siempre es seguida por contracciones uterinas o infección, y la terminación es típica. En algunos casos del segundo trimestre no asociados con dolor, fiebre o hemorragia, es posible que el líquido se haya acumulado previamente entre el amnios y el corion. Si esto está documentado, entonces la actividad disminuida con la observación es razonable. Después de 48 horas, si no se ha escapado ningún líquido amniótico adicional y si no hay sangrado, calambres o fiebre, entonces una mujer puede reanudar la deambulación y el descanso pélvico en el hogar.

Sin embargo, más típicamente con PPRM espontánea en el segundo trimestre a una edad previable, 40 a 50% de las pacientes darán a luz dentro de la primera semana, y 70 a 80% lo harán después de 2 a 5 semanas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016f). La latencia promedio es de 2 semanas (Hunter, 2012; Kibel, 2016). Las complicaciones maternas significativas asisten a la PPRM previable e incluyen corioamnionitis, endometritis, sepsis, desprendimiento de la placenta y placenta retenida (Waters, 2009). Con sangrado, calambres o fiebre, el aborto se considera inevitable y el útero es evacuado.

Sin estas complicaciones, el manejo expectante es una opción en la paciente bien aconsejada (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017f). Muchas elegirán la terminación debido a los riesgos maternos recién descritos y los resultados neonatales débiles. En las cohortes contemporáneas con PPRM a <24 semanas de gestación, sólo alrededor del 20% de los fetos sobreviven hasta el alta hospitalaria (Esteves, 2016; Everest, 2008; Muris, 2007). De los bebés que sobreviven, 50 a 80% sufren secuelas a largo plazo (Miyazaki, 2012; Pristaux, 2008). La estratificación adicional de los resultados por edad gestacional se describe en el capítulo 42 (p. 806). En general, el pronóstico mejora si la PPRM previable se produjo en una gestación posterior, la latencia es más prolongada y el oligohidramnios está ausente. La mortalidad neonatal se debe predominantemente a la disfunción pulmonar, que tiene tasas más altas cuando persiste el oligohidramnios (Winn, 2000). Las deformaciones fetales también logran resultar de un escaso líquido amniótico. La amniotomía se ha investigado, pero en la actualidad está en fase de investigación (Roberts, 2014).

Si se elige la atención expectante, la administración se describe en el capítulo 42 (p. 807). Los antibióticos se consideran y se administran durante 7 días para prolongar la latencia. Otros temas incluyen los corticosteroides de maduración pulmonar, neuroprofilaxis con sulfato de magnesio, profilaxis antibiótica del grupo B, tocolíticos y esfuerzos de reanimación neonatal. Después de la hospitalización inicial, la paciente puede ser dado de alta a su hogar, con instrucciones para una vigilancia cuidadosa de las complicaciones hasta la viabilidad, momento en el que la readmisión es habitual (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016f). En embarazos posteriores, el riesgo de parto pretérmino habitual es grande, y en un estudio de cohortes, la tasa se acercó a 50% (Monson, 2016).

Aborto séptico

Con la legalización del aborto, ahora son raras las infecciones horribles y las muertes maternas asociadas anteriormente con abortos sépticos criminales. Aun así, con el aborto espontáneo o provocado, los organismos pueden invadir los tejidos del miometrio y extenderse para causar parametritis, peritonitis y septicemia. La mayoría de las bacterias que causan el aborto séptico son parte de la flora vaginal normal. En particular preocupantes son las infecciones graves por necrosis y el síndrome de choque tóxico causado por el estreptococo del grupo A —*S. pyogenes* (Daif, 2009).

Las infecciones raras pero graves con organismos de baja virulencia pueden complicar los abortos médicos o espontáneos. Se han informado muertes por síndrome de choque tóxico debido a *Clostridium perfringens* (Centers for Disease Control and Prevention, 2005). Similares infecciones son causadas por *Clostridium sordellii* y tienen manifestaciones clínicas que comienzan pocos días después de un aborto. Las pacientes pueden estar afebriles cuando se les observa por primera vez con lesión endotelial grave, filtración capilar, hemoconcentración, hipotensión y una leucocitosis profunda. Las muertes maternas por estas especies clostridiales se aproximan a 0.58 por 100 000 abortos médicos (Meites, 2010).

El manejo de la infección clínica incluye la administración inmediata de antibióticos de amplio espectro como se discutió en el capítulo 37 (p. 668). Si hay productos retenidos, también se realiza el legrado de succión. La mayoría de las pacientes responden a este tratamiento dentro de 1 a 2 días y reciben el alta cuando están afebriles. Es probable que el tratamiento antibiótico oral de seguimiento sea innecesario (Savaris, 2011). Muy pocas pacientes desarrollan el síndrome de sepsis grave y es esencial la atención intensiva de apoyo. Aunque es raro, el descenso clínico en la paciente

y la peritonitis diseminada a pesar del legrado deben ser motivo de preocupación. Las imágenes que muestran aire o aire libre dentro de la pared uterina por lo general provocan laparotomía (Eschenbach, 2015). Si el útero está necrótico, está indicada la histerectomía.

Inmunoglobulina anti-D

Con aborto involuntario espontáneo, 2% de las pacientes Rh D-negativas serán aloinmunizadas si no se les proporciona isoinmunización pasiva. Con un aborto inducido, esta tasa puede alcanzar 5%. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017g) recomienda la administración de inmunoglobulina anti-Rho (D) con 300 µg por vía intramuscular (IM, *intramuscularly*) para todas las edades gestacionales. Las dosis también pueden graduarse, con 50 µg administrados como IM para embarazos ≤12 semanas y 300 µg para ≥13 semanas. Esto se administra con inmediatez después de la evacuación quirúrgica. Para el manejo médico o expectante planificado, la inyección se administra dentro de las 72 horas del diagnóstico de falla del embarazo.

Con la amenaza de aborto, la profilaxis con inmunoglobulinas es controvertida debido a los escasos datos basados en la evidencia (Hannafin, 2006). Dicho esto, es razonable administrar inmunoglobulina anti-D para una amenaza de aborto y un feto vivo, y ésta es nuestra práctica.

ABORTO ESPONTÁNEO HABITUAL

Afectando aproximadamente al 1% de las parejas fértiles, la pérdida habitual del embarazo (RPL, *recurrent pregnancy loss*) se define clásicamente como tres o más pérdidas consecutivas de embarazos <20 semanas de gestación o con un peso fetal <500 g. Teniendo en cuenta este umbral, los datos de dos grandes estudios mostraron que el riesgo de un aborto espontáneo posterior es similar ya sea después de dos o tres pérdidas previas del embarazo (Bhattacharya, 2010; Brigham, 1999). Y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (2013) ahora define RPL como dos o más embarazos fallidos confirmados por examen ecográfico o histopatológico. La RPL *primaria* se refiere a las pérdidas múltiples en una mujer que nunca ha dado a luz a un bebé vivo, y la RPL *secundaria* se refiere a las pérdidas múltiples de embarazos en una paciente con un nacimiento vivo previo. De manera sorprendente, las posibilidades de un embarazo exitoso son >50% incluso después de cinco pérdidas (cuadro 18-4).

CUADRO 18-4 Tasa de éxito prevista del embarazo posterior según la edad y el número de abortos espontáneos previos				
Núm. de abortos espontáneos previos a la edad (años)	2	3	4	5
	Éxito previsto del embarazo posterior (%)			
20	92	90	88	85
25	89	86	82	79
30	84	80	76	71
35	77	73	68	62
40+	69	64	58	52

Datos de Brigham, 1999.

La evaluación para RPL aborda las etiologías principales, que se describen a continuación (American Society for Reproductive Medicine, 2012). Las consideraciones sobre el tratamiento van más allá del alcance de este libro, y los lectores interesados pueden consultar el capítulo 6 en *Williams Gynecology*, 3a. edición (Halvorson, 2016).

Etiología

Tres causas ampliamente aceptadas de RPL son anomalías cromosómicas parentales, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y anomalías estructurales del útero. Las pérdidas en el primer trimestre en RPL tienen una incidencia significativamente menor de anomalías genéticas que el aborto espontáneo esporádico (Stephenson, 2002; Sullivan, 2004).

El momento de la pérdida habitual puede ofrecer pistas y en algunas pacientes, cada aborto espontáneo puede ocurrir cerca de la misma edad gestacional (Heuser, 2010). Los factores genéticos por lo general resultan en pérdidas embrionarias tempranas, mientras que las anomalías anatómicas autoinmunes o uterinas causan más probablemente pérdidas en el segundo trimestre (Schust, 2002). Alrededor del 40 a 50% de las pacientes tienen RPL idiopática (Li, 2002; Stephenson, 1996).

Anomalías cromosómicas parentales

Aunque éstas representan sólo 2 a 4% de los casos RPL, muchos consideran que el cariotipo de ambos padres es esencial. De las anomalías, las translocaciones recíprocas son las más comunes y seguidas de las translocaciones robertsonianas (Fan, 2016). Su génesis y las secuelas reproductivas se discuten en el capítulo 13 (p. 261).

Después de un asesoramiento genético completo, a las parejas con un cariotipo anormal se les puede ofrecer fertilización *in vitro* (IVF, *in vitro fertilization*) seguida de un diagnóstico genético previo a la implantación (American Society for Reproductive Medicine, 2012, Society for Assisted Reproductive Technology, 2008). Esta técnica se describe en el capítulo 14 (p. 295). Sin embargo, en parejas con RPL que son *cromosómicamente normales*, PGD no se recomienda en la actualidad.

Factores anatómicos

Varias anomalías del tracto genital han sido implicadas en la RPL y otros resultados adversos del embarazo (Reichman, 2010). Según Devi Wold y sus colegas (2006), 15% de las pacientes con tres o más abortos espontáneos consecutivos tendrán una anomalía uterina congénita o adquirida.

De las anomalías adquiridas, las sinequias uterinas —el *síndrome de Asherman*— por lo general resultan de la destrucción de grandes áreas del endometrio. Esto puede seguir al legrado uterino, cirugías histeroscópicas o suturas de compresión uterinas (Conforti, 2013; Rathat, 2011). Se observan múltiples defectos de llenado, característicos de la histerosalpingografía o la ecografía con infusión de solución salina. El tratamiento es la adhesiolisis histeroscópica. En muchas, esto reduce las tasas de aborto espontáneo y mejora las tasas de nacidos vivos (Yu, 2008).

Los *leiomiomas uterinos* son comunes y logran causar abortos espontáneos, en especial si se localizan cerca del sitio de implantación placentaria. Dicho esto, los datos que indican que son una causa importante de RPL no son convincentes (Saravolos, 2011). La distorsión de la cavidad uterina aparentemente no es un requisito para los malos resultados (Sunkara, 2010). Pero en las pacientes sometidas a IVF, los resultados del embarazo se ven afectados de manera negativa por leiomiomas submucosos, pero no subse-

CUADRO 18-5 Criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos^a**Criterios clínicos**

Obstétricos:

Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal a las 10 semanas o más,

o

preeclampsia grave o insuficiencia placentaria que requiere el parto antes de las 34 semanas,

o

tres o más abortos espontáneos consecutivos sin explicación antes de las 10 semanas

Vascular: uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños en cualquier tejido u órgano

Criterios de laboratorio^b

Presencia de anticoagulante lúpico según las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia,

o

Niveles séricos medios o altos de IgG o anticuerpos anticardiolipina IgM,

o

Anticuerpos IgG o IgM anti-β2 glucoproteína-I

^a Al menos un criterio clínico y uno de laboratorio deben estar presentes para el diagnóstico.

Estas pruebas deben ser positivas en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia.

IgG (*immunoglobulin G*): inmunoglobulina G; IgM (*immunoglobulin M*): inmunoglobulina M

Modificado de Branch, 2010; Erkan, 2011; Miyakis, 2006.

rosos o intramurales (Jun, 2001; Ramzy, 1998). Como se discutió en el capítulo 63 (p. 1197), la mayoría está de acuerdo en que se puede considerar la extirpación de los leiomiomas submucosos en pacientes con RPL.

Las *anomalías congénitas del tracto genital* a menudo se originan a partir de la formación anormal del conducto de Müller. Éstos tienen una incidencia global de cerca de 1 en 200 pacientes (Nahum, 1998). Dependiendo de su anatomía, algunos consiguen aumentar el riesgo de aborto temprano, mientras que otros logran causar un aborto en el segundo trimestre o un parto prematuro. Los úteros unicornes, bicornios y septados están asociados con los tres tipos de pérdida (Reichman, 2010). Una discusión más completa de estas anomalías anatómicas y sus efectos reproductivos se encuentra en el capítulo 3 (p. 41).

■ Factores inmunológicos

Los abortos espontáneos son más comunes en pacientes con lupus eritematoso sistémico (Clowse, 2008). Muchas de estas pacientes, así como algunas personas sin lupus, portan *anticuerpos antifosfolípidos*, una familia de autoanticuerpos que se unen a proteínas plasmáticas de unión a fosfolípidos (Erkan, 2011). Las pacientes con RPL tienen una mayor frecuencia de estos anticuerpos en comparación con los controles normales (Branch, 2010). Como se muestra en el **cuadro 18-5**, el *síndrome del anticuerpo antifosfolípido* (APS, *antiphospholipid antibody syndrome*) se define por estos anticuerpos en combinación con diversas formas de pérdida reproductiva y un aumento sustancial del riesgo de tromboembolismo venoso (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017b, i). Los mecanismos que causan la pérdida del embarazo se discuten junto con el tratamiento en el capítulo 59 (p. 1144).

Con respecto a la aloinmunidad, una teoría provocativa sugiere que el embarazo normal requiere la formación de factores de bloqueo que eviten el rechazo materno de antígenos fetales extraños derivados del padre (capítulo 5, p. 95). Los factores que evitan esta tolerancia pueden subyacer a RPL (Berger, 2010). Sin embargo, las terapias propuestas que usan inmunización con leucocitos paternos o de terceros o inmunoglobulina intravenosa (IVIG, *intravenous*

immunoglobulin) no han demostrado ser beneficiosas en pacientes con RPL idiopática (Christiansen, 2015; Stephenson, 2010).

■ Factores endocrinos

Según Arredondo y Noble (2006), de 8 a 12% de los abortos habituales son causados por factores endocrinos. Los estudios para evaluar éstos han sido inconsistentes y por lo general carecen de poder. Dos ejemplos, ambos controvertidos, son la deficiencia de progesterona causada por un *defecto de la fase lútea* y el *síndrome de ovario poliquístico* (Bukulmez, 2004; Cocksedge, 2008).

Por el contrario, la conocida acción abortiva de la diabetes mellitus no controlada se detalla en el capítulo 57 (p. 1099). El control glucémico periconcepcional óptimo mitigará muchas de estas pérdidas.

Del mismo modo, los efectos del hipotiroidismo manifiesto y la deficiencia grave de yodo sobre el fracaso del embarazo temprano son bien conocidos y discutidos en el capítulo 58 (p. 1124). La corrección con la suplementación revierte estas acciones. Además, la influencia del hipotiroidismo subclínico y los anticuerpos antitiroideos son esporádicos y, por tanto, se han debatido los efectos sobre las tasas de aborto habitual (Garber, 2012). Dicho esto, dos meta-análisis informaron asociaciones convincentemente positivas entre estos anticuerpos y un mayor riesgo de abortos espontáneos esporádicos y habituales (Chen, 2011; Thangaratinam, 2011). Un ensayo aleatorio en curso sobre los posibles beneficios del tratamiento ayudará a guiar el manejo futuro (Vissenberg, 2015).

ABORTO A MEDIADO DEL TRIMESTRE

■ Incidencia y etiología

El periodo que define una pérdida fetal en el segundo trimestre se extiende desde el final del primer trimestre hasta que el feto pesa <500 g o la edad gestacional alcanza las 20 semanas. Menos que en el primer trimestre, la tasa de pérdida espontánea en el segundo varía entre 1.5 a 3% y, después de 16 semanas, es sólo de 1% (Simp-

CUADRO 18-6 Algunas causas de pérdidas espontáneas del embarazo a mediados del trimestre**Anomalías fetales**

- Cromosómicas
- Estructurales

Defectos uterinos

- Congénitos
- Leiomiomas
- Cuello uterino incompetente

Causas placentarias

- Desprendimiento prematuro
- Transformación defectuosa de la arteria espinal
- Corioamnionitis

Trastornos maternos

- Autoinmunes
- Infecciones
- Metabólicos

son, 2007; Wyatt, 2005). A diferencia de los abortos espontáneos anteriores que con frecuencia son causados por aneuploidías cromosómicas, estas pérdidas fetales posteriores se deben a una multitud de causas (cuadro 18-6). Un factor que con mucha frecuencia se pasa por alto es que muchos abortos en el segundo trimestre son médicamente inducidos debido a anomalías fetales detectadas por los programas de detección prenatal de aneuploidía cromosómica y defectos estructurales.

■ Manejo

Los abortos a mediados del trimestre se clasifican de manera similar a los abortos espontáneos en el primer trimestre (p. 348). El manejo es similar en muchos aspectos al utilizado para el aborto provocado en el segundo trimestre, que se describe más adelante (p. 362). Una excepción es el cerclaje cervical, que se puede emplear para la insuficiencia cervical.

■ Insuficiencia cervical

También conocida como cuello uterino incompetente, ésta es una entidad obstétrica discreta caracterizada clásicamente por dilatación cervical indolora en el segundo trimestre. Puede ser seguida por prolapso y salida de las membranas a la vagina, y en última instancia, la expulsión de un feto inmaduro. Esta secuencia a menudo se repite en futuros embarazos.

Aunque la causa de la insuficiencia es oscura, se han implicado traumatismos cervicales previos. Un estudio de cohortes no-ruego de más de 15 000 pacientes con conización cervical previa encontró un riesgo cuádruple de pérdida de embarazo antes de la semana 24 de gestación (Albrechtsen, 2008). Sin embargo, el cerclaje no es beneficioso para las pacientes únicamente con este riesgo y sin un antecedente de nacimiento prematuro (Zeisler, 1997). De otras cirugías, la dilatación y la evacuación conllevan un 5% de riesgo de lesión cervical, pero ni la dilatación ni la extracción aumentan la probabilidad de insuficiencia cervical (Chasen, 2005). En otros casos, el desarrollo anormal del cuello uterino, incluido el que sigue a la exposición intrauterina al dietilestilbestrol (DES, *diethylstilbestrol*), puede desempeñar un papel importante (Hoover, 2011). Por último, los cambios en la maduración cervical, como el contenido alterado de hialuronano o colágeno, discutidos en

el capítulo 21 (p. 409), logran ser contributivos (Eglinton, 2011; Sundtoft, 2017).

Indicaciones quirúrgicas

Para las pacientes con un historial inequívoco de parto sin dolor en el segundo trimestre, la colocación de cerclaje profiláctico es una opción y refuerza un cuello uterino débil mediante una sutura circundante. Sin embargo, algunas pacientes tienen antecedentes y hallazgos clínicos que dificultan la verificación, la insuficiencia cervical *clásica*. En un ensayo aleatorio de casi 1 300 pacientes con antecedentes atípicos, se descubrió que el cerclaje era sólo marginalmente beneficioso, 13 frente al 17%, para prolongar el embarazo después de las 33 semanas (MacNaughton, 1993). Parece probable que muchas de estas pacientes tuvieran trabajo de parto prematuro.

Además de la historia, el hallazgo físico de una dilatación temprana del orificio cervical interno puede ser un indicador de insuficiencia. En una revisión sistemática, los cerclajes que se colocaron con base en este hallazgo proporcionaron resultados perinatales superiores en comparación con el manejo expectante (Ehsanipoor, 2015).

La ecografía transvaginal es otra herramienta más, y se busca la longitud cervical y la presencia de *canalización*. Esta última es una salida de las membranas en un orificio interno dilatado, pero con un orificio externo cerrado. En pacientes con estos hallazgos, los primeros ensayos aleatorios no fueron concluyentes para demostrar el valor clínico del cerclaje para prevenir el nacimiento prematuro (Rust, 2001; A, 2004). Un ensayo aleatorizado multicéntrico de 302 pacientes de alto riesgo con una longitud cervical <25 mm informó que el cerclaje previno el nacimiento antes de la viabilidad, pero no el nacimiento antes de las 34 semanas (Owen, 2009). Sin embargo, luego Berghella y colaboradores (2011) incluyeron cinco ensayos en un metaanálisis y mostraron que el cerclaje para estas pacientes de alto riesgo redujo de manera significativa el parto prematuro antes de las 24, 28, 32, 35 y 37 semanas.

En la actualidad, tanto el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b) como la Sociedad para Medicina Materna Fetal (2015) recomiendan la detección de longitud cervical para pacientes con un parto prematuro anterior. Entre las 16 y 24 semanas de gestación, la medición del cuello uterino ecográfico se completa cada 2 semanas. Si la longitud cervical inicial o posterior es de 25 a 29 mm, se considera un intervalo semanal. Si la longitud cervical mide <25 mm, se ofrece cerclaje a este grupo de pacientes. Cabe destacar que, para las pacientes *sin* antecedentes de parto prematuro, pero con un cuello uterino corto identificado incidentalmente mediante ecografía, se ofrece terapia con progesterona en lugar de cerclaje.

Con gestaciones gemelares, un análisis retrospectivo no encontró mejores resultados en pacientes con una longitud cervical <25 mm (Stoval, 2013). El Colegio (2016b) no recomienda el uso de cerclaje en embarazos gemelares.

Preparación prequirúrgica

Las contraindicaciones para el cerclaje por lo general incluyen hemorragias, contracciones o ruptura de membranas, lo que aumenta de manera sustancial la probabilidad de falla. Por tanto, es preferible el cerclaje profiláctico antes de la dilatación. La cirugía entre las 12 y 14 semanas de gestación permite esta intervención temprana, pero evita la cirugía en una mujer con un embarazo en el primer trimestre destinado a la pérdida espontánea.

Previo a la operación, se completa la detección de aneuploidía y malformación obvia. Las secreciones cervicales se estudian para gonorrea e infección por clamidia. Estas y las infecciones cervicales obvias son tratadas.

En ocasiones, se descubre que el cuello uterino está dilatado, borrado o ambos, y se realiza un *cerclaje de rescate* emergente. Sin

embargo, existe un debate sobre qué tan tarde debe realizarse esto. El enigma es que cuanto más avanzado es el embarazo, mayor es el riesgo de que la intervención quirúrgica estimule el trabajo de parto prematuro o la ruptura de la membrana. En el Hospital Parkland, los procedimientos de cerclaje por lo general no se realizan una vez que se alcanza la supuesta viabilidad fetal después de 23 a 24 semanas. Otros, sin embargo, recomiendan la colocación más tarde que esto (Caruso, 2000; Terkildsen, 2003).

Cuando se evalúan los resultados del cerclaje, las pacientes con presentaciones clínicas similares se comparan idealmente. Por ejemplo, en el estudio del cerclaje electivo realizado por Owen y asociados (2009), casi un tercio de las pacientes dieron a luz antes de las 35 semanas, y las complicaciones fueron pocas. Por otra parte, en una revisión de 10 años de 75 pacientes sometidas a procedimientos de cerclaje de rescate, Chasen y Silverman (1998) informaron que sólo la mitad presentó el parto después de 36 semanas. Es importante destacar que sólo 44% de las que tienen membranas abultadas en el momento del cerclaje llegaron a 28 semanas. Terkildsen

y asociados (2003) tuvieron experiencias similares. Caruso y colaboradores (2000) describieron el cerclaje de rescate realizado en 23 pacientes con cuello uterino dilatado y membranas salientes de 17 a 27 semanas de gestación. Hubo 11 recién nacidos con vida, y estos investigadores concluyeron que el éxito fue impredecible. Nuestras experiencias en el Hospital Parkland son que los cerclajes de rescate tienen una alta tasa de fallas, y las pacientes reciben consejería en consecuencia.

Si la indicación clínica para el cerclaje es cuestionable, se puede observar a una mujer en su lugar. La mayoría se somete a exámenes cervicales semanales o cada 2 semanas para evaluar el borramiento y la dilatación. Desafortunadamente, el borramiento y la dilatación rápida pueden desarrollarse a pesar de tales precauciones (Witter, 1984).

Cerclaje vaginal

De las dos operaciones de cerclaje vaginal, la mayoría usa el procedimiento más simple desarrollado por McDonald (1963) y se muestra en la [figura 18-2](#). La operación más complicada es una modificación del procedimiento descrito por Shirodkar (1955) y se muestra en la [figura 18-3](#).

Cuando cualquiera de las técnicas se realiza de manera profiláctica, las pacientes con una historia clásica de incompetencia cervical tienen excelentes resultados (Caspi, 1990; Kuhn, 1977). Para el cerclaje vaginal o abdominal, no hay pruebas suficientes para recomendar la profilaxis con antibióticos perioperatorios (American College of Obstetricians and Gynecologist, 2016b, i). Thomason y colaboradores (1982) encontraron que los tocolíticos perioperatorios no lograron detener la mayoría del trabajo de parto. La analgesia regional es adecuada y preferida. Después de esto, la mujer se coloca en posición de litotomía dorsal estándar. La vagina y el periné se preparan quirúrgicamente y la vejiga se drena. Algunos operadores no usan soluciones antisépticas potencialmente irritantes en las membranas amnióticas expuestas y en su lugar usan solución salina tibia (Pelosi, 1990). Aunque los pasos se describen a continuación, Hawkins (2017) proporciona una revisión exhaustiva e ilustrada de la técnica de cerclaje.

Para suturar, las opciones incluyen un núm. 1 o 2 sutura de monofilamento de nylon o polipropileno o cinta de Mersilene de 5 mm. Durante la colocación, la sutura se coloca lo más alto posible y en el estroma cervical denso. Dos suturas de cerclaje no parecen ser más efectivas que una (Giraldo-Isaza, 2013).

El cerclaje de rescate con un cuello uterino dilatado y delgado es más difícil y pone en riesgo la rotura del tejido y la punción de la membrana. La sustitución del saco amniótico prolapsado por el útero por lo general ayudará a la sutura (Locatelli, 1999). Las opciones in-

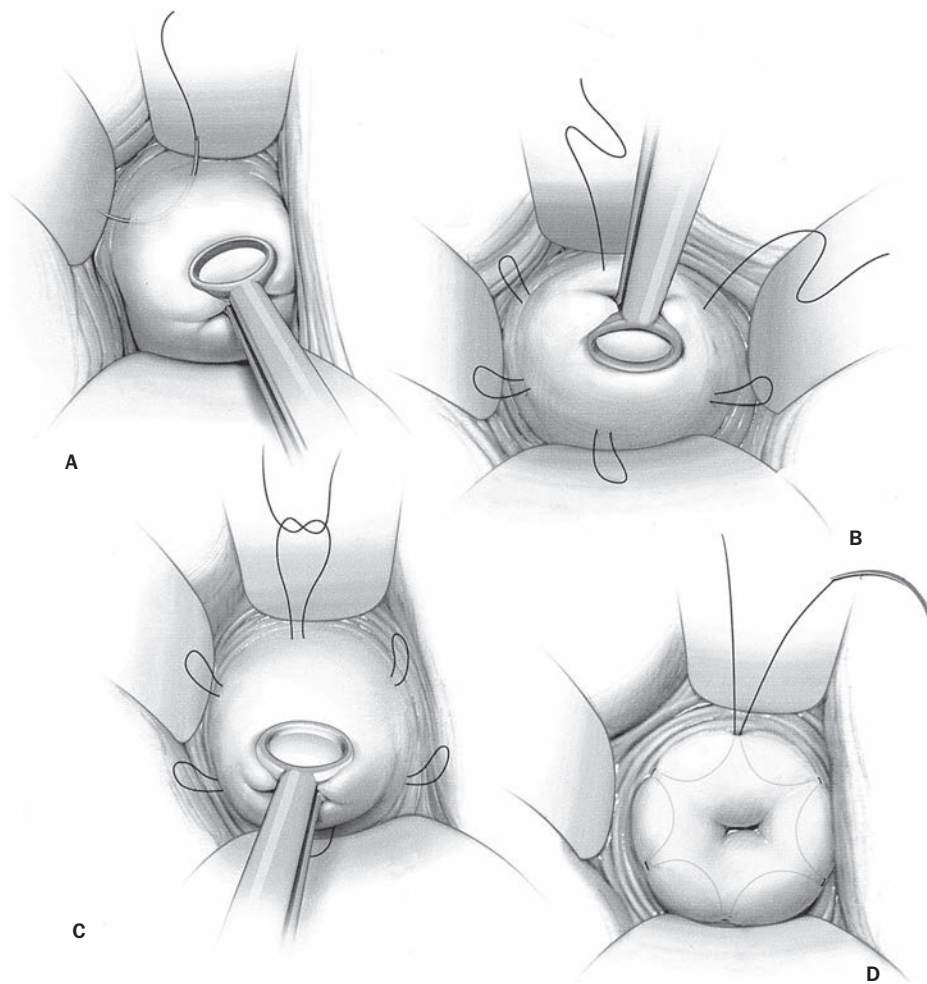


FIGURA 18-2 Procedimiento de cerclaje de McDonald para el cuello uterino incompetente. **A.** Inicio del procedimiento de cerclaje con una sutura monofilamento núm. 2 que se coloca en el cuerpo del cuello uterino muy cerca del nivel del orificio interno. **B.** Continuación de la colocación de la sutura en el cuerpo del cuello uterino para rodear el orificio cervical. **C.** Retrotramamiento circular completado. **D.** La sutura se aprieta alrededor del canal cervical lo suficiente como para reducir el diámetro del canal de 5 a 10 mm, y luego se ata la sutura. El efecto de la colocación de la sutura en el canal cervical es evidente. Una segunda sutura colocada un poco más arriba puede ser valiosa si la primera no está muy cerca del orificio interno.

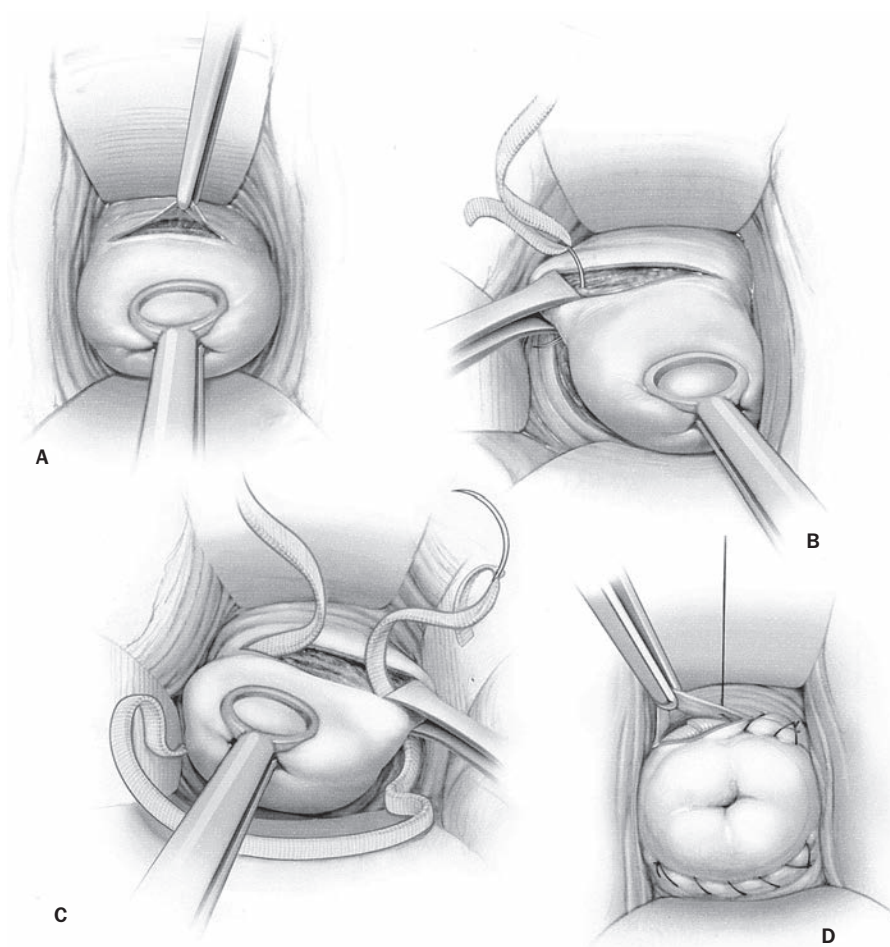


FIGURA 18-3 Cerclaje de Shirodkar modificado para el cuello uterino incompetente. **A.** Se hace una incisión transversal en la mucosa que cubre el cuello uterino anterior, y la vejiga se empuja hacia la cabeza. **B.** Se pasa una cinta de Mersilene de 5 mm en una aguja marcada de mayo o anterior en sentido anterior a posterior. **C.** La cinta se dirige hacia atrás a la anterior en el otro lado del cuello uterino. Las pinzas Allis se colocan de manera que agrupen el tejido cervical. Esto disminuye la distancia que la aguja debe viajar submucosamente y ayuda a colocar la cinta. **D.** La cinta está bien ajustada anteriormente, después de asegurarse de que se haya tomado toda la holgura. La mucosa cervical se cierra con puntos continuos de sutura crómica.

cluyen Trendelenburg empinada o llenar la vejiga con 600 mL de solución salina a través de un catéter Foley permanente. Sin embargo, estos pasos pueden llevar el cuello uterino hacia la cabeza y alejarse del campo operatorio. La reducción de la membrana también se puede lograr mediante la presión de un hisopo húmedo amplio o colocando un catéter de Foley a través del cuello uterino e inflando el balón de 30 mL para desviar el saco amniótico de la cabeza. El balón se desinfla gradualmente a medida que la sutura de cerclaje se aprieta alrededor del tubo del catéter, que luego se retira. La tracción simultánea hacia afuera creada por las pinzas de anillo colocadas en los bordes cervicales puede ser útil. En algunas pacientes con membranas abultadas, se puede considerar la aspiración transabdominal de líquido amniótico para descomprimir el saco. Si esto se hace, se deben obtener cultivos bacterianos del fluido.

Para embarazos no complicados sin trabajo de parto, el cerclaje por lo general se corta y se retira a las 37 semanas de gestación. Esto equilibra el riesgo de parto prematuro con el de la laceración cervical desde un cerclaje en su lugar con contracciones de parto. Los cerclajes colocados por vía transvaginal generalmente se extirpan incluso con cesárea para evitar complicaciones a largo plazo del cuerpo extraño (Hawkins, 2014). Con el parto programado por cesárea, el cerclaje se puede extirpar a las 37 semanas o diferido hasta el momento de la analgesia regional y la entrega. Nuevamente, se debe considerar el riesgo de trabajo posterior al parto. Durante la extracción, en particular con un cerclaje Shirodkar o un cerclaje usando cinta de Mersilene, la analgesia ayuda a garantizar la comodidad de la paciente y la visualización adecuada.

Cerclaje transabdominal

A veces, la sutura colocada en el istmo uterino se puede utilizar y se deja hasta la finalización de la maternidad. Debido a los riesgos significativamente mayores de sangrado y complicaciones durante la colocación, este enfoque se reserva para casos seleccionados de defectos anatómicos cervicales severos o falla previa del cerclaje transvaginal.

La colocación de un cerclaje cervicistémico se describió originalmente mediante laparotomía, pero varios informes detallan cerclajes cervicistémicos laparoscópicos o asistidos robóticamente. Los pasos se resumen en la [figura 18-4](#). Tulandi y colaboradores (2014) evaluaron 16 estudios que incluyeron 678 embarazos. La colocación antes del embarazo y durante el embarazo fue similar, ya sea por laparoscopia o por laparotomía.

Zaveri y colaboradores (2002) revisaron 14 estudios observacionales en los que un cerclaje transvaginal previo no había logrado prevenir el parto prematuro. El riesgo de muerte o parto perinatal antes de las 24 semanas de gestación fue sólo un poco menor después del cerclaje transabdominal en comparación con el riesgo después de repetir el cerclaje transvaginal, 6 frente al 13% respectivamente.

Es importante destacar que 3% de las pacientes que se sometieron a cerclaje transabdominal tenían complicaciones operatorias graves, mientras que no había ninguna en el grupo transvaginal. Whittle y colaboradores (2009) describieron a 31 pacientes en las que el cerclaje cervicistémico transabdominal se realizó por laparoscopia entre las 10 y 16 semanas. El procedimiento se convirtió en laparotomía en 25% y hubo cuatro fracasos debido a la corioamnionitis. En general, la tasa de supervivencia fetal se aproximó al 80%.

Complicaciones

Las principales son la ruptura de la membrana, el trabajo de parto prematuro, la hemorragia, la infección o combinaciones de los mismos. Todas son poco comunes con cerclaje profiláctico. En el estudio multicéntrico de Owen y colegas (2009), de 138 procedimientos, hubo un caso de rotura de membranas y sangrado. En el

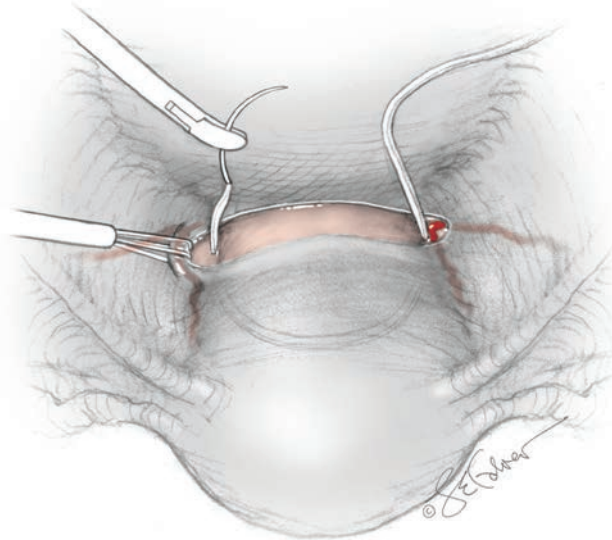


FIGURA 18-4 Cerclaje cervicistémico transabdominal. Después de la incisión y la disección aguda en el espacio vesicouterino, la vejiga se moviliza caudalmente. En el nivel del orificio interno, se hace una ventana en el espacio libre medial a los vasos uterinos. Esto evita la compresión del vaso por el cerclaje apretado. También se tiene cuidado para evitar el uréter, que es lateral y posterior. La sutura se pasa de anterior a posterior o viceversa. En este caso, el nudo se ata con anterioridad, y el peritoneo vesicouterino se cierra con una sutura absorbible de forma continua. (Reproducida con permiso de Hawkins JS. Lower genital tract procedures. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. *Cunningham y Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

ensayo de MacNaughton y asociados (1993), la rotura de membranas complicó sólo 1 de más de 600 procedimientos realizados antes de las 19 semanas. Desde nuestro punto de vista, la infección clínica exige la eliminación inmediata de la sutura con inducción o aumento del trabajo de parto. De manera similar, con el aborto inminente o el parto, la sutura debe retirarse con inmediatez porque las contracciones uterinas pueden desgarrar el útero o el cuello uterino.

Después del cerclaje, si se detecta un aclaramiento cervical posterior mediante evaluación ecográfica, algunos consideran un cerclaje de refuerzo. Sin embargo, en un estudio retrospectivo, el refuerzo de las suturas de cerclaje colocadas con posterioridad no prolongó significativamente el embarazo (Contag, 2016).

La rotura de la membrana durante la colocación de la sutura o dentro de las primeras 48 horas después de la cirugía es considerada por algunos como una indicación para la eliminación del cerclaje debido a la probabilidad de infección fetal o materna grave (Kuhn, 1977). Dicho esto, el rango de opciones de manejo incluye la observación, la eliminación del cerclaje y la observación, o la eliminación del cerclaje y la inducción del parto (O'Connor, 1999).

ABORTO PROVOCADO

El término *aborto provocado* se define como la terminación médica o quirúrgica del embarazo antes del momento de la viabilidad fetal. Las definiciones utilizadas para evaluarlas estadísticamente inclu-

yen: 1) índice de abortos —el número de abortos por cada 1 000 nacidos vivos y 2) la *tasa de abortos* —el número de abortos por cada 1 000 pacientes de 15 a 44 años. En general, es muy probable que los abortos no se denuncien en Estados Unidos porque las clínicas enumeran de manera incoherente los abortos provocados médicamente. Por ejemplo, el Instituto Guttmacher encontró que se realizaron 926 000 procedimientos en 2014 (Jones, 2017). Pero para el año 2013, sólo 664 400 abortos electivos se informaron a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Jatlaoui, 2016). De estos, 66% eran embarazos de ≤ 8 semanas de gestación y 92% de los abortos se completaron antes de ≤ 13 semanas. La tasa de aborto fue de 200 por 1 000 nacidos vivos, y la tasa de aborto fue de 12.5 por cada 1 000 pacientes.

Clasificación

El *aborto terapéutico* se refiere a la interrupción del embarazo por indicaciones médicas. Los trastornos médicos y quirúrgicos inclusivos son diversos y se discuten a lo largo de este texto. En casos de violación o incesto, muchos consideran la terminación. La indicación más frecuente en la actualidad es evitar el nacimiento de un feto con una deformidad anatómica, metabólica o mental significativa.

El término *aborto electivo* o *aborto voluntario* describe la interrupción del embarazo antes de la viabilidad a petición de la mujer, pero no por razones médicas. La mayoría de los abortos realizados hoy en día son electivos, y por tanto, es uno de los procedimientos médicos más frecuentes.

Aborto en Estados Unidos

Influencia legal

La legalidad del aborto electivo fue establecida por el Tribunal Supremo de Estados Unidos en el caso de *Roe v. Wade*. El Tribunal definió la medida en que los estados podrían regular el aborto y dictaminó que los procedimientos del primer trimestre deben dejarse al criterio médico. Después de esto, el estado podría regular los procedimientos de aborto de maneras razonablemente relacionadas con la salud materna. Finalmente, después de la viabilidad, el estado podría promover su interés en el potencial de la vida humana y regular e incluso proscribir el aborto, a excepción de la preservación de la vida o la salud de la madre.

Otra legislación pronto siguió. La Enmienda de Hyde de 1976 prohíbe el uso de fondos federales para proporcionar servicios de aborto, excepto en casos de violación, incesto o circunstancias que pongan en peligro la vida. La Corte Suprema en 1992 revisó *Planned Parenthood v. Casey* y defendió el derecho fundamental al aborto, pero estableció que las regulaciones antes de la viabilidad son constitucionales siempre que no impongan una "carga excesiva" sobre la mujer. Posteriormente, muchos estados introdujeron requisitos de asesoramiento, periodos de espera, consentimiento de los padres para menores, requisitos de instalaciones y restricciones de fondos. Tales límites a menudo se llaman leyes de regulación de aborto (TRAP, *targeted regulation of abortion providers*). Una de las principales decisiones de limitación de elección fue la decisión de la Corte Suprema de 2007 que revisó *Gonzales v. Carhart* y confirmó la Ley de Prohibición del Aborto Parcial de Nacidos de 2003. Esto fue problemático porque no hay una definición médicamente aprobada de aborto de nacimiento parcial según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2014a). En 2016, algunas leyes TRAP fueron marcadas por la Corte Suprema en el caso *Whole Woman's Health v. Hellerstedt*. Con esto, los jueces notaron que las leyes de aborto deben conferir beneficios de seguridad de salud que superan las cargas de acceso.

Disponibilidad del profesional

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2014a, 2017d) respalda el derecho legal de las pacientes a obtener un aborto antes de la viabilidad fetal y aboga por un mejor acceso. El Colegio también (2017a) apoya la capacitación sobre el aborto, y el Consejo de Acreditación para la Educación Médica de Graduados exige que la educación de residencia en obstetricia y ginecología debe incluir el acceso a la experiencia con el aborto provocado. El Programa de Capacitación de Residencia de Kenneth J. Ryan se estableció en 1999 para trabajar con programas de residencia para mejorar el aborto y el entrenamiento anticonceptivo. Además, la capacitación de posresidencia en estas técnicas está disponible en becas formales de planificación familiar de 2 años.

Otros programas de residencia están menos codificados, pero enseñan aspectos técnicos a los residentes a través del manejo de abortos espontáneos tempranos y la interrupción del embarazo por muerte fetal, anomalías fetales severas y trastornos médicos o quirúrgicos potencialmente mortales.

El Colegio (2016g) respeta la necesidad y la responsabilidad de los profesionales de servicios de salud de determinar sus posiciones individuales sobre el aborto provocado. También aboga por el asesoramiento y la referencia oportuna si los profesionales tienen creencias individuales que impiden la interrupción del embarazo. Tres opciones básicas disponibles para una mujer que considera un aborto son: 1) embarazo continuo con sus riesgos y responsabilidades parentales; 2) embarazo continuo con adopción arreglada; o 3) interrupción del embarazo con sus riesgos. La consejería informada y compasiva debe describir objetivamente y proporcionar información con respecto a estas elecciones para permitir la toma de decisiones informadas (Templeton, 2011).

MÉTODOS DE ABORTO EN EL PRIMER TRIMESTRE

La terminación del embarazo se puede realizar médica o quirúrgicamente por varios métodos. En ausencia de trastornos médicos maternos graves, los procedimientos de aborto no requieren hospitalización (Guiahi, 2012). Sin embargo, las instalaciones quirúrgicas para pacientes ambulatorios deben tener la capacidad de proporcionar reanimación de emergencia y traslado inmediato a un hospital (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014b).

■ Aborto quirúrgico

Preparación preoperatoria

La evacuación quirúrgica se realiza por vía vaginal a través de un cuello uterino apropiadamente dilatado. Para esto, la maduración cervical preoperatoria es favorecida por muchos y se asocia típicamente con una menor dilatación cervical intraoperatoria manual, un procedimiento técnicamente más fácil, menos dolor y tiempos quirúrgicos más cortos (Kapp, 2010; Webber, 2015). En general, la preparación cervical agrega un retraso quirúrgico y posibles efectos secundarios. En un abordaje selectivo, algunos recomiendan la dilatación cervical para el legrado por succión en el primer trimestre sólo para aquellos con mayor riesgo de complicaciones por la dilatación intraoperatoria del cuello uterino, como aquellas adolescentes con estenosis cervical (Allen, 2016). De nota, pasos quirúrgicos aquí presentados se aplican tanto al aborto inducido como al aborto espontáneo, discutidos anteriormente (p. 347).

Para la maduración, los dilatadores higroscópicos, también llamados dilatadores osmóticos, son dispositivos que extraen agua de los tejidos circundantes y se expanden para dilatar de manera

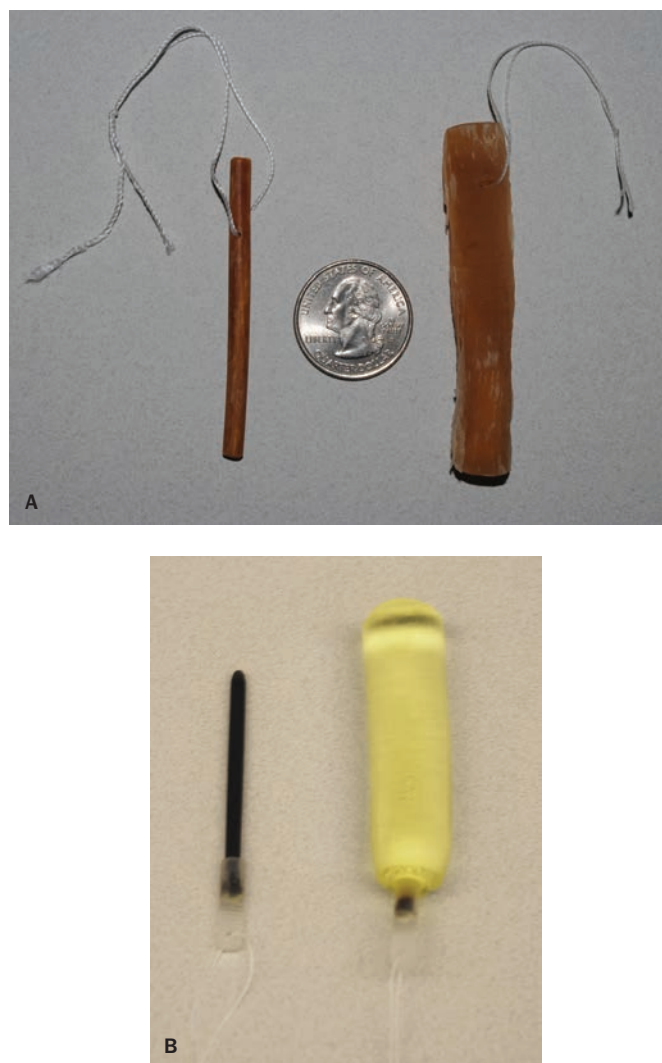


FIGURA 18-5 Dilatadores higroscópicos. Con cada tipo, la unidad seca (izquierda) se expande exponencialmente cuando se expone al agua (derecha) como en el canal endocervical. **A.** Laminaria. **B.** Dilapan-S.

gradual el canal endocervical. Un tipo se deriva de varias especies de algas *Laminaria* que se recolectan del fondo del océano (figura 18-5). Éstos vienen en diferentes diámetros, que permiten que la cantidad de dispositivos insertados, también llamados carpas, se personalicen para un cuello uterino determinado. Otro dispositivo es *Dilapan-S*, que se compone de un gel a base de acrílico. Cada tipo se expande a un diámetro final de tres a cuatro veces el de su estado seco. Sin embargo, *Dilapan-S* logra esto en 4 a 6 horas, que es más rápido que las 12 a 24 horas necesarias para *laminaria* (Fox, 2014).

Con los dilatadores higroscópicos, la inserción superficial produce una dilatación interna del orificio insuficiente o la expulsión de la carpa, pero la colocación profunda corre el riesgo de desalojarse en la cavidad uterina (figura 18-6). En consecuencia, los números de esponjas y dilatadores insertados se cuentan y registran con cuidado en la hoja clínica de la paciente. Una vez que se insertan las carpas, varias esponjas de gasa en el orificio externo ayudan a prevenir la expulsión espontánea de la carpa. Las pacientes pueden caminar, anular o defecar sin limitaciones.

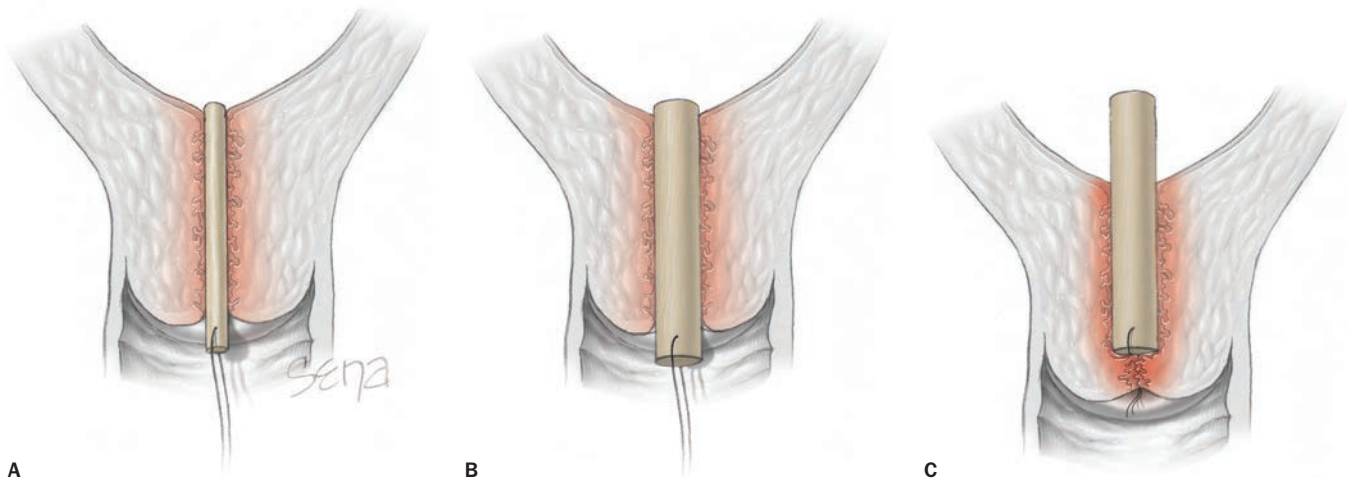


FIGURA 18-6 Inserción de laminaria antes de la dilatación y legrado. **A.** Laminaria inmediatamente después de colocarse de forma apropiada con su extremo superior justo a través del orificio interno. **B.** Varias horas más tarde, la laminaria está ahora hinchada y el cuello uterino está dilatado y blando. **C.** Laminaria insertada demasiado lejos a través del sistema operativo interno; la laminaria puede romper las membranas.

Schneider y colaboradores (1991) describieron 21 casos en los que las pacientes que tenían un dilatador higroscópico colocado cambiaron de opinión. De las 17 pacientes que decidieron continuar su embarazo, hubo 14 partos a término, dos partos prematuros y un aborto espontáneo 2 semanas después. Ninguna sufrió morbilidad relacionada con la infección, incluidas tres pacientes no tratadas con cultivos cervicales positivos para *Chlamydia trachomatis*. En circunstancias similares con cuatro interrupciones en el segundo trimestre, Siedhoff y Cremer (2009) describieron dos partos prematuros y dos a término.

En lugar de dilatadores higroscópicos, el misoprostol se usa a menudo para la maduración cervical. La dosis típica es de 400 µg administrada por vía sublingual, bucal o en fórnix vaginal posterior de 3 a 4 horas antes de la cirugía. En cambio, la administración oral es menos efectiva y puede llevar más tiempo (Allen, 2016). Otro agente efectivo de maduración cervical es la antifebrogestina mifepristona, 200 mg administrados por vía oral 24 a 48 horas antes de la cirugía (Ashok, 2000). Sin embargo, su costo y mayor demora en el procedimiento por lo general favorecen el uso de misoprostol.

Al comparar los dilatadores higroscópicos y el misoprostol para la maduración, los estudios aleatorizados muestran una dilatación igual o ligeramente mayor con los dilatadores higroscópicos. Otros parámetros quirúrgicos no varían de manera significativa (Bartz, 2013; Burnett, 2005; MacIsaac, 1999). Los dilatadores higroscópicos extienden el tiempo del procedimiento y pueden ser incómodos, mientras que el misoprostol presenta fiebre, hemorragia y efectos secundarios gastrointestinales. Si no se hace como parte de la atención prenatal temprana, se evalúan el nivel de hemoglobina y el estado de Rh. También se completan las pruebas de detección de gonorrea, sífilis y virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B e infecciones por clamidia. Las infecciones cervicales obvias se tratan y resuelven antes de los procedimientos electivos. Para prevenir la infección posaborto después de una evacuación quirúrgica del primer o segundo trimestre, se proporciona doxiciclina profiláctica, 100 mg por vía oral 1 hora antes y luego 200 mg por vía oral (Achilles, 2011; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016a). La profilaxis específica para la prevención de endocarditis infecciosa en personas con cardiopatía valvular no es necesaria en ausencia de infección activa (Nishimura, 2017). Ninguna recomendación aborda en específico la profilaxis de tromboembolismo venoso para legrado por suc-

ción en grávidas de bajo riesgo. En nuestro hospital, fomentamos la ambulación temprana.

Aspiración al vacío

También llamada *dilatación por succión y curetaje o legrado por succión*, la aspiración al vacío es un enfoque transcervical para el aborto quirúrgico. El cuello uterino primero se dilata y luego se evacúan los productos de la concepción. Para esto, se fija una cánula rígida a una fuente de vacío eléctrica o a una jeringa portátil de 60 mL para su fuente de vacío. Estos son la aspiración de vacío eléctrica (EVA, *electric vacuum aspiration*) o la aspiración manual de vacío (MVA, *manual vacuum aspiration*), respectivamente. La *dilatación y curetaje cortante* (D y C, *Sharp dilation and curettage*) en los que el contenido se raspa mecánicamente únicamente con una cureta afilada no se recomienda en la actualidad para la evacuación del embarazo debido a una mayor pérdida de sangre, dolor y tiempo de procedimiento (National Abortion Federation, 2016; Organización Mundial de la Salud, 2012). Es importante destacar que esta práctica se distingue del breve curetaje cortante después de la aspiración inicial. En una encuesta, esta combinación es empleada por casi 50% de los profesionales de aborto (O'Connell, 2009).

Después de realizar un examen bimanual para determinar el tamaño y la orientación del útero, se inserta un espéculo y se limpia el cuello uterino con yodopovidona o una solución equivalente. El labio cervical anterior se agarra con una pinza de cuello. El cuello uterino, la vagina y el útero están abundantemente irrigados por los nervios del plexo Frankenhäuser, que se encuentra dentro del tejido conjuntivo lateral a los ligamentos uterosacro y cardinal. Por tanto, la aspiración al vacío al mínimo requiere sedantes o analgésicos administrados por vía intravenosa u oral, y algunos agregan un bloqueo paracervical o intracervical con lidocaína (Allen, 2009; Renner, 2012). Para los bloques locales, 5 mL de lidocaína en 1 o 2% es más efectivo si se coloca inmediatamente lateral a la inserción de los ligamentos uterosacros en el útero a las 4 y 8 en punto. Se informó que un bloqueo intracervical con alícuotas de 5 mL de lidocaína en 1% inyectadas a las 12, 3, 6 y 9 en punto era igualmente efectivo (Mankowski, 2009). De manera alternativa, se puede elegir anestesia general o regional.

El sonido uterino mide la profundidad y la inclinación de la cavidad antes de la inserción de otro instrumento. Si es necesario,

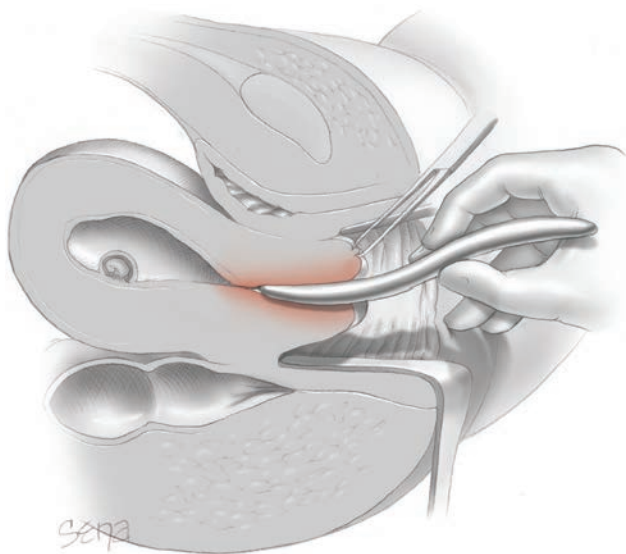


FIGURA 18-7 Dilatación del cuello uterino con un dilatador de Hegar. Tenga en cuenta que los dedos cuarto y quinto descansan contra el perineo y las nalgas, lateral a la vagina. Esta maniobra es una medida de seguridad importante porque si el cuello uterino se relaja bruscamente, estos dedos evitan un impulso repentino e incontrolado del dilatador, una causa común de perforación uterina.

el cuello uterino se dilata de forma adicional con dilatadores Hegar, Hank o Pratt hasta que se pueda insertar una cánula de succión del diámetro apropiado. El grado de dilatación cervical requerida se aproxima casi a la edad gestacional. Los tamaños de Hegar reflejan su diámetro en milímetros. Los dilatadores Pratt y Hank están dimensionados en unidades francesas, que se pueden convertir a milímetros dividiendo el número francés por tres.

Con la dilatación, el cuarto y el quinto dedo de la mano que introduce el dilatador deben descansar sobre el perineo y las nalgas cuando el instrumento se empuja a través del orificio interno (figura 18-7). Esta técnica minimiza la expansión forzada y proporciona una protección contra la perforación uterina.

Después de la dilatación, para la mayoría de los procedimientos de aspiración en el primer trimestre, es apropiada una cánula Karman de 8 a 12 mm. Las cánulas pequeñas conllevan el riesgo de dejar tejido intrauterino retenido en el posoperatorio, mientras que las cánulas grandes corren el riesgo de lesiones cervicales y molestias. Para comenzar, la cánula se mueve lentamente hacia el fondo hasta que se encuentre resistencia. La succión se activa. La cánula se estira de manera gradual hacia el orificio y se gira de forma lenta y circunferencial para cubrir toda la superficie de la cavidad uterina (figura 18-8). Esto se repite hasta que no se aspira más tejido. Puede realizarse un curetaje suave y cortante para eliminar cualquier fragmento de tejido remanente (figura 18-9). La evidencia sólida y consistente respalda la alta eficacia, seguridad y aceptabilidad de la paciente tanto para MVA como para EVA (Lichtenberg, 2013).

Para el aborto realizado con ≤ 6 semanas de gestación, un claro inconveniente es que el embarazo puede ser pequeño y la cureta no lo detecta. Para identificar la placenta, los contenidos aspirados se enjuagan en un colador para eliminar la sangre, y luego se colocan en un recipiente de plástico transparente con solución salina y se examinan con luz de fondo (MacIsaac, 2000). El tejido de la placenta macroscópicamente aparece suave, esponjoso y sedoso. Una lupa, un colposcopio o un microscopio pueden aumentar la visualización. Con gestaciones ≤ 7 semanas, la tasa de aborto fallido se aproxima en 2% (Kaunitz, 1985; Paul, 2002). Por tanto, si los

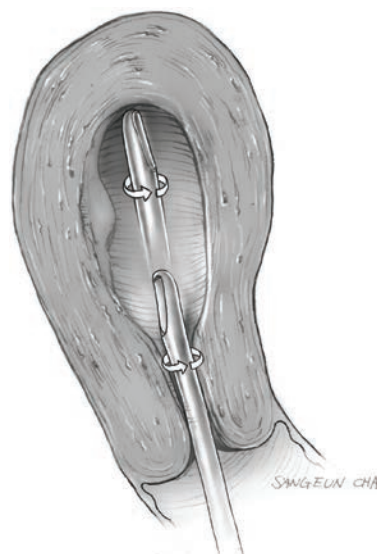


FIGURA 18-8 Se ha colocado una cureta de succión a través del cuello uterino en el útero. La figura muestra el movimiento rotativo utilizado para aspirar los contenidos. (Reproducida con permiso de Hoffman BL, Corton MM: *Surgeries for benign gynecologic disorders*. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. (eds.). *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.)

productos no están claramente identificados, los niveles seriados de hCG en suero pueden ser informativos (Dean, 2015).

Complicaciones del aborto

En las pacientes que se someten al aborto, las tasas de complicaciones aumentan con la edad gestacional. De éstas, la perforación

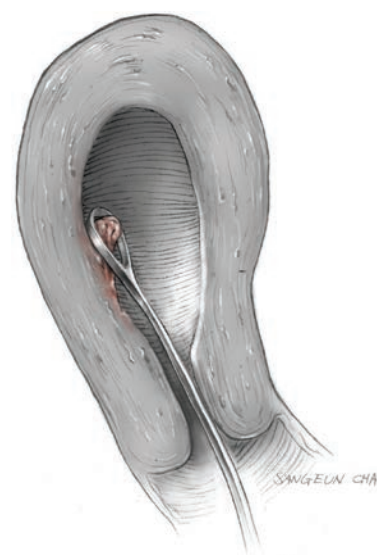


FIGURA 18-9 Se introduce una cureta afilada en la cavidad uterina mientras se sujeta el instrumento con el pulgar y el índice, como se muestra en la figura 18-7. En el movimiento de la cureta, sólo debe usarse la fuerza de estos dos dedos. (Reproducida con permiso de Hoffman BL, Corton MM. *Surgeries for benign gynecologic disorders*. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. (eds.). *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.)

uterina y la laceración del genital más bajo son poco frecuentes pero potencialmente graves. En una revisión sistemática del aborto en el primer trimestre, la tasa de perforación uterina fue $\leq 1\%$, al igual que la tasa de laceración cervical o vaginal (White, 2015). La perforación por lo general se reconoce cuando el instrumento pasa sin resistencia a la profundidad de la pelvis. Los factores de riesgo incluyen inexperiencia del operador, cirugía o anomalía cervical previa, adolescencia, multiparidad y edad gestacional avanzada (Allen, 2016; Grimes, 1984). Si la perforación uterina es pequeña y fúndica, como la producida por un sonido uterino o un dilatador estrecho, la observación de los signos vitales y el sangrado uterino suelen ser suficientes.

Si una cánula de succión o cureta afilada pasa a la cavidad peritoneal, puede producirse un daño intraabdominal considerable. En estos casos, la laparotomía o la laparoscopia para examinar a fondo el contenido abdominal a menudo es el curso más seguro. La perforación uterina no es una contraindicación para completar el legrado bajo guía directa durante la laparoscopia o laparotomía (Owen, 2017).

Después del legrado, pueden formarse sinequias uterinas, y el riesgo de sinequias aumenta con el número de procedimientos. La mayoría de los casos son leves y de significado reproductivo poco claro (Hooker, 2014). Sin embargo, de los casos de síndrome de Asherman, una serie encontró que dos tercios estaban relacionados con el legrado en el primer trimestre (Schenker, 1982).

Otras complicaciones del aborto en el primer trimestre son la hemorragia, la eliminación incompleta de productos y las infecciones posoperatorias, y éstas son pertinentes para las técnicas de aborto quirúrgico y médico. La hemorragia con aborto se define de forma variable. Uno apoyado por la Sociedad para planificación familiar es el sangrado que provoca una respuesta clínica o sangrado de más de 500 mL (Kerns, 2013). Para los abortos quirúrgicos en el primer trimestre, la hemorragia complica $\leq 1\%$ (White, 2015). La atonía, placentación anormal y coagulopatía son fuentes frecuentes, mientras que el trauma quirúrgico es una causa rara. Con el aborto con medicamentos, el sangrado es más común. En un estudio de más de 42 000 pacientes finlandesas que terminaron el embarazo con menos de 63 días, la hemorragia complicó 15% del aborto con medicamentos, pero de los casos quirúrgicos sólo 2% (Niinimäki, 2009).

La infección es otro riesgo. Una revisión del aborto quirúrgico encontró una tasa acumulada de 0.5% en aquellos que recibieron profilaxis en comparación con 2.6% en aquellos que recibieron placebo (Achilles, 2011). En otra revisión de cerca de 46 000 abortos en el primer trimestre, la tasa de infección posoperatoria fue $<0.3\%$ para métodos quirúrgicos o médicos (Upadhyay, 2015).

El aborto incompleto puede requerir una nueva evacuación. Para el aborto con medicamentos, esto se acercó al 5% en una revisión sistemática (Raymond, 2013). Las tasas de reinspiración después del aborto quirúrgico son típicamente $<2\%$ (Irlanda, 2015; Niinimäki, 2009).

En resumen, el aborto quirúrgico en el primer trimestre ofrece tasas de eficacia más altas (96 a 100%) que el aborto con medicamentos (83 a 98%). El aborto con medicamentos también conlleva un mayor riesgo acumulativo de complicaciones, aunque las diferencias son pequeñas (Lichtenberg, 2013). Éstas se equilibran contra la mayor privacidad del aborto con medicamentos y los pasos más invasivos del legrado.

■ Aborto médico

Agentes usados

En pacientes apropiadamente seleccionadas, el aborto médico ambulatorio es una opción aceptable para embarazos con una edad menstrual <63 días (American College of Obstetricians and Gynecologists (2016c). Aunque es adecuado a edades gestacionales posteriores, las tasas de éxito son menores.

Entre los abortos inducidos legalmente realizados a las ≤ 8 semanas de gestación, un tercio se completan médicamente en Estados Unidos (Jatlaoui, 2016). Tres medicamentos se usan solos o en combinación: la mifepristona, el metotrexato y el misoprostol. De estos, la mifepristona aumenta la contractilidad uterina al revertir la quiescencia miométrica inducida por la progesterona, mientras que el misoprostol estimula de manera directa el miometrio. Ambos también maduran el cuello uterino (Mahajan, 1997; Tang, 2007). El metotrexato actúa sobre el trofoblasto y detiene la implantación. Se usa con menos frecuencia debido a la disponibilidad actual de la mifepristona más efectiva.

Las contraindicaciones para el aborto con medicamentos han evolucionado a partir de los criterios de exclusión que se utilizaron en los ensayos clínicos iniciales. Las precauciones incluyen dispositivos intrauterinos actuales, anemia severa, coagulopatía o uso de anticoagulantes; terapia sistémica a largo plazo de corticosteroides; insuficiencia suprarrenal crónica; porfiria hereditaria; enfermedad hepática, renal, pulmonar o cardiovascular severa; o hipertensión no controlada (Guiahi, 2012). Es de destacar que el misoprostol es apropiado para la falla temprana del embarazo en aquellos con cirugía uterina previa (Chen, 2008).

El metotrexato y el misoprostol son ambos teratógenos. Por tanto, debe haber un compromiso para completar el aborto una vez que se administran estas drogas (Auffret, 2016; Hyoun, 2012; Kozma, 2011). Con la mifepristona, para las pacientes que eligen continuar con su embarazo después de la exposición, la tasa de embarazo en curso oscila entre 10 a 46% (Grossman, 2015). La tasa de malformación mayor asociada fue 5% en una serie de 46 embarazos expuestos (Bernard, 2013).

Administración

Varios esquemas de dosificación son efectivos y algunos se muestran en el **cuadro 18-7**. Debido a su mayor eficacia, se favorecen las combinaciones de mifepristona/misoprostol. En la actualidad, para gestaciones de hasta 63 días, el régimen más aceptado es la mifepristona, 200 mg administrados por vía oral el día 0 y seguidos en 24 a 48 horas por 800 μg de misoprostol administrados por vía vaginal, bucal o sublingual (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c). Otro régimen anterior usó una dosis de mifepristona oral de 600 mg seguida en 48 horas por una dosis oral de misoprostol de 400 μg (Spitz, 1998). Si se desea, la mifepristona y el misoprostol pueden autoadministrarse en el hogar (Chong, 2015). En las clínicas de Planificación familiar, para el aborto con medicamentos en el primer trimestre, se toma doxiciclina 100 mg por vía oral diaria durante 7 días y comienza con la administración abortiva (Fjerstad, 2009). La mujer es luego dada de alta en su hogar y designada para regresar en 1 a 2 semanas.

Los síntomas después del misoprostol son comunes dentro de las 3 horas e incluyen vómitos, diarrea, fiebre y escalofríos. El sangrado y los calambres con terminación médica por lo general son significativamente peores que con la menstruación. Por tanto, se proporciona una analgesia adecuada, que generalmente incluye un narcótico. Si el sangrado empapa dos o más compresas por hora durante al menos 2 horas, se le indica a la mujer que se comunique con su profesional para determinar si necesita que la vean.

En la consulta de seguimiento, el examen ecográfico posaborto de rutina suele ser innecesario (Clark, 2010). En cambio, se recomienda evaluar el curso clínico junto con el examen pélvico bimanual. Si la ecografía está indicada debido a la preocupación por el aborto fallido o por el sangrado, se puede evitar la cirugía innecesaria si los escaneos se interpretan de manera adecuada. En espe-

CUADRO 18-7 Varios regímenes para la terminación médica del embarazo**Primer trimestre****Mifepristona/misoprostol**^a Mifepristona, 200-600 mg por vía oral; seguido en 24-48 h por:^b Misoprostol, 200-600 µg por vía oral o 400-800 µg por vía vaginal, bucal o sublingual**Misoprostol solo**^c 800 µg por vía vaginal o sublingual cada 3 horas por 3 dosis**Metotrexato/misoprostol**^d Metotrexato, 50 mg/m² BSA por vía intramuscular o por vía oral; seguido en 3-7 días por:^e Misoprostol, 800 µg por vía vaginal. Repetir si es necesario 1 semana después de administrar metotrexato al inicio del tratamiento**Segundo trimestre****Mifepristona/misoprostol**

Mifepristona, 200 mg por vía oral; seguido en 24-48 h por:

Misoprostol, 400 µg por vía vaginal o bucal cada 3 horas hasta 5 dosis

Misoprostol solo

Misoprostol, 600-800 µg por vía vaginal; seguido de 400 µg por vía vaginal o bucal cada 3 horas hasta 5 dosis

Dinoprostona

20 mg de supositorio vaginal cada 4 horas

Oxitocina concentrada

50 unidades de oxitocina en 500 mL de solución salina normal infundida durante 3 horas; luego diuresis de 1 hora (sin oxitocina); luego se escalan secuencialmente de manera similar a través de 150, 200, 250 y finalmente 300 unidades de oxitocina cada una en 500 mL de solución salina normal

^a Dosis de 200 versus 600 mg de manera similar.^b La ruta oral puede ser menos efectiva y tener más náuseas y diarrea. La ruta sublingual tiene más efectos secundarios que la vía vaginal.^c Intervalos de 3 a 12 horas administrados por vía vaginal; 3-4 horas administradas por vía sublingual.^d Eficacia similar para las vías de administración.^e Eficacia similar cuando se administra el día 3 versus el día 5.BSA (*body surface area*): área de superficie corporal.

Pymar, 2001; Raghavan, 2009; Schaff, 2000; Shannon, 2006; Von Hertzen, 2003, 2007, 2009, 2010; Winikoff, 2008.

cífico, si no se observa saco gestacional y no hay sangrado abundante, entonces la intervención es innecesaria. Esto es cierto incluso cuando, como es habitual, el útero contiene restos evidentes por ecografía (Paul, 2000). Las mediciones <15 mm y <30 mm se han utilizado como umbrales para indicar el éxito de la evacuación (Nielsen, 1999; Zhang, 2005). Otro estudio informó que un patrón de ecografía multicapa indicaba un aborto exitoso (Tzeng, 2013). Por último, los valores de hCG pueden ser informativos. En comparación con los niveles anteriores al procedimiento, Barnhart y colaboradores (2004b) encontraron descensos en 88% en el día 3 y en 82% en el día 8 luego de que la administración de misoprostol se correlacionó con una tasa de aborto exitosa en 95%.

MÉTODOS DE ABORTO EN EL SEGUNDO TRIMESTRE

En el segundo trimestre, la anomalía o la muerte fetal, las complicaciones de salud materna, el aborto inevitable o la terminación deseada pueden ser indicaciones para la evacuación uterina. Como en el primer trimestre, las opciones disponibles son médicas o quirúrgicas. Pero, en el segundo trimestre, la dilatación y la evacuación (D y E, *dilation and evacuation*) en lugar de la aspiración D y C se dictan debido al tamaño del feto y la estructura ósea.

De las opciones, D y E es un medio común de aborto inducido en el segundo trimestre en Estados Unidos. De los abortos legalmente obtenidos en 2013, 9% fueron realizados por D y E a edades gestacionales >13 semanas (Jatlaoui, 2016). Muchos de los pasos quirúrgicos y médicos para el aborto en el segundo trimestre reflejan los del primer trimestre, y aquí se enfatizan las diferencias.

■ Dilatación y evacuación

Preparación

Con D y E, la dilatación mecánica cervical amplía precede a la evacuación de las partes fetales. El grado necesario aumenta con la edad gestacional del feto y una dilatación inadecuada corre el riesgo de traumatismo cervical, perforación uterina o retención de tejido (Peterson, 1983). Por tanto, se recomienda la preparación cervical prequirúrgica, y las opciones principales incluyen dilatores higróscopicos o misoprostol.

Con laminaria, la preparación durante la noche ofrece una dilatación cervical óptima (Fox, 2014). Poco frecuente, la laminaria puede no dilatar de manera adecuada el cuello uterino, y la inserción de laminaria en serie con un número cada vez mayor de carpas durante varios días es una opción (Stubblefield, 1982). Complementar la laminaria con misoprostol o mifepristona es otra opción (Ben-Ami, 2015).

El Dilapan-S también es adecuado para la preparación cervical. Puede ser preferible para los procedimientos del mismo día, ya que este dispositivo alcanza su efecto máximo en 4 a 6 horas (Newmann, 2014).

Se puede usar misoprostol en lugar de dilatadores hidroscópicos para la preparación cervical. La dosis típica es de 400 µg por vía vaginal o bucal de 3 a 4 horas antes de D y E. Los ensayos aleatorios varían con respecto a la capacidad del misoprostol para lograr resultados equivalentes a los dilatadores hidroscópicos (Bartz, 2013; Goldberg, 2005; Sagiv, 2015). El misoprostol *agregado* a la laminaria ofrece pequeños incrementos en la dilatación, pero también mayores efectos secundarios (Edelman, 2006).

Pocos estudios han evaluado la mifepristona para la maduración cervical. En uno, la mifepristona sola proporcionó menos dilatación que los dilatadores hidroscópicos (Borgatta, 2012). En otro ensayo, la mifepristona se agregó 48 horas antes de que el misoprostol creara una mayor dilatación cervical en comparación con el misoprostol solo (Carbonell, 2007). Por último, Goldberg y asociados (2015) compararon la dilatación higróscopica con o sin mifepristona añadida. No encontraron diferencias para las gestaciones <19 semanas, pero la combinación ayudó a los procedimientos para edades posteriores.

En resumen, los dilatadores higróscopicos son consistentemente efectivos para la preparación cervical antes de D y E. Para aquellos que desean procedimientos en el mismo día, Dilapan-S solo o misoprostol solo pueden ofrecer ventajas. Los agentes de capas logran ser de gran utilidad para gestaciones posteriores o para una respuesta inadecuada de dilatadores higróscopicos iniciales solos. Sin embargo, las capas agregan costos y efectos secundarios potenciales (Shaw, 2016).

Con el aborto electivo, algunos optan por inducir la muerte del feto antes de D y E para evitar un nacimiento en vivo o para evitar la violación de la Ley de Prohibición del Aborto del Nacimiento Parcial, citada más adelante (Diedrich, 2010). Para esto, una inyección de cloruro de potasio intracardiaco o una inyección de digoxina intraamniótica o intramuscular de 1 mg se usa con frecuencia antes de la maduración cervical (Sfakianaki, 2014; White, 2016).

Técnica

Durante D y E, la ecografía se puede utilizar como un complemento en todos los casos o de manera selectiva en los más difíciles. La profilaxis antibiótica perioperatoria refleja la de los procedimientos en el primer trimestre (p. 359). Para reducir el sangrado posterior al procedimiento, la vasopresina, de 2 a 4 unidades en 20 mL de solución salina o anestésico, se puede inyectar por vía intracervical o como parte de un bloqueo paracervical (Kerns, 2013; Schulz, 1985). Una vez que se logra la dilatación cervical adecuada, la etapa quirúrgica inicial drena el líquido amniótico con una cánula de succión de 11 a 16 mm o con amniotomía y gravedad. Esto reduce el riesgo de embolia de líquido amniótico y lleva al feto al segmento uterino inferior para su eliminación (Owen, 2017; Prager, 2009).

Para embarazos posteriores a las 16 semanas, el feto se extrae, por lo general en partes, usando fórceps Sopher u otros instrumentos destructivos. Con la eliminación completa del feto, se utiliza una cureta de vacío de gran calibre para extraer la placenta y el tejido restante.

Las complicaciones mayores son infrecuentes con D y E, y las tasas oscilan entre 0.2 y 2% en series grandes (Cates, 1982; Lederle, 2015; Peterson, 1983). Éstas incluyen perforación uterina, laceración cervical, hemorragia uterina e infección posaborto. Las complicaciones raras incluyen coagulopatía intravascular diseminada o embolia de líquido amniótico (Ray, 2004; York, 2012).

Placentación anormal

La placenta previa o los síndromes de acreción pueden aumentar los riesgos de D y E. Una vez diagnosticado, el acretismo placentario suele provocar una histerectomía (Matsuzaki, 2015). Para la *placenta previa*, D y E es preferible para evacuar rápidamente la placenta, pero la capacidad de transfundir productos sanguíneos y realizar una posible histerectomía debe estar presente (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017h; Perriera, 2017). La inducción médica puede ser elegida, pero el riesgo de transfusión es mayor que con D y E (Nakayama, 2007; Ruano, 2004). Los datos son pocos, pero la embolización de la arteria uterina antes del parto logra reducir los riesgos de sangrado (Pei, 2017).

El *parto por cesárea* anterior no es una contraindicación para D y E y puede ser preferible a las prostaglandinas para aquellos con múltiples histerotomías previas (Ben-Ami, 2009; Schneider, 1994). Durante el aborto con medicamentos, la tasa de ruptura uterina es del 0.4% con una cesárea anterior (Berghella, 2009). Con menos datos, la tasa puede alcanzar 2.5% con dos o más partos por cesárea anterior (Andrikopoulou, 2016). Si un agente farmacológico es elegido en aquellos con histerotomía cesariana previa, el misoprostol es una opción. La prostaglandina E₂ (PGE₂, *prostaglandin E₂*) parece presentar un riesgo similar (Le Roux, 2001; Reichman, 2007).

Otras opciones quirúrgicas

De estos, la dilatación y extracción (D y X, *dilation and extraction*) es similar a D y E, excepto que se utiliza una cánula de succión para evacuar el contenido intracraneal después del parto del cuerpo fetal a través del cuello uterino dilatado. Esto ayuda a la extracción y minimiza la lesión uterina o cervical de instrumentos grandes o huesos fetales. La D y X también se llama *D y E intacto*. En términos políticos, este procedimiento se ha denominado *aborto de nacimiento parcial*.

En algunas pacientes con embarazos en el segundo trimestre que desean la esterilización, la histerotomía con ligadura de trompas es razonable. Si hay una enfermedad uterina significativa, entonces la histerectomía logra proporcionar un tratamiento ideal. En algunos casos de inducción médica fallida en el segundo trimestre, se puede considerar cualquiera de estos.

Aborto farmacológico

El principal entre los métodos no invasivos es un régimen de la mifepristona más el misoprostol o misoprostol solo (véase cuadro 18-7). De estas dos opciones, el régimen combinado produce una duración de terminación más corta (Kapp, 2007; Ngoc, 2011). Los dilatadores higróscopicos pueden acelerar el tiempo hasta el parto con este régimen combinado (Mazouni, 2009; Vincienne, 2017). Al seleccionar las rutas del misoprostol, la administración oral conduce a un tiempo más largo para el parto en comparación con las vías vaginal o sublingual (Dickinson, 2014). En general, no se administran antibióticos profilácticos y, en su lugar, se aplica la vigilancia de la infección durante el trabajo de parto (Achilles, 2011).

Otro agente de inducción, PGE₂, muestra una eficacia y efectos secundarios similares en comparación con el misoprostol (Jain, 1994; Jansen, 2008). La administración simultánea de un antiemético como la metoclopramida (Reglan), un antipirético como el paracetamol y un antidiarreico como el difenoxilato/atropina (Lomotil) ayudarán a prevenir o tratar los síntomas. La dinoprostona (Prostin) es una PGE₂ disponible en Estados Unidos. Sin embargo, su mayor costo y la escasa estabilidad farmacológica a temperatura ambiente pueden hacer que sea menos atractiva que el misoprostol.

De otros agentes, la oxitocina intravenosa a altas dosis en solución salina dará como resultado un aborto en el segundo trimestre en 80 a 90% de los casos (véase cuadro 18-7). Sin embargo, en comparación, el misoprostol conduce a tasas de inducción más exitosas y plazos de expulsión más rápidos (Alavi, 2013).

Raramente utilizado, el lactato de etacridina es un antiséptico orgánico que activa los mastocitos del miometrio para liberar prostaglandinas (Olund, 1980). Colocado extraovularmente, es decir, de forma extraamniótica, se asocia con tiempos más largos de expulsión y mayores tasas de complicaciones en comparación con el misoprostol (Boza, 2008).

■ Evaluación fetal y placentaria

Para las gestaciones del segundo trimestre, D y E o la inducción médica es adecuada clínica y psicológicamente. Por tanto, con la entrada de la paciente se selecciona la guía de indicación clínica (Burgoine, 2005; Kerns, 2012). Una vez que se ha dado a luz, la paciente puede o no ver y sostener el feto (Sloan, 2008).

La evaluación de un feto muerto se describe en el capítulo 35 (p. 646). Un componente es la autopsia, que también puede ser valiosa para las pérdidas o terminaciones del segundo trimestre debido a una anomalía. Por ejemplo, en un estudio de 486 pacientes de todas las edades con aborto espontáneo en el segundo trimestre, se identificaron malformaciones fetales en 13% (Joo, 2009). En otro, un tercio de los fetos normales tenían asociada una corioamnionitis que se consideraba precedida por el parto (Allanson, 2010). De hecho, de acuerdo con Srinivas y asociados (2008), 95% de las placentas en abortos espontáneos en el segundo trimestre son anormales. Otras anomalías son trombosis vasculares e infartos.

Con el aborto quirúrgico o médico, la autopsia posterior puede proporcionar información, pero las muestras fragmentadas de D y E logran proporcionar menos información que los fetos intactos (Gawron, 2013; Lal, 2014). El cariotipo se consigue realizar en muestras de cualquiera de los métodos (Bernick, 1998).

CONSECUENCIAS DEL ABORTO ELECTIVO

El aborto inducido legalmente en Estados Unidos tiene una baja tasa de mortalidad asociada, y de 2008 a 2012, la tasa fue <1 muerte por cada 100 000 procedimientos (Jatlaoui, 2016). Los abortos tempranos son más seguros. Por ejemplo, Zane y colaboradores (2015) encontraron una tasa de mortalidad de 0.3 muertes por 100 000 procedimientos a ≤ 8 semanas de gestación; una tasa de 2.5 a las 14 a 17 semanas; y 6.7 a ≥ 18 semanas. Como enfatizaron Raymond y Grimes (2012), las tasas de mortalidad son 14 veces mayores para los embarazos que continúan.

Los datos que relacionan el aborto con la salud general materna y el resultado posterior del embarazo son limitados. De los estudios, no hay evidencia de trastornos mentales excesivos (Biggs, 2017; Munk-Olsen, 2011). Existen pocos datos sobre la salud reproductiva posterior, aunque las tasas de infertilidad o embarazo ectópico no aumentan. Las excepciones pueden provenir de infecciones posaborto, en especial las causadas por *C. trachomatis*. De los resultados adversos subsecuentes del embarazo, varios estudios notan una incidencia aproximada de 1.5 veces mayor del parto prematuro después de la evacuación quirúrgica (Lemmers, 2016; Makhoul, 2014; Saccone, 2016). Este riesgo se acumula con el número de terminaciones (Hardy, 2013; Klemetti, 2012). Los resultados posteriores del embarazo son similares independientemente de si un aborto previo provocado se completó médica o quirúrgicamente (Männistö, 2013; Virk, 2007).

CONTRACCIÓN DESPUÉS DEL ABORTO

Después del tratamiento médico o quirúrgico de una interrupción o pérdida temprana del embarazo, la ovulación puede reanudarse tan pronto como en 8 días, pero el tiempo promedio es de 3 semanas (Lahteenmaki, 1978; Stoddard, 2011). Por tanto, a menos que se desee inminentemente otro embarazo, se inicia la anticoncepción efectiva para ayudar a reducir la tasa de embarazos no deseados, que fue del 45% en el 2011 en Estados Unidos (Finer, 2016). En los candidatos adecuados descritos en el capítulo 38 (p. 685), se puede insertar un dispositivo intrauterino después de completar el procedimiento o el aborto con medicamentos (Bednarek, 2011; Korjamo, 2017). De manera alternativa, cualquiera de las diversas formas de anticoncepción hormonal consiguie iniciarse en este momento (Curtis, 2016).

Para las pacientes que desean otro embarazo, la concepción no necesita retrasarse. Específicamente, Wong y sus colegas (2015) encontraron tasas similares de nacidos vivos en grupos que conciben dentro de los 3 meses de la pérdida del embarazo en el primer trimestre en comparación con los grupos con una concepción posterior. Otros han encontrado resultados igualmente tranquilizadores usando un umbral de intervalo de tiempo hasta la concepción de 6 meses (Kangatharan, 2017; Love, 2010).

REFERENCIAS

- Achilles SL, Reeves MF, Society of Family Planning: Prevention of infection after induced abortion: release date October 2010: SFP guideline 20102. *Contraception* 2011;83(4):295.
- Achiron R, Tadmor O, Mashiach S, et al. Heart rate as a predictor of first-trimester spontaneous abortion after ultrasound-proven viability. *Obstet Gynecol* 78(3 Pt 1):330.
- Alavi A, Rajaei M, Amirian M, et al. Misoprostol versus high dose oxytocin and laminaria in termination of pregnancy in second-trimester pregnancies. *Electron Physician* 2013;5(4):713.
- Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, et al. Pregnancy outcome in women before and after cervical conization: population based cohort study. *BMJ* 2008;18:337.
- Allanson B, Jennings B, Jacques A, et al. Infection and fetal loss in the mid-second trimester of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010;50(3):221.
- Allen RH, Fitzmaurice G, Lifford KL, et al. Oral compared with intravenous sedation for first-trimester surgical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2 Pt 1):276.
- Allen RH, Goldberg AB. Cervical dilation before first-trimester surgical abortion (<14 weeks' gestation). *Contraception* 2016;93(4):277.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Misoprostol for postabortion care. *Committee Opinion* núm. 427, February 2009.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Abortion policy. *College Statement of Policy*. January 1993, Reaffirmed 2014a
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Induced abortion. *In Guidelines for Women's Health Care*. 4a. ed. Washington, 2014b
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. *Practice Bulletin* núm. 104, May 2009, Reaffirmed 2016a
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Cerclage for management of cervical insufficiency. *Practice Bulletin* núm. 142, February 2014, Reaffirmed 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Medical management of first-trimester abortion. *Practice Bulletin* núm. 143, March 2014, Reaffirmed 2016c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Microarray and next generation sequencing technology: the use of advanced genetic diagnostic tools in obstetrics and gynecology. *Committee Opinion* núm. 682, December 2016d.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Moderate caffeine consumption during pregnancy. *Committee Opinion* núm. 462, August 2010, Reaffirmed 2016e.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Premature rupture of membranes. *Practice Bulletin* núm. 172, October 2016f.

- American College of Obstetricians and Gynecologists. The limits of conscientious refusal in reproductive medicine. *Committee Opinion* núm. 385, November 2007, Reaffirmed 2016g.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Ultrasound in pregnancy. *Practice Bulletin* núm. 175, December 2016h.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. *Practice Bulletin* núm. 120, June 2011, Reaffirmed 2016i.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Abortion training and education. *Committee Opinion* núm. 612, November 2014, Reaffirmed 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Antiphospholipid syndrome. *Practice Bulletin* núm. 132, December 2012, Reaffirmed 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Early pregnancy loss. *Practice Bulletin* núm. 150, May 2015, Reaffirmed 2017c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Increasing access to abortion. *Committee Opinion* núm. 613, November 2014, Reaffirmed 2017d.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Inherited thrombophilias in pregnancy. *Practice Bulletin* núm. 138, September 2013, Reaffirmed 2017e.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Periviable birth. *Obstetric Care Consensus* núm. 6, October 2017f.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of Rh D alloimmunization. *Practice Bulletin* núm. 181, August 2017g.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Second-trimester abortion. *Practice Bulletin* núm. 135, June 2013, Reaffirmed 2017h.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in pregnancy. *Practice Bulletin* núm. 123, September 2011, Reaffirmed 2017i.
- American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2013;99:63.
- American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98:1103.
- Ammon Avalos L, Galindo C, Li DK, *et al.* A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94(6):417.
- Andrikopoulou M, Lavery JA, Ananth CV, *et al.* Cervical ripening agents in the second trimester of pregnancy in women with a scarred uterus: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(2):177.
- Arredondo F, Noble LS. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006;1:33.
- Ashok PW, Flett GM, Templeton A, *et al.* Mifepristone versus vaginally administered misoprostol for cervical priming before first-trimester termination of pregnancy: a randomized, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(4):998.
- Auffret M, Bernard-Phalippon N, Dekemp J, *et al.* Misoprostol exposure during the first trimester of pregnancy: is the malformation risk varying depending on the indication? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;207:188.
- Avalos LA, Roberts SC, Kaskutas LA, *et al.* Volume and type of alcohol during early pregnancy and the risk of miscarriage. *Subst Use Misuse* 2014;49:1437.
- Balsells M, García-Patterson A, Corcoy R, *et al.* Systematic review and meta-analysis on the association of prepregnancy underweight and miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;207:73.
- Barnhart K, Mennuti MT, Benjamin I, *et al.* Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting. *Obstet Gynecol* 1994;84(6):1010.
- Barnhart K, Sammel MD, Chung K, *et al.* Decline of serum human chorionic gonadotropin and spontaneous complete abortion: defining the normal curve. *Obstet Gynecol* 2004a;104:975.
- Barnhart K, van Mello NM, Bourne T, *et al.* Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertil Steril* 2011;95(3):857.
- Barnhart KT, Bader T, Huang X, *et al.* Hormone pattern after misoprostol administration for a nonviable first-trimester gestation. *Fertil Steril* 2004b;81(4):1099.
- Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: hCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 2004c;104:50.
- Bartz D, Maurer R, Allen RH, *et al.* Buccal misoprostol compared with synthetic osmotic cervical dilator before surgical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;122(1):57.
- Bednarek PH, Creinin MD, Reeves MF, *et al.* Immediate versus delayed IUD insertion after uterine aspiration. *N Engl J Med* 2011;364(21):2208.
- Ben-Ami I, Schneider D, Svirsky R, *et al.* Safety of late second-trimester pregnancy termination by laminaria dilatation and evacuation in patients with previous multiple cesarean sections. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(2):154.e1.
- Ben-Ami I, Stern S, Vaknin Z, *et al.* Prevalence and risk factors of inadequate cervical dilation following laminaria insertion in second-trimester abortion—case control study. *Contraception* 2015;91(4):308.
- Bennett GL, Bromley B, Lieberman E, *et al.* Subchorionic hemorrhage in first-trimester pregnancies: prediction of pregnancy outcome with sonography. *Radiology* 1996;200(3):803.
- Berdahl DM, Blaine J, Van Voorhis B, *et al.* Detection of enlarged yolk sac on early ultrasound is associated with adverse pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2010;94(4):1535.
- Berger DS, Hogge WA, Barmada MM, *et al.* Comprehensive analysis of HLAG: implications for recurrent spontaneous abortion. *Reprod Sci* 2010;17(4):331.
- Berghella V, Airoidi J, O'Neill AM, *et al.* Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean: a systematic review. *BJOG* 2009;116(9):1151.
- Berghella V, Mackeen D. Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;118(1):148.
- Bernard N, Elefant E, Carlier P, *et al.* Continuation of pregnancy after first-trimester exposure to mifepristone: an observational prospective study. *BJOG* 2013;120(5):568.
- Bernick BA, Ufberg DD, Nemiroff R, *et al.* Success rate of cytogenetic analysis at the time of second-trimester dilation and evacuation. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(4):957.
- Bhattacharya S, Townend J, Bhattacharya S. Recurrent miscarriage: are three miscarriages one too many? Analysis of a Scottish population-based database of 151,021 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150:24.
- Biggs MA, Upadhyay UD, McCulloch CE, *et al.* Women's mental health and well-being 5 years after receiving or being denied an abortion: a prospective, longitudinal cohort study. *JAMA Psychiatry* 2017;74(2):169.
- Blohm F, Fridén B, Platz-Christensen JJ, *et al.* Expectant management of first-trimester miscarriage in clinical practice. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(7):654.
- Boivin JF. Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 1997;54:541.
- Borgatta L, Roncari D, Sonalkar S, *et al.* Mifepristone vs. osmotic dilator insertion for cervical preparation prior to surgical abortion at 14–16 weeks: a randomized trial. *Contraception* 2012;86(5):567.
- Boué J, Bou A, Lazar P, *et al.* Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology* 1975;12(1):11.
- Boza AV, de León RG, Castillo LS, *et al.* Misoprostol preferable to ethacridine lactate for abortions at 13–20 weeks of pregnancy: Cuban experience. *Reprod Health Matters* 2008;16(31 Suppl):189.
- Branch DW, Gibson M, Silver RM, *et al.* Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;363:18.
- Brigham SA, Conlon C, Farquason RG, *et al.* A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999;14(11):2868.
- Bromley B, Harlow BL, Laboda LA, *et al.* Small sac size in the first trimester: a predictor of poor fetal outcome. *Radiology* 1991;178(2):375.
- Bukulmez O, Arici A. Luteal phase defect: myth or reality. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:727.
- Burgoine GA, Van Kirk SD, Romm J, *et al.* Comparison of perinatal grief after dilation and evacuation or labor induction in second trimester terminations for fetal anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(6):1928.
- Burnett MA, Corbett CA, Gertenstein RJ, *et al.* A randomized trial of laminaria tents versus vaginal misoprostol for cervical ripening in first trimester surgical abortion. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27(1):38.
- Carbonell JL, Gallego FG, Llorente MP, *et al.* Vaginal vs. sublingual misoprostol with mifepristone for cervical priming in second-trimester abortion by dilation and evacuation: a randomized clinical trial. *Contraception* 2007;75(3):230.
- Caruso A, Trivellini C, De Carolis S, *et al.* Emergency cerclage in the presence of protruding membranes: is pregnancy outcome predictable? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:265.
- Casikar I, Lu C, Oates J, *et al.* The use of power Doppler colour scoring to predict successful expectant management in women with an incomplete miscarriage. *Hum Reprod* 2012;27(3):669.

- Caspi E, Schneider DF, Mor Z, *et al.* Cervical internal os cerclage: description of a new technique and comparison with Shirodkar operation. *Am J Perinatol* 1990;7:347.
- Cates W Jr, Schulz KF, Grimes DA, *et al.* Dilatation and evacuation procedures and second-trimester abortions. The role of physician skill and hospital setting. *JAMA* 1982;248(5):559.
- Centers for Disease Control and Prevention. Clostridium sordellii toxic shock syndrome after medical abortion with mifepristone and intravaginal misoprostol—United States and Canada, 2001–2005. *MMWR* 2005;54(29):724.
- Centers for Disease Control and Prevention: Tobacco use and pregnancy. 2016. Disponible en: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/tobaccousepregnancy/> Consultado en May 2, 2016
- Chasen ST, Kalish RB, Gupta M, *et al.* Obstetric outcomes after surgical abortion at > or = 20 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1161.
- Chasen ST, Silverman NS. Mid-trimester emergent cerclage: a ten year single institution review. *J Perinatol* 1998;18:338.
- Chen BA, Reeves MF, Creinin MD, *et al.* Misoprostol for treatment of early pregnancy failure in women with previous uterine surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:626.e1.
- Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2011;74:513.
- Chong E, Frye LJ, Castle J, *et al.* A prospective, nonrandomized study of home-use of mifepristone for medical abortion in the U.S. *Contraception* 2015;92:215.
- Christiansen OB, Larsen EC, Egerup P, *et al.* Intravenous immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG* 2015;122(4):500.
- Chung K, Sammel M, Zhou L, *et al.* Defining the curve when initial levels of human chorionic gonadotropin in patients with spontaneous abortions are low. *Fertil Steril* 2006;85(2): 508.
- Clark W, Bracken H, Tanenhaus J, *et al.* Alternatives to a routine follow-up visit for early medical abortion. *Obstet Gynecol* 2010;115(2 Pt 1):264.
- Clowse ME, Jamison M, Myers E, *et al.* A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 199;127.e1, 2008
- Cnattingius S, Signorello LB, Anneren G, *et al.* Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med* 2000;343:1839.
- Cocksedge KA, Li TC, Saravelos SH, *et al.* A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2008;17:151.
- Condos G, Okaro E, Khalid A, *et al.* Do we need to follow up complete miscarriages with serum human chorionic gonadotrophin levels? *BJOG* 2005;112:827.
- Conforti A, Alviggi C, Mollo A, *et al.* The management of Asherman syndrome: a review of literature. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:118.
- Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, *et al.* Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum β -hCG in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 121(1):65.
- Contag SA, Woo J, Schwartz DB, *et al.* Reinforcing cerclage for a short cervix at follow-up after the primary cerclage procedure. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(15):2423.
- Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, *et al.* U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *MMWR* 2016;65(3):1.
- Daif JL, Levie M, Chudnoff S, *et al.* Group A streptococcus causing necrotizing fasciitis and toxic shock syndrome after medical termination of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113(2 Pt 2):504.
- Daily CA, Laurent SL, Nunley WC Jr, *et al.* The prognostic value of serum progesterone and quantitative beta-human chorionic gonadotropin in early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(2):380.
- Dao B, Blum J, Thieba B, *et al.* Is misoprostol a safe, effective and acceptable alternative to manual vacuum aspiration for postabortion care? Results from a randomized trial in Burkina Faso, West Africa. *BJOG* 2007;114(11): 1368.
- Daya S. Accuracy of gestational age estimation by means of fetal crown-rump length measurement. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(3 Pt 1):903.
- Dean G, Colarossi L, Porsch L, *et al.* Manual compared with electric vacuum aspiration for abortion at less than 6 weeks of gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015;125(5):1121.
- de La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age >or = 40 years: an important risk factor for infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(4):901.
- Devi Wold AS, Pham N, Arici A, *et al.* Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006;1:25.
- Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, *et al.* Relationship of small gestational sac-crown-rump length differences to abortion and abortus karyotypes. *Obstet Gynecol* 1992;79(4):554.
- Dickinson JE, Jennings BG, Doherty DA, *et al.* Mifepristone and oral, vaginal, or sublingual misoprostol for second-trimester abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;123(6):1162.
- Diedrich J, Drey E, Society of Family Planning. Induction of fetal demise before abortion. *Contraception* 2010;81(6):462.
- Doret M, Cartier R, Miribel J, *et al.* Premature preterm rupture of the membrane diagnosis in early pregnancy: PAMG-1 and IGFBP-1 detection in amniotic fluid with biochemical tests. *Clin Biochem* 2013;46(18):1816.
- Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, *et al.* Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med* 2013;369:1443.
- Edelman AB, Buckmaster JG, Goetsch MF, *et al.* Cervical preparation using laminaria with adjunctive buccal misoprostol before second-trimester dilation and evacuation procedures: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(2):425.
- Eglinton GS, Herway C, Skupski DW, *et al.* Endocervical hyaluronan and ultrasound-indicated cerclage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(2):214.
- Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G, *et al.* Physical examination-indicated cerclage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;126(1):125.
- Eiben B, Bartels J, Bahr-Prosch S, *et al.* Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet* 1990;47:656.
- Erkan D, Kozora E, Lockshin MD, *et al.* Cognitive dysfunction and white matter abnormalities in antiphospholipid syndrome. *Pathophysiology* 2001; 18(1):93.
- Eschenbach DA. Treating spontaneous and induced septic abortions. *Obstet Gynecol* 2015;125(5):1042.
- Estevés JS, de Sá RA, de Carvalho PR, *et al.* Neonatal outcome in women with preterm premature rupture of membranes (PPROM) between 18 and 26 weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(7):1108.
- Everest NJ, Jacobs SE, Davis PG, *et al.* Outcomes following prolonged preterm premature rupture of the membranes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2008;Ed 93(3):F207.
- Fan HT, Zhang M, Zhan P, *et al.* Structural chromosomal abnormalities in couples in cases of recurrent spontaneous abortions in Jilin Province, China. *Genet Mol Res* 2016;15(1):1.
- Feodor Nilsson S, Andersen PK, Strandberg-Larsen K, *et al.* Risk factors for miscarriage from a prevention perspective: a nationwide follow-up study. *BJOG* 2014;121:1375.
- Finer LB, Zolna MR. Declines in unintended pregnancy in the United States, 2008–2011. *N Engl J Med* 2016;374(9):843.
- Fjerstad M, Trussell J, Sivin I, *et al.* Rates of serious infection after changes in regimens for medical abortion. *N Engl J Med* 2009;361:145.
- Fox MC, Krajewski CM. Cervical preparation for second-trimester surgical abortion prior to 20 weeks' gestation: SFP Guideline #2013–4. *Contraception* 2014;89(2):75.
- Garber J, Cobin R, Gharib H, *et al.* Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22(12):1200.
- Gaskins AJ, Toth TL, Chavarro JE, *et al.* Prepregnancy nutrition and early pregnancy outcomes. *Curr Nutr Rep* 2015;4(3):265.
- Gawron LM, Hammond C, Ernst LM, *et al.* Perinatal pathologic examination of nonintact, second-trimester fetal demise specimens: the value of standardization. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(8):1083.
- Giraldo-Isaza MA, Fried GP, Hegarty SE, *et al.* Comparison of 2 stitches vs 1 stitch for transvaginal cervical cerclage for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:209.e1.
- Goldberg AB, Drey EA, Whitaker AK, *et al.* Misoprostol compared with laminaria before early second-trimester surgical abortion: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;106:234.
- Goldberg AB, Fortin JA, Drey EA, *et al.* Cervical preparation before dilation and evacuation using adjunctive misoprostol or mifepristone compared with overnight osmotic dilators alone: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015;126(3):599.
- Goldstein SR. Significance of cardiac activity on endovaginal ultrasound in very early embryos. *Obstet Gynecol* 1992;80(4):670.
- Grimes DA, Schulz KF, Cates WJ Jr, *et al.* Prevention of uterine perforation during curettage abortion. *JAMA* 1984;251(16):2108.
- Grossman D, White K, Harris L, *et al.* Continuing pregnancy after mifepristone and "reversal" of first-trimester medical abortion: a systematic review. *Contraception* 2015;92(3):206.
- Guihi M, Davis A, Society of Family Planning. First-trimester abortion in women with medical conditions: release date October 2012 SFP guideline #20122. *Contraception* 2012;86(6):622.

- Hahn KA, Wise LA, Rothman KJ, *et al.* Caffeine and caffeinated beverage consumption and risk of spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2015;30(5):1246.
- Halvorson LM. First-trimester abortion. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, *et al.* (eds.). *Williams Gynecology*. 3a. ed. McGraw-Hill Education: New York; 2016.
- Hannafin B, Lovecchio F, Blackburn P, *et al.* Do Rh-negative women with first trimester spontaneous abortions need Rh immune globulin? *Am J Obstet Gynecol* 2006;24:487.
- Hardy G, Benjamin A, Abenhaim HA, *et al.* Effect of induced abortions on early preterm births and adverse perinatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(2):138.
- Hawkins E, Nimaroff M. Vaginal erosion of an abdominal cerclage 7 years after laparoscopic placement. *Obstet Gynecol* 2014;123(2 Pt 2 Suppl 2):420.
- Hawkins JS: Lower genital tract procedures. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*, 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
- Heuser C, Dalton J, Macpherson C, *et al.* Idiopathic recurrent pregnancy loss recurs at similar gestational ages. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(4):343.e1.
- Hoffman BL, Corton MM. Surgeries for benign gynecologic disorders. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, *et al.* (eds.). *Williams Gynecology*, 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
- Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL, *et al.* Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Hum Reprod Update* 2014;20(2):262.
- Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, *et al.* Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 2011;365(14):1304.
- Hunter TJ, Byrnes MJ, Nathan E, *et al.* Factors influencing survival in previable preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(9):1755. Hyoun SC, Običan SG, Scialli AR, *et al.* Teratogen update: methotrexate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94(4):187.
- Ireland LD, Gatter M, Chen AY, *et al.* Medical compared with surgical abortion for effective pregnancy termination in the first trimester. *Obstet Gynecol* 2015;126(1):22.
- Jacobs PA, Hassold TJ. The origin of chromosomal abnormalities in spontaneous abortion. In Porter IH, Hook EB (eds.). *Human Embryonic and Fetal Death*. New York: Academic Press; 1980. p 289.
- Jain JK, Mishell DR. Comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of 2nd-trimester pregnancy. *N Engl J Med* 1994;331:290.
- Jansen NE, Pasker-De Jong PC, Zondervan HA, *et al.* Mifepristone and misoprostol versus Dilapan and sulprostone for second trimester termination of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal* 2008;21(11):847.
- Jatlaoui TC, Ewing A, Mandel MG, *et al.* Abortion surveillance-United States, 2013. *MMWR* 2016;65(12):1. Jenderny J. Chromosome aberrations in a large series of spontaneous miscarriages in the German population and review of the literature. *Mol Cytogenet* 2014;7:38.
- Jones RK, Jerman J. Abortion incidence and service availability in the United States, 2014. *Perspect Sex Reprod Health* 2017;49(1):17.
- Joo JG, Beke A, Berkes E, *et al.* Fetal pathology in second-trimester miscarriages. *Fetal Diagn Ther* 2009;25(2):186.
- Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, *et al.* Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:139.
- Kadar N, DeCherney AH, Romero R, *et al.* Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the relative efficacy of single and serial chorionic gonadotropin determinations in the early diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1982;37:542.
- Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, *et al.* Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortions. *Hum Genet* 55:87, 1980.
- Kalagiri RR, Carder T, Choudhury S, *et al.* Inflammation in complicated pregnancy and its outcome. *Am J Perinatol* 2016;33(14):1337.
- Kangatharan C, Labram S, Bhattacharya S, *et al.* Interpregnancy interval following miscarriage and adverse pregnancy outcomes: systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update* 2017;23(2):221.
- Kapp N, Borgatta L, Stubblefield PG, *et al.* Mifepristone in midtrimester medical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:1304.
- Kapp N, Lohr PA, Ngo TD, *et al.* Cervical preparation for first trimester surgical abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2:CD007207.
- Kaunitz AM, Rovira EZ, Grimes DA, *et al.* Abortions that fail. *Obstet Gynecol* 1985;66(4):533.
- Kerns J, Steinauer J. Management of postabortion hemorrhage: release date November 2012 SFP Guideline #20131. *Contraception* 2013;87(3):331.
- Kerns J, Vanjani R, Freedman L, *et al.* Women's decision making regarding choice of second trimester termination method for pregnancy complications. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;116(3):244.
- Kibel M, Asztalos E, Barrett J, *et al.* Outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes between 20 and 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2016;128(2):313.
- Kilpatrick SJ, Patil R, Connell J, *et al.* Risk factors for previable premature rupture of membranes or advanced cervical dilation: a case control study. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(4):1168.
- Kim C, Barnard S, Neilson JP, *et al.* Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD007223.
- Klebanoff MA, Levine RJ, DerSimonian R, *et al.* Maternal serum paraxanthine, a caffeine metabolite, and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1999;341:1639.
- Kleinhaus K, Perrin M, Friedlander Y, *et al.* Paternal age and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 2006;108:369. Klemetti R, Gissler M, Niinimäki M, *et al.* Birth outcomes after induced abortion: a nationwide register-based study of first births in Finland. *Hum Reprod* 2012;27(11):3315.
- Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, *et al.* Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod* 2015;30(3):495.
- Korjamo R, Mentula M, Heikinheimo O, *et al.* Immediate versus delayed initiation of the levonorgestrel-releasing intrauterine system following medical termination of pregnancy—1 year continuation rates: a randomised controlled trial. *BJOG* 2017; June 26, [Epub ahead of print].
- Kozma C, Ramasethu J. Methotrexate and misoprostol teratogenicity: further expansion of the clinical manifestations. *Am J Med Genet A* 2011;155A(7):1723.
- Krieg SA, Shahine LK, Lathi RB, *et al.* Environmental exposure to endocrine-disrupting chemicals and miscarriage. *Fertil Steril* 2016;106(4):941.
- Kuhn RPJ, Pepperell RJ. Cervical ligation: a review of 242 pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1977;17:79.
- Laboda LA, Estroff JA, Benacerraf BR, *et al.* First trimester bradycardia. A sign of impending fetal loss. *J Ultrasound Med* 1989;8(10):561.
- Lahteenmaki P, Luukkainen T. Return of ovarian function after abortion. *Clin Endocrinol* 1978;2:123.
- Lal AK, Kominiarek MA, Sprawka NM, *et al.* Induction of labor compared to dilation and evacuation for postmortem analysis. *Prenat Diagn* 2014;34(6):547.
- Lane BF, Wong-You-Cheong JJ, Javitt MC, *et al.* ACR Appropriateness Criteria first trimester bleeding. *Ultrasound* 2013;Q 29(2):91.
- Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, *et al.* Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:327.e1.
- Lederle L, Steinauer JE, Montgomery A, *et al.* Obesity as a risk factor for complications after second-trimester abortion by dilation and evacuation. *Obstet Gynecol* 2015;126(3):585.
- Lemmers M, Verschoor MA, Hooker AB, *et al.* Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod* 2016;31(1):34.
- le Roux PA, Pahal GS, Hoffman L, *et al.* Second trimester termination of pregnancy for fetal anomaly or death: comparing mifepristone/misoprostol to gemeprost. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95(1):52.
- Levi CS, Lyons EA, Zheng XH, *et al.* Endovaginal US: demonstration of cardiac activity in embryos of less than 5.0 mm in crown-rump length. *Radiology* 1990;176(1):71.
- Li TC, Iqbal T, Anstie B, *et al.* An analysis of the pattern of pregnancy loss in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2002;78(5):1100.
- Lichtenberg ES, Paul M, Society of Family Planning. Surgical abortion prior to 7 weeks of gestation. *Contraception* 2013;88(1):7.
- Lindsay DJ, Lovett IS, Lyons EA, *et al.* Yolk sac diameter and shape at endovaginal US: predictors of pregnancy outcome in the first trimester. *Radiology* 1992;183(1):115.
- Locatelli A, Vergani P, Bellini P, *et al.* Amnioreduction in emergency cerclage with prolapsed membranes: comparison of two methods for reducing the membranes. *Am J Perinatol* 1999;16:73.
- Love ER, Bhattacharya S, Smith NC, *et al.* Effect of interpregnancy interval on outcomes of pregnancy after miscarriage: retrospective analysis of hospital episode statistics in Scotland. *BMJ* 2010;341:c3967.
- Luise C, Jermy K, May C, *et al.* Outcome of expectant management of spontaneous first trimester miscarriage: observational study. *BMJ* 2002;324:873.
- Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard Ø, *et al.* First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;115:935.

- MacIsaac L, Darney P. Early surgical abortion: an alternative to and backup for medical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S76.
- MacIsaac L, Grossman D, Balistreri E, et al. A randomized controlled trial of laminaria, oral misoprostol, and vaginal misoprostol before abortion. *Obstet Gynecol* 1999;93(5 Pt 1):766.
- MacNaughton MC, Chalmers IG, Dubowitz V, et al. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Multicentre Randomized Trial of Cervical Cerclage. *BJOG* 1993;100:516.
- Mahajan DK, London SN. Mifepristone (RU486): a review. *Fertil Steril* 1997;68(6):967.
- Makhoul MA, Clifton RG, Roberts JM, et al. Adverse pregnancy outcomes among women with prior spontaneous or induced abortions. *Am J Perinatol* 2014;31(9):765.
- Mankowski JL, Kingston J, Moran T, et al. Paracervical compared with intra-cervical lidocaine for suction curettage: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;113:1052.
- Männistö J, Mentula M, Bloigu A, et al. Medical versus surgical termination of pregnancy in primigravida women—is the next delivery differently at risk? A population-based register study. *BJOG* 2013;120(3):331.
- Matsuzaki S, Matsuzaki S, Ueda Y, et al. A case report and literature review of midtrimester termination of pregnancy complicated by placenta previa and placenta accreta. *AJP Rep* 2015;5(1):e6.
- Mazouni C, Vejux N, Menard JP, et al. Cervical preparation with laminaria tents improves induction-to-delivery interval in second- and third-trimester medical termination of pregnancy. *Contraception* 2009;80(1):101.
- Mazze RI, Källén B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1178.
- McDonald IA. Incompetent cervix as a cause of recurrent abortion. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1963;70:105.
- Meites E, Zane S, Gould C, et al. Fatal *Clostridium sordellii* infections after medical abortions. *N Engl J Med* 2010;363(14):1382.
- Monson MA, Gibbons KJ, Esplin MS, et al. Pregnancy outcomes in women with a history of previable, preterm prelabor rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2016;128(5):976.
- Moore KL. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 2a. ed. Philadelphia: WB Saunders; 1977.
- Munk-Olsen T, Laursen T, Pedersen C, et al. Induced first-trimester abortion and risk of mental disorder. *N Engl J Med* 2011;364(4):332.
- Muris C, Girard B, Creveuil C, et al. Management of premature rupture of membranes before 25 weeks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;131(2):163.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295.
- Miyazaki K, Furuhashi M, Yoshida K, et al. Aggressive intervention of previable preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(8):923.
- Nadarajah R, Quek YS, Kuppannan K, et al. A randomised controlled trial of expectant management versus surgical evacuation of early pregnancy loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;178:35.
- Nahum GG. Uterine anomalies. How common are they, and what is their distribution among subtypes? *J Reprod Med* 1998;43(10):877.
- Nakayama D, Masuzaki H, Miura K, et al. Effect of placenta previa on blood loss in second-trimester abortion by labor induction using gemeprost. *Contraception* 2007;75(3):238.
- National Abortion Federation: 2016 Clinical policy guidelines. 2016. Disponible en: <https://prochoice.org/wp-content/uploads/2016-CPGs-web.pdf>. Consultado en April 23, 2017.
- Newmann SJ, Sokoloff A, Tharyil M, et al. Same-day synthetic osmotic dilators compared with overnight laminaria before abortion at 14-18 weeks of gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;123:271.
- Ngoc NT, Shochet T, Raghavan S, et al. Mifepristone and misoprostol compared with misoprostol alone for second-trimester abortion. *Obstet Gynecol* 2011;118(3):601.
- Nielsen S, Hahlin M, Platz-Christensen J, et al. Randomised trial comparing expectant with medical management for first trimester miscarriages. *BJOG* 1999;106(8):804.
- Niinimäki M, Pouta A, Bloigu A, et al. Immediate complications after medical compared with surgical termination of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;114:795.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135(25):e1159.
- O'Connell K, Jones HE, Simon M, et al. First-trimester surgical abortion practices: a survey of National Abortion Federation members. *Contraception* 2009;79(5):385.
- O'Connor S, Kuller JA, McMahon MJ, et al. Management of cervical cerclage after preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:391.
- Olund A, Kindahl H, Oliu E, et al. Prostaglandins and thromboxanes in amniotic fluid during rivanol-induced abortion and labour. *Prostaglandins* 1980;19(5):791.
- Owen J. First- and second-trimester pregnancy termination. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3ª ed. New York: McGraw-Hill Education, 2017.
- Owen J, Hankins G, Iams J, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(4):375.
- Paul M, Schaff E, Nichols M, et al. The roles of clinical assessment, human chorionic gonadotropin assays, and ultrasonography in medical abortion practice. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(2 Suppl):S34.
- Paul ME, Mitchell CM, Rogers AJ, et al. Early surgical abortion: efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:407.
- Pedersen JF, Mantoni M. Prevalence and significance of subchorionic hemorrhage in threatened abortion: a sonographic study. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154(3):535.
- Pei R, Wang G, Wang H, et al. Efficacy and safety of prophylactic uterine artery embolization in pregnancy termination with placenta previa. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017;40(3):375.
- Pelosi MA. A new technique for reduction of prolapsed fetal membranes for emergency cervical cerclage. *Obstet Gynecol* 1990;75(1):143.
- Perriera LK, Arslan AA, Masch R, et al. Placenta praevia and the risk of adverse outcomes during second trimester abortion: a retrospective cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017;57(1):99.
- Petersen SG, Perkins A, Gibbons K, et al. Can we use a lower intravaginal dose of misoprostol in the medical management of miscarriage? A randomised controlled study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013;53(1):64.
- Peterson WF, Berry FN, Grace MR, et al. Second-trimester abortion by dilatation and evacuation: an analysis of 11,747 cases. *Obstet Gynecol* 1983;62(2):185.
- Pineles BL, Park E, Samet JM, et al. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2014;179(7):807.
- Prager SW, Oyer DJ. Second-trimester surgical abortion. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52(2):179.
- Preisler J, Kopeika J, Ismail L, et al. Defining safe criteria to diagnose miscarriage: prospective observational multicentre study. *BMJ* 2015;351:h4579.
- Pristauz G, Bauer M, Maurer-Fellbaum U, et al. Neonatal outcome and two-year follow-up after expectant management of second trimester rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101(3):264.
- Pymar HC, Creinin MD, Schwartz JL, et al. Mifepristone followed on the same day by vaginal misoprostol for early abortion. *Contraception* 2001;64:87.
- Raghavan S, Comendant R, Digol I, et al. Two-pill regimens of misoprostol after mifepristone medical abortion through 63 days' gestational age: a randomized controlled trial of sublingual and oral misoprostol. *Contraception* 2009;79(2):84.
- Ramzy AM, Sattar M, Amin Y, et al. Uterine myomata and outcome of assisted reproduction. *Hum Reprod* 1998;13:198.
- Rauch ER, Schattman GL, Christos PJ, et al. Embryonic heart rate as a predictor of first-trimester pregnancy loss in infertility patients after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009;91(6):2451.
- Rathat G, Do Trinh P, Mercier G, et al. Synechia after uterine compression sutures. *Fertil Steril* 2011;95(1):405.
- Ray BK, Vallejo MC, Creinin MD, et al. Amniotic fluid embolism with second-trimester pregnancy termination: a case report. *Can J Anaesth* 2004;51(2):139.
- Raymond E, Grimes D. The comparative safety of legal induced abortion and childbirth in the United States. *Obstet Gynecol* 2012;119(2, Part 1): 215.
- Raymond EG, Shannon C, Weaver MA, et al. First-trimester medical abortion with mifepristone 200 mg and misoprostol: a systematic review. *Contraception* 2013;87:26.
- Reichman DE, Laufer MR. Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2010;24(2):193.
- Reichman O, Cohen M, Beller U, et al. Prostaglandin E2 mid-trimester evacuation of the uterus for women with a previous cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96(1):32.

- Renner RM, Nichols MD, Jensen JT, *et al.* Paracervical block for pain control in first-trimester surgical abortion. *Obstet Gynecol* 2012;119:1030.
- Richter J, Henry A, Ryan G, *et al.* Amniopatch procedure after previable iatrogenic rupture of the membranes: a two-center review. *Prenat Diagn* 2013;33(4):391.
- Roberts D, Vause S, Martin W, *et al.* Amnioinfusion in very early preterm prelabor rupture of membranes (AMIPROM): pregnancy, neonatal and maternal outcomes in a randomized controlled pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43(5):490.
- Ruano R, Dumez Y, Cabrol D, *et al.* Second- and third-trimester therapeutic terminations of pregnancy in cases with complete placenta previa—does feticide decrease postdelivery maternal hemorrhage? *Fetal Diagn Ther* 2004;19(6):475.
- Rust OA, Atlas RO, Reed J, *et al.* Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage may not help. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1098.
- Saccone G, Perriera L, Berghella V, *et al.* Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(5):572.
- Sagiv R, Mizrahi Y, Glickman H, *et al.* Laminaria vs. vaginal misoprostol for cervical preparation before second-trimester surgical abortion: a randomized clinical trial. *Contraception* 2015;91(5):406.
- Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, *et al.* Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *BJOG* 2010;117:245.
- Saravelos SH, Yan J, Rehmani H, *et al.* The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2011;26:3274.
- Sartorius GA, Nieschlag E. Paternal age and reproduction. *Hum Reprod Update* 2010;16(1):65.
- Savaris RF, Silva de Moraes G, Cristovam RA, *et al.* Are antibiotics necessary after 48 hours of improvement in infected/septic abortions? A randomized controlled trial followed by a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:301.e1.
- Savitz DA, Chan RL, Herring AH, *et al.* Caffeine and miscarriage risk. *Epidemiology* 2008;19:55.
- Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C, *et al.* Vaginal misoprostol administered 1, 2, or 3 days after mifepristone for early medical abortion. A randomized trial. *JAMA* 2000;284:1948.
- Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertil Steril* 1982;37(5):593.
- Schneider D, Bukovsky I, Caspi E, *et al.* Safety of midtrimester pregnancy termination by laminaria and evacuation in patients with previous cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(2):554.
- Schneider D, Golan A, Langer R, *et al.* Outcome of continued pregnancies after first and second trimester cervical dilatation by laminaria tents. *Obstet Gynecol* 1991;78:1121.
- Schulz KF, Grimes DA, Christensen DD, *et al.* Vasopressin reduces blood loss from second-trimester dilatation and evacuation abortion. *Lancet* 1985;2:353.
- Schust D, Hill J. Recurrent pregnancy loss. In Berek J (ed.). *Novak's Gynecology*. 13^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- Sfakianaki AK, Davis KJ, Copel JA, *et al.* Potassium chloride-induced fetal demise: a retrospective cohort study of efficacy and safety. *J Ultrasound Med* 2014;33(2):337.
- Shannon C, Wiebe E, Jacot F, *et al.* Regimens of misoprostol with mifepristone for early medical abortion: a randomized trial. *BJOG* 2006;113:621.
- Shaw KA, Lerma K. Update on second-trimester surgical abortion. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016;28(6):510.
- Shirodkar VN. A new method of operative treatment for habitual abortions in the second trimester of pregnancy. *Antiseptic* 1955;52:299.
- Shochet T, Diop A, Gaye A, *et al.* Sublingual misoprostol versus standard surgical care for treatment of incomplete abortion in five sub-Saharan African countries. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:127.
- Siddiqi TA, Caligaris JT, Miodovnik M, *et al.* Rate of spontaneous abortion after first trimester sonographic demonstration of fetal cardiac activity. *Am J Perinatol* 1988;5(1):1.
- Siedhoff M, Cremer ML. Pregnancy outcomes after laminaria placement and second-trimester removal. *Obstet Gynecol* 2009;114(2 Pt 2):456.
- Silver RM, Branch DW, Goldenberg R, *et al.* Nomenclature for pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2011;118(6):1402.
- Simpson JL. Causes of fetal wastage. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(1):10.
- Sloan EP, Kirsh S, *et al.* Viewing the fetus following termination of pregnancy for fetal anomaly. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2008;37(4):395.
- Society for Assisted Reproductive Technology. Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion. *Fertil Steril* 2008;90(5 Suppl):S136.
- Society for Maternal-Fetal Medicine. Cervical cerclage for the woman with prior adverse pregnancy outcome. Reaffirmed 2015. Disponible en: <https://www.smfm.org/publications/98-cervical-cerclage-for-the-woman-with-prior-adverse-pregnancy-outcome>. Consultado en May 12, 2017.
- Spitz IM, Bardin CW, Benton L, *et al.* Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. *N Engl J Med* 1998;338(18):1241.
- Srinivas SK, Ernst LM, Edlow AG, *et al.* Can placental pathology explain second-trimester pregnancy loss and subsequent pregnancy outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:402.e1.
- Stabile I, Campbell S, Grudzinskas JG: Threatened miscarriage and intrauterine hematomas. Sonographic and biochemical studies. *J Ultrasound Med* 1989;8(6):289.
- Stefos TI, Lolis DE, Sotiadias AJ, *et al.* Embryonic heart rate in early pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1998;26(1):33.
- Stein Z, Kline J, Susser E, *et al.* Maternal age and spontaneous abortion. In Porter IH, Hook EB (eds.). *Human Embryonic and Fetal Death*. New York: Academic Press; 1980. p. 107.
- Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996;66(1):24.
- Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP, *et al.* Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002;17(2):446.
- Stephenson MD, Kuttah WH, Purkiss S, *et al.* Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2005;20(9):2203.
- Stockheim D, Machtinger R, Wiser A, *et al.* A randomized prospective study of misoprostol or mifepristone followed by misoprostol when needed for the treatment of women with early pregnancy failure. *Fertil Steril* 2006;86:956.
- Stoddard A, Eisenberg DL. Controversies in family planning: timing of ovulation after abortion and the conundrum of postabortion intrauterine device insertion. *Contraception* 2011;84(2):119.
- Stoval N, Sibai B, Habli M, *et al.* Is there a role for cerclage in twin gestation with short cervical length (CL)? Single center experience. Abstract Nro. 143, *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1 Suppl):S73.
- Stubblefield PG, Altman AM, Goldstein SP, *et al.* Randomized trial of one versus two days of laminaria treatment prior to late midtrimester abortion by uterine evacuation: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143(4):481.
- Sugibayashi S, Aeby T, Kim D, *et al.* Amniotic fluid arborization in the diagnosis of previable preterm premature rupture of membranes. *J Reprod Med* 2012;57(3-4):136.
- Sullivan AE, Silver RM, LaCoursiere DY, *et al.* Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 2004;104:784.
- Sundtoft I, Langhoff-Roos J, Sandager P, *et al.* Cervical collagen is reduced in non-pregnant women with a history of cervical insufficiency and a short cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(8):984.
- Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, *et al.* The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2010;25(2):418.
- Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC, *et al.* Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99 Suppl 2:S160.
- Templeton A, Grimes D. A request for abortion. *N Engl J Med* 2011;365(23):2198.
- Terkildsen MFC, Parilla BV, Kumar P, *et al.* Factors associated with success of emergent second-trimester cerclage. *Obstet Gynecol* 2003;101:565.
- Thangaratnam S, Tan A, Knox E, *et al.* Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011;342:d2616.
- Thomason JL, Sampson MB, Beckman CR, *et al.* The incompetent cervix: a 1982 update. *J Reprod Med* 1982;27:187.
- Timor-Tritsch IE, Farine D, Rosen MG, *et al.* A close look at early embryonic development with the high-frequency transvaginal transducer. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(3):676.
- To MS, Alfirevic Z, Heath VCF, *et al.* Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1849.
- Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, *et al.* Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomized controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). *BMJ* 2006;332(7552):1235.
- Tulandi T, Alghanaim N, Hakeem G, *et al.* Pre and post-conceptional abdominal cerclage by laparoscopy or laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21(6):987.

- Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, *et al.* Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;117(5):1205.
- Tzeng CR, Hwang JL, Au HK, *et al.* Sonographic patterns of the endometrium in assessment of medical abortion outcomes. *Contraception* 2013; 88(1):153.
- Upadhyay UD, Desai S, Zlizar V, *et al.* Incidence of emergency department visits and complications after abortion. *Obstet Gynecol* 2015;125(1):175.
- Vincienne M, Anselem O, Cordier AG, *et al.* Comparison of the induction-to-delivery interval in terminations of pregnancy with or without Dilapan-S. *Fetal Diagn Ther March* 2017;29 [Epub ahead of print]
- Virk J, Zhang J, Olsen J, *et al.* Medical abortion and the risk of subsequent adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2007;357:648.
- Vissenberg R, van Dijk MM, Fliers E, *et al.* Effect of levothyroxine on live birth rate in euthyroid women with recurrent miscarriage and TPO antibodies (T4-LIFE study). *Contemp Clin Trials* 2015;44:134.
- von Hertzen H, Honkanen H, Piaggio G, *et al.* WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. I: Efficacy. *BJOG* 2003;110:808.
- von Hertzen H, Huong NTM, Piaggio G, *et al.* Misoprostol dose and route after mifepristone for early medical abortion: a randomized controlled noninferiority trial. *BJOG* 2010;117(10):1186.
- von Hertzen H, Piaggio G, Huong NT, *et al.* Efficacy of two intervals and two routes of administration of misoprostol for termination of early pregnancy: a randomized controlled equivalence trial. *Lancet* 2007;369:1938.
- von Hertzen H, Piaggio G, Wojdyla D, *et al.* Two mifepristone doses and two intervals of misoprostol administration for termination of early pregnancy: a randomized factorial controlled equivalence trial. *BJOG* 2009; 116(3):381.
- Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(3):230.
- Webber K, Grivell RM. Cervical ripening before first trimester surgical evacuation for non-viable pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11: CD009954.
- Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, *et al.* Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(3):745.
- Weng X, Odouki R, Li DK, *et al.* Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:279.e1.
- White K, Carroll E, Grossman D, *et al.* Complications from first-trimester aspiration abortion: a systematic review of the literature. *Contraception* 2015;92(5):422.
- White KO, Nucatola DL, Westhoff C, *et al.* Intra-fetal compared with intra-amniotic digoxin before dilation and evacuation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2016;128(5):1071.
- Whittle WL, Singh SS, Allen L, *et al.* Laparoscopic cervico-isthmic cerclage: surgical technique and obstetric outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201: 364. e1.
- Wijesiriwardana A, Bhattacharya S, Shetty A, *et al.* Obstetric outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester. *Obstet Gynecol* 2006;107:557.
- Wilcox AF, Weinberg CR, O'Connor JF, *et al.* Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:189.
- Winikoff B, Dzuba IG, Creinin MD, *et al.* Two distinct oral routes of misoprostol in mifepristone medical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112(6):1303.
- Winn HN, Chen M, Amon E, *et al.* Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes—a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182: 1638.
- Witter FR. Negative sonographic findings followed by rapid cervical dilatation due to cervical incompetence. *Obstet Gynecol* 1984;64:136.
- Wong LF, Schliep KC, Silver RM, *et al.* The effect of a very short interpregnancy interval and pregnancy outcomes following a previous pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(3):375.e1.
- World Health Organization. Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems. 2a. ed. Geneva: WHO; 2012.
- Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, *et al.* Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:240.
- York S, Lichtenberg ES. Characteristics of presumptive idiopathic disseminated intravascular coagulation during second-trimester induced abortion. *Contraception* 2012;85(5):489.
- Yu D, Wong YM, Cheong Y, *et al.* Asherman syndrome—one century later. *Fertil Steril* 2008;89(4):759.
- Zane S, Creanga AA, Berg CJ, *et al.* Abortion-related mortality in the United States: 1998–2010. *Obstet Gynecol* 2015;126(2):258.
- Zaveri V, Aghajafari F, Amankwah K, *et al.* Abdominal versus vaginal cerclage after a failed transvaginal cerclage: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:868.
- Zeisler H, Joura EA, Bancher-Todesca D, *et al.* Prophylactic cerclage in pregnancy. Effect in women with a history of conization. *J Reprod Med* 1997; 42(7):390.
- Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, *et al.* A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *N Engl J Med* 2005;353:761.

CAPÍTULO 19

Embarazo ectópico

EMBARAZO TUBÁRICO	371
EMBARAZO INTERSTICIAL	380
EMBARAZO CON CICATRIZ DE CESÁREA	381
EMBARAZO CERVICAL	382
EMBARAZO ABDOMINAL	383
EMBARAZO OVÁRICO	383
OTROS SITIOS ECTÓPICOS	384

Tan pronto como se diagnostica positivamente un embarazo extrauterino sin ruptura, se recomienda su remoción inmediata por laparotomía, ya que la ruptura puede ocurrir en cualquier momento y la paciente muere por hemorragia antes de que se pueda obtener la ayuda quirúrgica.

—J. Whitridge Williams (1903)

Después de la fecundación y el tránsito por las trompas de Falopio, el blastocisto normalmente se implanta en el revestimiento endometrial de la cavidad uterina. La implantación en otro lugar se considera ectópica y representa del 0.5 al 1.5% de todos los embarazos en el primer trimestre en Estados Unidos (Hoover, 2011; Stulberg, 2014). Esta pequeña proporción representa de forma desproporcionada 3% de todas las muertes relacionadas con el embarazo (Creanga, 2017). Afortunadamente, los análisis de gonadotropina coriónica humana (β -hCG, β -human chorionic gonadotropin) en orina y suero y la ecografía transvaginal permiten un diagnóstico más temprano. Como resultado, se mejoran las tasas

de supervivencia materna y la conservación de la capacidad reproductiva.

EMBARAZO TUBÁRICO

■ Clasificación

Cerca del 95% de los embarazos ectópicos se implanta en los diversos segmentos de la trompa de Falopio. Estos segmentos se muestran en el capítulo 2 (figura 2-14, p. 29). La ampolla (70%) es el sitio más frecuente, seguido de los embarazos ístmicos (12%), fimbriales (11%) y tubáricos intersticiales (2%) (Bouyer, 2002). El 5% restante de los embarazos ectópicos no tubáricos se implanta en el ovario, la cavidad peritoneal, el cuello uterino o en una cicatriz previa por cesárea. Ocasionalmente, un embarazo múltiple contiene un embrión con implantación uterina normal que coexiste con un implante ectópico. La incidencia natural de estos *embarazos heterotópicos* se aproxima a 1 por 30 000 embarazos (Reece, 1983). Sin embargo, con las tecnologías de reproducción asistida (ART, *assisted reproductive technologies*), su incidencia es de 9 en 10 000 embarazos (Perkins, 2015). En raras ocasiones, se ha informado sobre el embarazo tubárico gemelar con ambos embriones en el mismo tubo o con uno en cada tubo (Eze, 2012; Goswami, 2015).

Independientemente de su ubicación, las mujeres D-negativas con un embarazo ectópico que no están sensibilizadas al antígeno D reciben inmunoglobulina (IgG, *immunoglobulin*) anti-D (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017). En los embarazos en el primer trimestre, una dosis de 50 μ g o 300 μ g es apropiada, mientras que una dosis estándar de 300 μ g se usa para gestaciones posteriores (capítulo 15, p. 305).

■ Riesgos

La anatomía anormal de la trompa de Falopio subyace a muchos casos de embarazos ectópicos tubáricos. Las cirugías por un embarazo tubárico previo, restauración de la fertilidad o para la esterilización confieren el mayor riesgo. Después de un embarazo ec-

tópico anterior, la posibilidad de otro es aumentado cinco veces (Bhattacharya, 2012). Una enfermedad de transmisión sexual anterior u otra infección tubárica que pueda distorsionar la anatomía normal de las trompas, es otro factor. Específicamente, un episodio de salpingitis puede ser seguido por un embarazo ectópico subsiguiente en hasta 9% de las mujeres (Westrom, 1992). Las adherencias peritubales posteriores a la salpingitis, apendicitis o endometriosis también pueden aumentar las posibilidades. La *salpingitis ístmica nodosa* que es una afección en la que los divertículos recubiertos de epitelio se extienden hasta una capa muscular hipertrofiada, es otra probabilidad (Bolaji, 2015). Finalmente, las anomalías congénitas de las trompas de Falopio, en especial las secundarias a la exposición al dietilestilbestrol en el útero, pueden predisponerse (Hoover, 2011).

La infertilidad, así como el uso de ART para superarla, está relacionada con un aumento sustancial del riesgo de embarazo ectópico (Clayton, 2006). Con ART, la tasa de embarazo ectópico en Estados Unidos entre 2001 y 2011 fue del 1.6% (Perkins, 2015). Y los implantes "atípicos", embarazo cornual, abdominal, cervical, ováricos y heterotópico son más frecuentes. Fumar es otra asociación conocida, aunque el mecanismo subyacente no está claro (Hyland, 2015). Por último, con cualquier forma de anticoncepción, el número absoluto de embarazos ectópicos disminuye porque el embarazo ocurre con menos frecuencia. Sin embargo, con algunas fallas en el método anticonceptivo, aumenta el número relativo de embarazos ectópicos. Los ejemplos incluyen la esterilización tubárica, el cobre y los dispositivos intrauterinos (IUD) liberadores de progestina y los anticonceptivos de progestina sola (capítulo 38, p. 680).

■ Evolución y resultados potenciales

Con el embarazo tubárico, debido a que la trompa de Falopio carece de una capa submucosa, el óvulo fertilizado se abre paso rápidamente a través del epitelio. El cigoto llega a estar cerca o dentro de la musculatura que está invadida por el trofoblasto que prolifera rápidamente. El embrión o el feto en un embarazo ectópico a menudo está ausente o atrofiado.

Los resultados del embarazo ectópico incluyen rotura tubárica, aborto tubárico o falla del embarazo con resolución. Con la rotura, el embrión invasor expandido y la hemorragia asociada pueden desgarrar las vías de las trompas de Falopio (figura 19-1).



FIGURA 19-1 Rotura ampollar temprana de embarazo tubárico. (Utilizado con permiso del Dr. Togas Tulandi.)

Los embarazos tubáricos ectópicos generalmente estallan de manera espontánea, pero a veces pueden romperse después del coito o el examen bimanual.

De manera alternativa, el embarazo puede pasar por la trompa de Falopio distal. La frecuencia del aborto tubárico depende en parte del sitio de implantación inicial, y se favorecen los implantes distales. Poco tiempo después, la hemorragia puede cesar y los síntomas eventualmente desaparecen. Pero el sangrado puede persistir mientras los productos permanezcan en el tubo. La sangre fluye bastante lento desde la fimbria tubárica a la cavidad peritoneal y típicamente se acumula en el fondo del saco de Douglas. Si la extremidad perflada está ocluida, la trompa de Falopio puede distenderse de modo gradual por la sangre, formando un hematosalpinx. Poco frecuente, un feto abortado se implantará en una superficie peritoneal y se convertirá en un embarazo abdominal, que se discute en la página 383.

Por último, un número desconocido de embarazos ectópicos falla espontáneamente y se reabsorben. Esto puede documentarse ahora con mayor regularidad con la llegada de ensayos sensibles de β -hCG.

Se pueden establecer distinciones entre el embarazo ectópico "agudo" que se acaba de describir y el embarazo ectópico "crónico". Los embarazos ectópicos agudos más comunes son aquellos con un nivel sérico elevado de β hCG y un crecimiento rápido, lo que lleva a un diagnóstico oportuno. Estos tienen un mayor riesgo de rotura tubárica (Barnhart, 2003c). Con el embarazo ectópico crónico, el trofoblasto anormal muere temprano y, por tanto, se encuentran niveles de β -hCG sérica negativos o bajos (Brennan, 2000). Los embarazos ectópicos crónicos típicamente se rompen tarde, si es que lo hacen, pero comúnmente forman una masa pélvica compleja que a menudo es la razón que provoca la cirugía de diagnóstico (Cole, 1982; Uğur, 1996).

■ Manifestaciones clínicas

La presentación temprana de la paciente y la tecnología de diagnóstico más precisa generalmente permiten la identificación antes de la rotura. En estos casos, los síntomas y signos de embarazo ectópico suelen ser sutiles o incluso ausentes. La mujer no sospecha embarazo tubárico y asume que tiene un embarazo temprano normal o está teniendo un aborto espontáneo.

Con el diagnóstico posterior, la tríada clásica es la menstruación retrasada, el dolor y el sangrado o manchado vaginal. Con la rotura de las trompas, el dolor abdominal bajo y pélvico generalmente es intenso y frecuentemente se describe como agudo, punzante o lacrimoso. La palpación abdominal se realiza con delicadeza. El examen pélvico bimanual, especialmente el movimiento cervical, causa un dolor delicado. El fórnx vaginal posterior puede abultarse por la sangre en el fondo de saco rectouterino, o se puede sentir una masa blanda al lado del útero. El útero puede estar también ligeramente agrandado debido a la estimulación hormonal. Los síntomas de irritación diafragmática, caracterizados por dolor en el cuello u hombro, especialmente en la inspiración, se desarrollan en tal vez la mitad de las mujeres con hemoperitoneo considerable.

Del 60 al 80% de las mujeres con embarazo tubárico reportan cierto grado de manchado vaginal o sangrado. Aunque el sangrado vaginal profuso sugiere un aborto incompleto, dicho sangrado ocasionalmente se observa con gestaciones tubáricas. Además, el embarazo tubárico puede conducir a una hemorragia intraabdominal significativa. Las respuestas a la hemorragia moderada incluyen ningún cambio en los signos vitales, un ligero aumento de la presión arterial o una respuesta vasovagal con bradicardia e hipotensión. La presión arterial disminuirá y el pulso aumentará sólo si el sangrado continúa y la hipovolemia se vuelve significati-

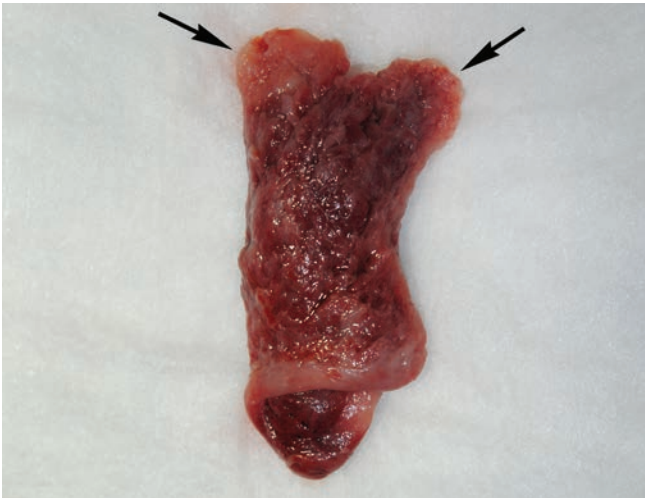


FIGURA 19-2 Este quiste decidual fue excretado por una paciente con un embarazo ectópico tubárico. El quiste refleja la forma de la cavidad endometrial, y cada flecha marca la porción de decidua que recubre la cornua.

va. Se desarrollan alteraciones vasomotoras que van desde el vértigo hasta el síncope.

Incluso después de una hemorragia sustancial, las lecturas de hemoglobina o hematocrito al principio pueden mostrar sólo una ligera reducción. Por tanto, después de una hemorragia aguda, un descenso en la tendencia de los niveles de hemoglobina o hematocrito durante varias horas es un índice de pérdida de sangre más valioso que el nivel inicial. En aproximadamente la mitad de las mujeres con un embarazo ectópico con rotura, se pueden documentar diversos grados de leucocitosis de hasta 30 000/ μ L.

La decidua es el endometrio que está hormonalmente preparado para el embarazo, y el grado en que se convierte el endometrio con el embarazo ectópico es variable. Por tanto, además del sangrado, las mujeres con embarazo ectópico tubárico pueden excretar un *quiste decidual*. Éste es todo el endometrio desprendido que toma la forma de la cavidad endometrial (figura 19-2). Es importante destacar que el desprendimiento decidual también puede ocurrir con el aborto uterino. Así, el tejido es cuidadosamente evaluado de manera visual por el provisor y luego, desde el punto de vista histológico, para detectar la presencia de un embrión. Si no se observa un saco gestacional claro o si no se identifican vellosidades histológicas dentro del quiste, entonces aún se debe considerar la posibilidad de un embarazo ectópico.

■ Diagnóstico multimodal

El diagnóstico diferencial para el dolor abdominal que coexiste con el embarazo es extenso. El dolor puede deberse a afecciones uterinas, como abortos, infección, leiomiomas degenerativos o agrandados, o dolor de ligamentos redondos. La enfermedad anexial puede incluir embarazo ectópico; masas ováricas hemorrágicas, rotas o torcidas; salpingitis, o absceso tuboovárico. Por último, la apendicitis, la cistitis, la litiasis renal y la gastroenteritis son las fuentes no ginecológicas más comunes de dolor abdominal bajo al inicio del embarazo.

Se han propuesto varios algoritmos para identificar el embarazo ectópico. La mayoría incluye estos componentes clave: hallazgos físicos, ecografía transvaginal (TVS, *transvaginal sonography*), medición del nivel de β -hCG en suero, tanto el patrón inicial o posterior de aumento o disminución, como la cirugía de diagnóstico que incluye dilatación y curetaje (D&C), laparoscopia y ocasionalmente, laparotomía (figura 19-3). El uso del algoritmo se aplica

sólo a mujeres hemodinámicamente estables, y aquellas con supuesta rotura se someten a una terapia quirúrgica inmediata. Para un posible embarazo ectópico sin rotura, todas las estrategias de diagnóstico implican compensaciones. Las estrategias que maximizan la detección del embarazo ectópico pueden dar como resultado la interrupción de un embarazo intrauterino normal (IUP, *intrauterine pregnancy*). Por el contrario, aquellos que reducen el potencial de interrupción normal del embarazo retrasarán el diagnóstico de embarazo ectópico. Los deseos de la paciente para el índice de embarazo también se discuten y pueden influir en estas compensaciones.

Beta-gonadotropina coriónica humana

La determinación rápida y precisa del embarazo es esencial para identificar un embarazo ectópico. Las pruebas de embarazo actuales usan ensayos inmunoabsorbentes enzimáticos (ELISA, *enzyme linked immunosorbent assays*) para la subunidad beta de la hCG. Con estos ensayos, los límites de detección más bajos son de 20 a 25 mIU/mL para la orina y ≤ 5 mIU/mL para el suero (Greene, 2015).

Con sangrado o dolor y un resultado positivo en la prueba de embarazo, generalmente se realiza una TVS inicial para identificar la ubicación de la gestación. Si se identifica un saco vitelino, embrión o feto dentro del útero o los anexos, entonces se puede hacer un diagnóstico. En muchos casos, sin embargo, la TVS no es un diagnóstico y el embarazo tubárico sigue siendo una posibilidad. En estos casos en los que no se identifica embarazo intrauterino ni extrauterino, se emplea el término de *embarazo de ubicación desconocida* (PUL, *pregnancy of unknown location*) hasta que la información clínica adicional permita determinar la ubicación del embarazo.

Niveles por encima de la zona discriminatoria. Varios investigadores han descrito niveles discriminatorios de β -hCG por encima de los cuales la imposibilidad de visualizar un embarazo uterino indica que el embarazo no está vivo o es ectópico (Barnhart, 1994). Algunas instituciones establecen su umbral discriminatorio en $\geq 1\,500$ mIU/mL, mientras que otras usan $\geq 2\,000$ mIU/mL. Connolly y asociados (2013) sugirieron un umbral aún mayor. Ellos notaron que con embarazos uterinos vivos se observó un saco gestacional con un nivel discriminatorio $> 3\,510$ mIU/mL, 99% de las veces.

Si el nivel inicial de β -hCG excede el nivel discriminatorio establecido y no se observan pruebas de un IUP con TVS, entonces el embarazo ectópico es una preocupación. En la mayoría de los casos, el diagnóstico se reduce a un IUP fallido, un aborto completo reciente o un embarazo ectópico. La gestación múltiple temprana también sigue siendo una posibilidad. Sin evidencia clara de embarazo ectópico, la evaluación del nivel de β -hCG en serie es razonable y un nivel se verifica 48 horas después. Esto evita la administración innecesaria de metotrexato y evita dañar un embarazo múltiple temprano. Con mayor preocupación por una gestación ectópica, la D&C es otra opción para distinguir uno ectópico de un IUP fallido. Es importante destacar que los factores de la paciente influyen enormemente en estas decisiones.

Niveles por debajo de la zona discriminatoria. Si el nivel inicial de β -hCG está por debajo del valor discriminatorio establecido, la ubicación del embarazo a menudo no es técnicamente discernible con TVS. Con estos PUL, se realizan ensayos de niveles de β -hCG en serie para identificar patrones que indican un IUP creciente o en falla. Los niveles que acrecientan o caen fuera de estos parámetros esperados acrecientan la preocupación por el embarazo ectópico. Por tanto, las mujeres seleccionadas adecuadamente con un posible embarazo ectópico, pero cuyo nivel inicial de β -hCG está por debajo del umbral discriminatorio, se ven 2 días más tarde para una

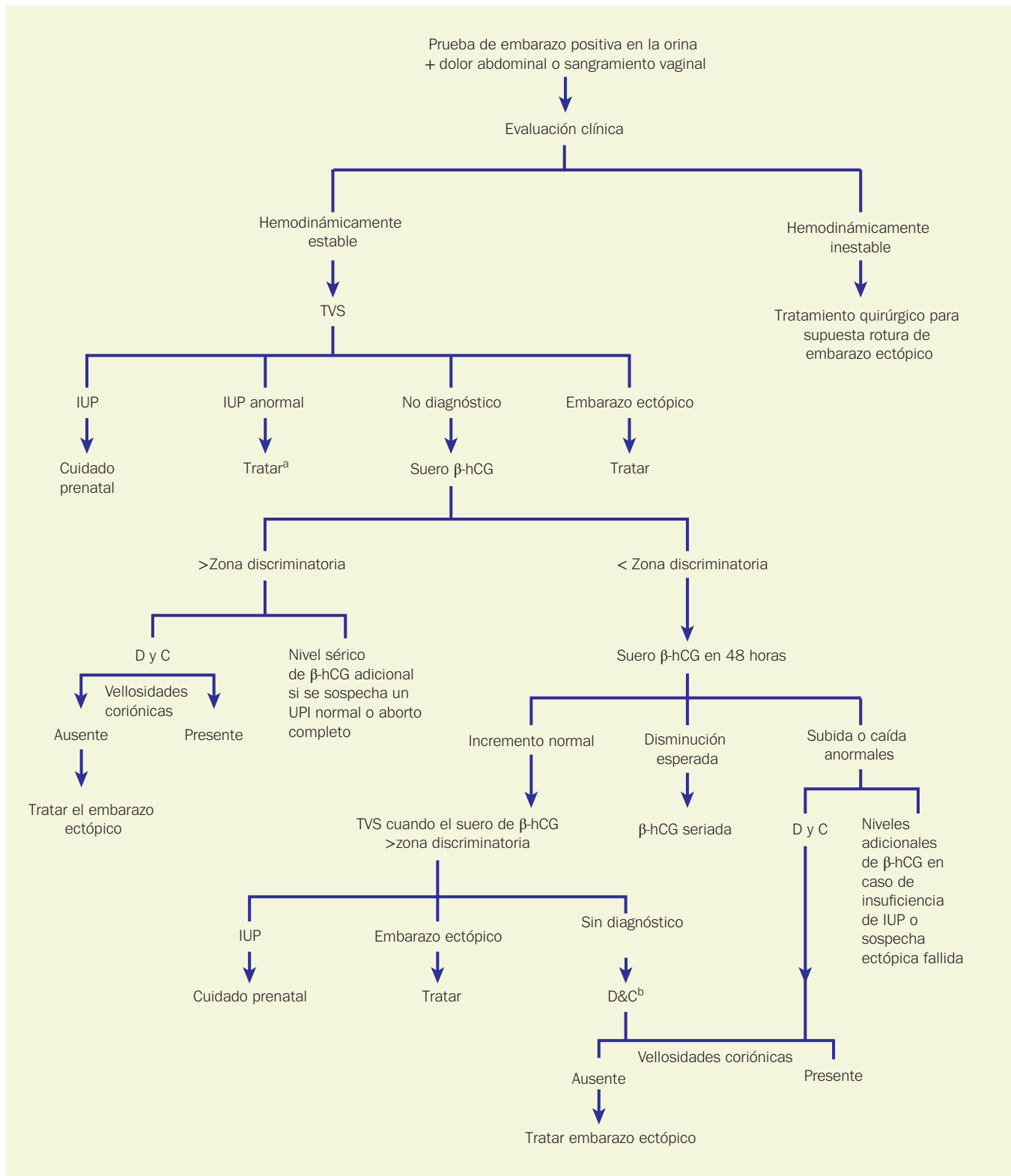


FIGURA 19-3 Un algoritmo sugerido para la evaluación de una mujer con sospecha de embarazo ectópico.

^a Tratamiento expectante, D&C o los regímenes médicos son opciones adecuadas.

^b Puede considerar la repetición del nivel de β -hCG si se sospecha un IUP normal. β -hCG: β -gonadotropina coriónica humana; D&C (dilatation and curettage): dilatación y curetaje; IUP (intrauterine pregnancy): embarazo intrauterino; TVS (transvaginal sonography): ecografía transvaginal.

evaluación adicional. Tendencias en los niveles de ayuda al diagnóstico.

Con los IUP progresivos normales tempranas, Barnhart y colaboradores (2004b) informaron un aumento mínimo de 53% en 48 horas con un aumento mínimo de 24 horas del 24%. Seeber y asociados (2006) encontraron un aumento mínimo aún más conservador de 35% en 48 horas en IUP normales. Con la gestación múltiple, se espera la misma tasa de aumento prevista (Chung, 2006). A pesar de estas pautas, Silva y sus colegas (2006) advierten que un tercio de las mujeres con un embarazo ectópico tendrá un aumento de 53% a las 48 horas. También informaron que ningún patrón único caracteriza el embarazo ectópico y que aproximadamente la mitad de los embarazos ectópicos mostrará niveles decrecientes de β -hCG, mientras que la otra mitad tendrá niveles crecientes. Además, a pesar de la disminución del nivel de β -hCG, un embarazo ectópico en resolución puede romperse.

Con un IUP fallido, también se pueden anticipar tasas modeladas de disminución del nivel de β -hCG. Después del aborto espontáneo, las tasas disminuyen de 21 a 35% a las 48 horas y de 68 a 84% a los 7 días. Es de destacar que estos rangos reflejan que los porcentajes de β -hCG caen más rápido si el nivel inicial de β -hCG es mayor (Barnhart, 2004a). Con la solución de PUL, Butts y colaboradores (2013) encontraron mayores tasas de disminución que oscilaron entre 35 a 50% a las 48 horas y 66 a 87% a los 7 días para comenzar los valores de hCG entre 250 y 5 000 mIU/mL.

En embarazos sin estos aumentos o caídas esperadas en los niveles de β -hCG, la distinción entre un aborto diferido y un embarazo ectópico puede verse favorecida por niveles adicionales de β -hCG (Zee, 2014). De nuevo, el retraso se equilibra con el riesgo de rotura. La D&C es una opción y proporciona un diagnóstico más rápido contra la interrupción normal del embarazo. Antes del legrado, se puede indicar un segundo examen con TVS y puede mostrar nuevos hallazgos informativos.

Progesterona sérica

Una única medición de progesterona en suero puede aclarar el diagnóstico en algunos casos (Stovall, 1989, 1992). Un valor superior a 25 ng/mL excluye el embarazo ectópico con una sensibilidad del 92% (Lipscomb, 1999a, Pisarska, 1998). Por el contrario, se encuentran valores <5 ng/mL en sólo 0.3% de los IUP progresivos normales (Mol, 1998; Verhaegen, 2012). Por tanto, los valores <5 ng/mL sugieren un aborto diferido o un embarazo ectópico. Debido a que, en la mayoría de los embarazos ectópicos, los niveles de progesterona varían entre 10 a 25 ng/mL, la utilidad clínica de esta práctica es limitada. Una advertencia es que el embarazo logrado con la tecnología de reproducción asistida puede asociarse con niveles de progesterona más elevados de lo normal (Perkins, 2000).

Sonografía transvaginal

Hallazgos endometriales. En una mujer en quien se sospecha embarazo ectópico, la TVS se realiza para buscar hallazgos indicativos de embarazo uterino o ectópico. Durante la evaluación de la cavidad endometrial, un saco gestacional intrauterino suele ser visible entre 4½ y 5 semanas. El saco vitelino aparece entre 5 y 6 semanas, y un polo fetal con actividad cardíaca se detecta por primera vez a las 5½ a 6 semanas (figura 9-3, p. 159). Con la ecografía transabdominal, estas estructuras se visualizan un poco más tarde.

En contraste, con el embarazo ectópico, un patrón endometrial trilaminar puede ser diagnosticado (figura 19-4). Su especificidad es del 94%, pero con una sensibilidad de sólo 38% (Hammoud, 2005). Además, Moschos y Twickler (2008b) determinaron

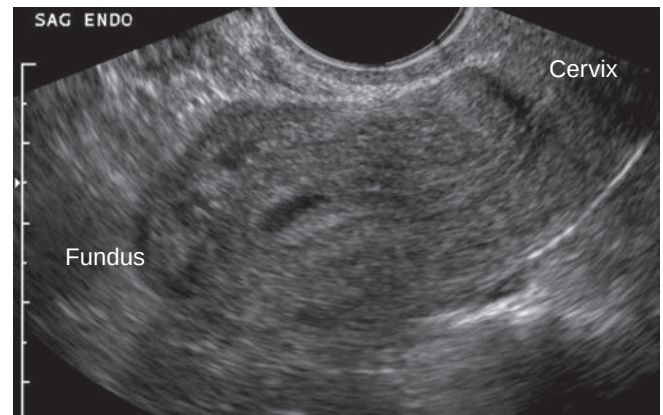


FIGURA 19-4 Ecografía transvaginal de un saco pseudogestacional dentro de la cavidad endometrial. Su forma conforme con la cavidad y su ubicación central son características de estas colecciones de líquido anecoico. Distal a este líquido, la banda endometrial tiene un patrón trilaminar que es un hallazgo común con el embarazo ectópico. (Reproducido con permiso de Gala RB. Ectopic pregnancy. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016. Colaborador de la fotografía: Dr. Elysia Moschos.)

en mujeres con un embarazo de ubicación desconocida en la presentación que ningún embarazo intrauterino IUPs normal tenía un grosor de raya <8 mm.

Las colecciones de líquido anecoico que normalmente podrían sugerir un saco gestacional intrauterino temprano, también se pueden observar con el embarazo ectópico. Estos incluyen saco pseudogestacional y quiste decidual. En primer lugar, un pseudosaco es una acumulación de líquido entre las capas endometriales y se ajusta a la forma de la cavidad (véase figura 19-4). Si se observa un pseudosaco, el riesgo de embarazo ectópico aumenta (Hill, 1990; Nyberg, 1987). En segundo lugar, un quiste decidual se identifica como un área anecoica que se encuentra dentro del endometrio, pero lejos del canal y, a menudo, en el borde endometrial-miometrial. Ackerman y colegas (1993b) sugirieron que este hallazgo representa una ruptura decidual temprana y precede a la formación del quiste decidual.

Estos dos hallazgos contrastan con el signo intradecidual observado en los embarazos uterinos. Con esto, un saco gestacional temprano se ve como un saco anecoico ubicado excéntricamente dentro de una de las capas de la tira endometrial (Dashefsky, 1988). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016) recomienda precaución al diagnosticar una IUPS en ausencia de un saco vitelino o embrión definidos.

Hallazgos anexos. El diagnóstico ecográfico del embarazo ectópico se basa en la visualización de una masa anexial separada del ovario (figura 19-5). Si se visualizan las trompas de Falopio y los ovarios y se identifica un saco vitelino, un embrión o un feto extrauterino, se confirma un embarazo ectópico. En otros casos, se ve un halo hiperecoico o anillo tubárico que rodea un saco anecoico (Nadim, 2017). Alternativamente, una masa anexial no homogénea generalmente es causada por una hemorragia dentro del saco ectópico. En general, cerca del 60% de los embarazos ectópicos se ven como una masa no homogénea adyacente al ovario; el 20% aparece como un anillo hiperecoico; y el 13% tiene un saco gestacional obvio con un polo fetal (Condous, 2005). Es importante destacar que no todas las masas anexiales representan un embarazo ectópico, y

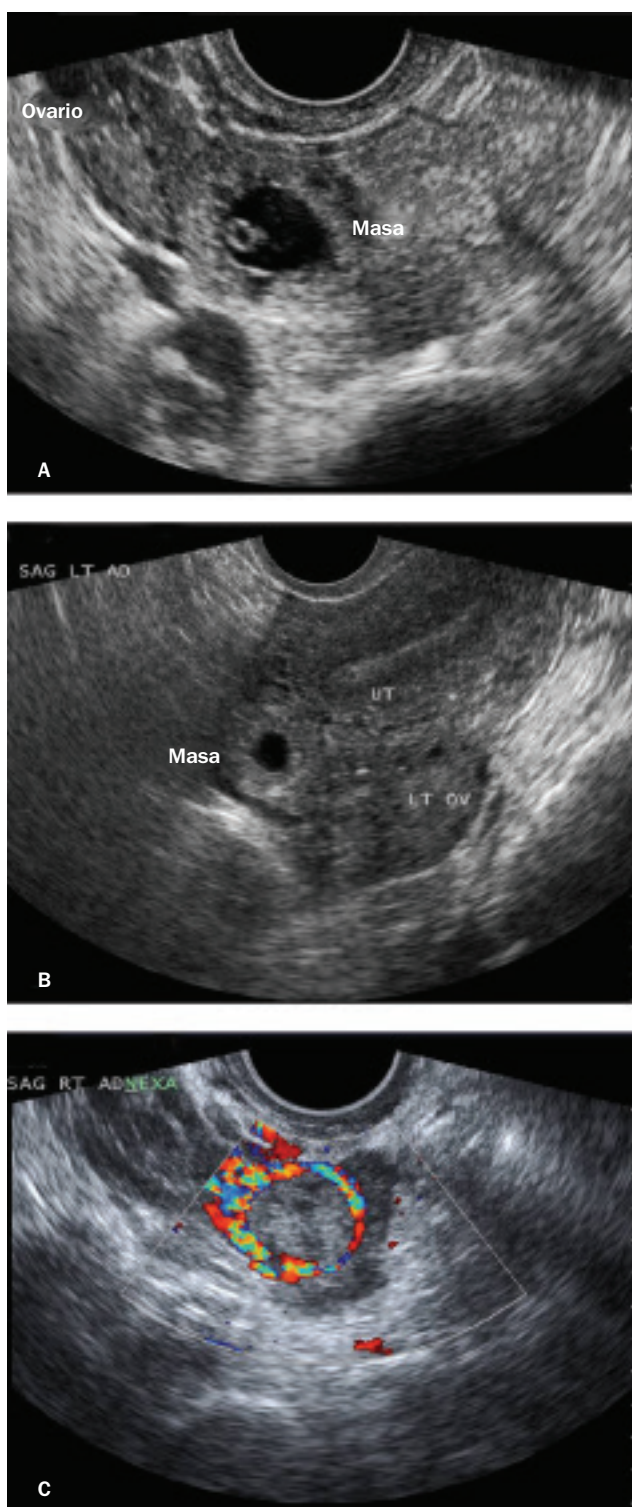


FIGURA 19-5 Varios hallazgos ecográficos transvaginales con embarazos ectópicos tubáricos. Para el diagnóstico ecográfico, se debe observar una masa ectópica en los anejos separada del ovario y se puede ver como: **A)** un saco vitelino (mostrado aquí) y/o polo fetal con o sin actividad cardíaca dentro de un saco extrauterino, **B)** un saco extrauterino vacío con un anillo hiperecoico, o **C)** una masa aneal no homogénea. En esta última imagen, el Doppler color muestra un clásico “anillo de fuego” que refleja una mayor vascularización típica de los embarazos ectópicos. LT OV (*left ovary*): ovario izquierdo; SAG LT AD (*sagittal left adnexa*): anexos sagitales izquierdos; UT (*uterus*): útero.

la integración de los hallazgos ecográficos con otra información clínica es necesaria.

El flujo sanguíneo de la placenta dentro de la periferia de la masa aneal compleja, el *anillo de fuego*, se puede observar con imágenes Doppler color transvaginal. Aunque esto puede ayudar al diagnóstico, este hallazgo también se puede ver como un quiste del cuerpo lúteo y la diferenciación puede ser un desafío.

Hemoperitoneo. En las mujeres afectadas, la sangre en la cavidad peritoneal se identifica con mayor frecuencia mediante ecografía, pero la evaluación también se puede realizar mediante la culdocentesis (figura 19-6). Ecográficamente, el líquido anecoico o hipoeicoico se acumula inicialmente en el fondo del saco rectouterino dependiente, y luego rodea el útero a medida que llena la pelvis. Se pueden ver hasta 50 mL de sangre en el fondo del saco con TVS, y las imágenes transabdominales se usan para evaluar la extensión del hemoperitoneo. De manera importante, sin embargo, una pequeña cantidad de líquido peritoneal es fisiológicamente normal. Con hemorragia intraabdominal significativa, la sangre rastreará las canales pericólicas para llenar la bolsa de Morison cerca del hígado. Normalmente, no se observa fluido libre en esta bolsa hasta que los volúmenes acumulados alcanzan 400 a 700 mL (Branney, 1995; Rodgerson, 2001; Rose, 2004). Desde un punto de vista diagnóstico, el fluido peritoneal junto con una masa aneal es altamente predictivo de embarazo ectópico (Nyberg, 1991). La ascitis de cáncer de ovario o de otro tipo es una imitación notable.

La culdocentesis es una técnica simple utilizada comúnmente en el pasado. El cuello uterino se estira hacia fuera y hacia la sínfisis con un tenáculo, y se inserta una aguja larga de calibre 18 a través del fórnix vaginal posterior en el fondo de saco rectouterino. Si está presente, el fluido puede ser aspirado. Sin embargo, no hacerlo se interpreta sólo como una entrada insatisfactoria en el fondo de saco. El líquido que contiene fragmentos de coágulos viejos o líquido sanguinolento que no se coagula sugiere hemoperitoneo. Por el contrario, si la muestra de sangre se coagula, puede haberse obtenido de un vaso sanguíneo adyacente o de un embarazo ectópico con sangrado abundante. Varios estudios han cuestionado su utilidad y la culdocentesis ha sido reemplazada en gran parte por la TVS (Glezerman, 1992; Vermesh, 1990).

Muestreo endometrial

Varios cambios endometriales acompañan al embarazo ectópico y todos carecen de trofoblasto coexistente. La reacción decidual se encuentra en 42% de las muestras, el endometrio secretor en 22% y el endometrio proliferativo en 12% (López, 1994). Algunos recomiendan que la ausencia de tejido trofoblástico sea confirmada por añadir dilatación y curetaje (D&C) antes de administrar el tratamiento con metotrexato (Chung, 2011; Shaunik, 2011). Los investigadores encontraron que el diagnóstico presuntivo de embarazo ectópico es inexacto en casi el 40% de los casos sin exclusión histológica de una pérdida espontánea de embarazo. Sin embargo, los riesgos de D&C son analizados contra los riesgos maternos limitados del metotrexato.

La biopsia endometrial con un catéter Pipelle se estudió como una alternativa para D&C y se encontró inferior (Barnhart, 2003b; Ries, 2000). En comparación, la sección congelada de los fragmentos de curetaje para identificar los productos de la concepción es precisa en más del 90% de los casos (Barak, 2005; Li, 2014b).

Laparoscopia

La visualización directa de las trompas de Falopio y la pelvis por laparoscopia ofrece un diagnóstico confiable en la mayoría de los casos de sospecha de embarazo ectópico. Esto también permite una transición rápida a la terapia operativa definitiva que se analiza en la página 378.

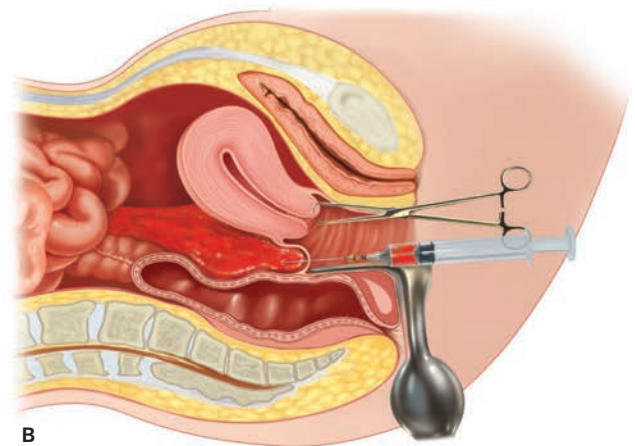
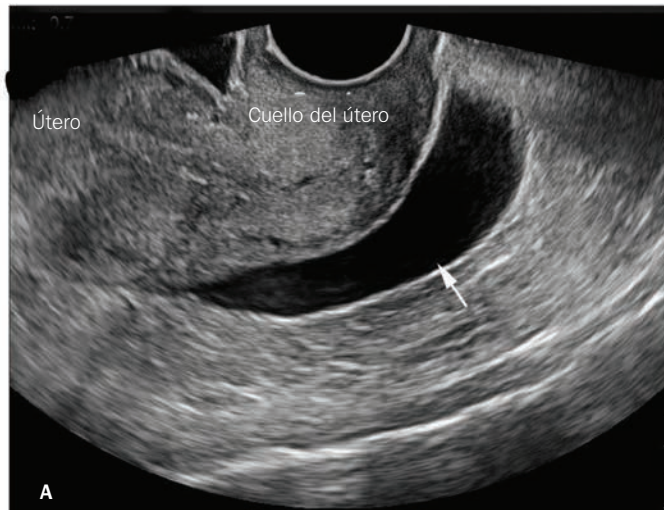


FIGURA 19-6 Técnicas para identificar el hemoperitoneo. **A**, Ecografía transvaginal de una colección de líquido anecoico (flecha) en el fondo de saco rectouterino. **B**, Culdocentesis: una aguja espinal, calibre 16 a 18, conectada a una jeringa se introduce en el fondo de saco a través del fórnix vaginal posterior a medida que se aplica tracción ascendente al cuello uterino con un tenáculo. (B, Reproducido con permiso de Gala RB: *Ectopic pregnancy*. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.)

■ Tratamiento médico

Régimen de opciones

La terapia médica tradicionalmente implica el metotrexato antineoplásico (MTX, *methotrexate*). Este fármaco es un antagonista del ácido fólico. Se une con fuerza al dihidrofolato reductasa, bloqueando la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato que es la forma activa del ácido fólico. Como resultado, la síntesis *de novo* de purina y pirimidina se detiene, lo que conduce a la detención del DNA, RNA y la síntesis de proteína. Por tanto, el MTX es altamente efectivo contra el tejido aceleradamente proliferante como el trofoblasto. En general, las tasas de resolución del embarazo ectópico tubá-

co se aproximan al 90% con su uso. Los inconvenientes, sin embargo, son que la médula ósea, la mucosa gastrointestinal y el epitelio respiratorio también pueden ser dañados. Es directamente tóxico para los hepatocitos y se excreta por vía renal. El MTX también es un teratógeno potente, y la embriopatía del MTX es notable por anomalías craneofaciales y esqueléticas y restricción del crecimiento fetal (Nurmohamed, 2011). Además, el MTX se excreta en la leche materna y puede acumularse en los tejidos neonatales e interferir con el metabolismo celular neonatal (American Academy of Pediatrics, 2001; Briggs, 2015). En base a todos estos hallazgos, se encuentra una lista de contraindicaciones y pruebas de laboratorio preterapéuticas en el **cuadro 19-1**.

CUADRO 19-1 Protocolos de tratamiento médico para el embarazo ectópico

	Dosis única	Multidosis
Dosis	Una dosis; repetir si es necesario	Hasta cuatro dosis de ambos medicamentos hasta que la β -hCG sérica disminuya en un 15%
Dosis de medicación		
Metotrexato	50 mg/m ² BSA (1er. día)	1 mg/kg, días 1, 3, 5 y 7
Leucovorina	NA	0.1 mg/kg días 2, 4, 6 y 8
Nivel de β-hCG	Días 1 (línea base), 4 y 7	Días 1 (línea de base), 3, 5, y 7
Indicación para dosis adicional	Si el nivel de β -hCG en suero no disminuye en un 15% desde el día 4 al día 7	Si el nivel de β -hCG en suero disminuye <15%, administre dosis adicionales; repetir la β -hCG sérica en 48 horas y comparar con el valor previo; máximo hasta cuatro dosis
Vigilancia	Menos de 15% de disminución durante la vigilancia semanal	
	Una vez que se alcanza 15% de disminución, luego de niveles de β -hCG sérica semanales hasta indetectable	
Contraindicaciones para el metotrexato		
Sensibilidad a MTX	Embarazo intrauterino	Inmunodeficiencia
Rotura tubárica	Enfermedad de úlcera péptica	Disfunción hepática, renal o hematológica
Lactancia materna	Enfermedad pulmonar activa	

BSA (*body surface area*): área de superficie corporal; β -hCG: β -gonadotropina coriónica humana; MTX (*methotrexate*): metotrexato; NA (*not applicable*): no aplicable. Datos de la American Society for Reproductive Medicine, 2013.

Por precaución, el MTX es destinado de primera instancia a la albúmina y su desplazamiento por otros medicamentos, como fenitoína, tetraciclina, salicilatos y sulfonamidas, puede aumentar los niveles séricos de MTX. Además, el aclaramiento renal del MTX puede verse afectado por fármacos antiinflamatorios no esteroideos que incluyen ácido acetilsalicílico, probenecid o penicilinas (Stika, 2012). Por último, las vitaminas que contienen ácido fólico pueden disminuir la eficacia del MTX.

Para mayor facilidad y eficacia, la administración intramuscular de MTX se usa con mayor frecuencia para la resolución médica del embarazo ectópico, y hay disponibles protocolos de MTX de dosis única y multidosis (véase cuadro 19-1). Como se señaló, el MTX puede conducir a la depresión de la médula ósea. Esta toxicidad se puede atenuar mediante la administración temprana de leucovorina que es *ácido folínico* y tiene actividad equivalente al ácido fólico. Por tanto, la leucovorina que se administra dentro del protocolo multidosis, permite cierta síntesis de purina y pirimidina para amortiguar los efectos secundarios.

Al comparar estos dos protocolos, se reconocen las compensaciones. Por ejemplo, la terapia de dosis única ofrece simplicidad, menos gasto y una monitorización postterapia menos intensiva y no requiere rescate con leucovorina. Sin embargo, algunos, mas no todos, los estudios informan una mayor tasa de éxito para el régimen multidosis (Alleyassin, 2006; Barnhart, 2003a; Lipscomb, 2005). En la institución de los autores usan dosis únicas de MTX.

Selección de pacientes

El mejor candidato para la terapia médica es la mujer que está asintomática, motivada y en conformidad. Con la terapia médica, algunos predictores clásicos de éxito incluyen un bajo nivel inicial de β -hCG en suero, el tamaño del embarazo ectópico pequeño y la ausencia de actividad cardíaca fetal. De estos, el nivel inicial de β -hCG sérica es el único indicador de mejor pronóstico para el tratamiento exitoso con dosis únicas de MTX. Específicamente, las tasas de falla informadas son del 1.5% si la concentración inicial de β -hCG sérica es $<1\,000$ mIU/mL; 5.6% a $1\,000$ a $2\,000$ mIU/mL; 3.8% a $2\,000$ a $5\,000$ mIU/mL, y 14.3% cuando los niveles oscilan entre $5\,000$ y $10\,000$ mIU/mL (Menon, 2007). Curiosamente, el valor inicial de la β -hCG sérica no es un indicador válido del número de dosis necesarias para una resolución exitosa (Nowak-Markwitz, 2009).

Muchos ensayos iniciales también usaron “gran tamaño” como criterio de exclusión, aunque estos datos son menos precisos. Lipscomb y colegas (1998) informaron una tasa de éxito del 93% con una sola dosis de MTX cuando la masa ectópica era <3.5 cm. Esto en comparación con las tasas de éxito entre 87 a 90% cuando la masa era >3.5 cm. Por último, las tasas de fracaso aumentan si se observa actividad cardíaca, con una tasa de éxito del 87% en tales casos.

Efectos secundarios del tratamiento

Estos regímenes se asocian con cambios y síntomas mínimos en el laboratorio, aunque la toxicidad ocasional puede ser grave. Kooi y Kock (1992) revisaron 16 estudios e informaron que los efectos adversos se resolvieron entre 3 y 4 días después de suspender el MTX. Los más comunes fueron la afectación hepática, 12%; estomatitis, 6%, y gastroenteritis, 1%. Una mujer tenía depresión de médula ósea. Afortunadamente, el tratamiento con MTX no disminuye la reserva ovárica (Boots, 2016; Uyar, 2013). Además, las concepciones dentro de los primeros 6 meses después del tratamiento con MTX para esta indicación no están asociadas con tasas elevadas de aborto espontáneo o malformaciones fetales y restricción del crecimiento (Svirsky, 2009).

Es importante destacar que entre el 65 al 75% de las mujeres que reciben MTX inicialmente tendrán un dolor creciente que comenzará varios días después de la terapia. Reflexionando acerca de la separación del embarazo ectópico de la pared tubárica, este “dolor de separación” generalmente es leve y se alivia con analgésicos. En una serie de 258 mujeres tratadas con MTX por Lipscomb y colegas (1999b), 20% tenía dolor que merecía evaluación en una clínica o sala de emergencia. En última instancia, 10 de estas 53 se sometieron a exploración quirúrgica. Dicho de otra manera, 20% de las mujeres a las que se les administra una dosis única de MTX tendrá dolor significativo, y alrededor del 20% de éstas necesitará laparoscopia.

Monitoreo de la eficacia de la terapia

Como se muestra en el cuadro 19-1, el seguimiento de la terapia de dosis única requiere determinaciones de β -hCG sérica los días 4 y 7 después de la inyección inicial el primer día. Después de una sola dosis de MTX, los niveles séricos de β -hCG pueden aumentar o caer durante los primeros 4 días y luego declinar gradualmente. Si el nivel no disminuye más del 15% entre los días 4 y 7, entonces se requiere una segunda dosis de MTX. Esto es necesario en el 15 a 20% de las mujeres tratadas con terapia de dosis única (Cohen, 2014a; Kirk, 2007).

Con una multidosis de MTX, los niveles se miden a intervalos de 48 horas hasta que caen más del 15%. Se pueden administrar hasta cuatro dosis a un paciente si es necesario (Stovall, 1991).

Una vez alcanzados los niveles apropiados de caída en cualesquiera de los regímenes, las determinaciones de β -hCG en suero se miden semanalmente hasta que no se puedan detectar. Se prefiere la monitorización ambulatoria, pero si se cuestiona la seguridad o el cumplimiento de la paciente, la mujer queda hospitalizada durante la vigilancia inicial. Lipscomb y colegas (1998) utilizaron una dosis única de MTX para tratar con éxito a 287 mujeres e informaron que el tiempo promedio de resolución, definido como un nivel de β -hCG sérica <15 mIU/mL, fue de 34 días. Precisamente el tiempo más largo fue de 109 días.

La falla se juzga cuando el nivel de β -hCG se aplan o se levanta o hay rotura tubárica. Es importante destacar que la rotura tubárica puede ocurrir incluso con niveles decrecientes de β -hCG. Lipscomb y asociados (1998) describieron un tiempo medio de ruptura de 14 días, pero una mujer tuvo rotura tubárica 32 días después de una dosis única de MTX.

Desde un metaanálisis, la tasa de éxito general para el tratamiento con MTX es de 89%. El éxito para el régimen multidosis es de 92.7%, mientras que el de la dosis única es de 88.1% (Barnhart, 2003a). A pesar de esta diferencia, la dosis única se usa con más frecuencia debido a su simplicidad y conveniencia.

Tratamiento quirúrgico

Los estudios de gestión quirúrgica han comparado la laparotomía con la cirugía laparoscópica para el embarazo ectópico (Lundorff, 1991; Murphy, 1992; Vermesh, 1989). En general, la permeabilidad tubárica y el número de embarazos uterinos posteriores no difieren entre estas vías. Por tanto, la laparoscopia es el tratamiento quirúrgico preferido para el embarazo ectópico a menos que una mujer sea hemodinámicamente inestable. A medida que la experiencia se ha acumulado, los casos manejados previamente mediante laparotomía, por ejemplo, rotura de embarazos tubáricos con hemoperitoneo, pueden ser manejados por laparoscopia de forma segura por aquellos con experiencia adecuada (Cohen, 2013; Sagiv, 2001). Dicho esto, la disminución del retorno venoso y el gasto cardíaco asociados con el neumoperitoneo de la laparoscopia debe tenerse en cuenta en la decisión de seleccionar la cirugía mínimamente invasiva para mujeres hipovolémicas.

Antes de la cirugía, se discuten los futuros deseos de fertilidad. En mujeres que desean una esterilización permanente, el tubo no afectado se puede ligar o extraer al mismo tiempo que la salpingectomía de la trompa de Falopio afectada.

Dos procedimientos: salpingostomía o salpingectomía son opciones. Dos ensayos controlados aleatorios multicéntricos compararon los resultados laparoscópicos entre los dos procedimientos en mujeres con una trompa de Falopio contralateral normal. El estudio de Cirugía Europea en Embarazo Ectópico (ESEP, *European Surgery in Ectopic Pregnancy*) asignó al azar a 231 mujeres a la salpingectomía y 215 a la salpingostomía. Después de la cirugía, las tasas posteriores de embarazo en curso por concepción natural no difirieron significativamente entre los grupos: 56 *versus* 61%, respectivamente (Mol, 2014). Nuevamente, en el ensayo DEMETER, la tasa de embarazos intrauterinos en los 2 años subsiguientes no difirió entre los dos grupos: 64 *versus* 70%, respectivamente (Fernández, 2013). En mujeres con un tubo contralateral anormalmente aparente, la salpingostomía es una opción conservadora para la preservación de la fertilidad.

Salpingostomía

Este procedimiento generalmente se usa para eliminar un pequeño embarazo sin rotura. Se realiza una incisión lineal de 10 a 15 mm en el borde antimesentérico de la trompa de Falopio durante el embarazo. Los productos generalmente se extruirán desde la incisión. Estos pueden eliminarse cuidadosamente o enjuagarse con irrigación a alta presión que remueve más completamente el tejido trofoblástico (Al-Sunaidi, 2007). Los sitios de hemorragia pequeños se controlan con electrocoagulación con la punta de la aguja, y la incisión se deja sin sutura para sanar por segunda intención. Los niveles séricos de β -hCG se utilizan para controlar la respuesta a la terapia médica y quirúrgica. Después de la salpingostomía lineal, los niveles séricos de β -hCG disminuyen rápidamente durante días y luego más gradualmente, con un tiempo medio de resolución de alrededor de 20 días.

Aunque rara vez se realiza hoy en día, la salpingostomía es esencialmente el mismo procedimiento, excepto que la incisión se cierra con una sutura absorbible retrasada. Según Tulandi y Guralnick (1991), el pronóstico no difiere con o sin sutura, y la sutura laparoscópica agrega tiempo quirúrgico.

Salpingectomía

La resección tubárica se puede utilizar para embarazos ectópicos con rotura y sin rotura. Para minimizar la rara recurrencia del embarazo en el muñón tubárico, se recomienda la extirpación completa de la trompa de Falopio. Con una técnica laparoscópica, la trompa de Falopio afectada se levanta y se sujeta con pinzas de agarre no traumáticas (Thompson, 2016). Uno de varios dispositivos de agarre bipolares adecuados se coloca a través de la trompa de Falopio en la unión útero tubal. Una vez desecado, el tubo se corta. El dispositivo bipolar avanza a través de la porción más próxima de la mesosalpinx. De manera similar, se aplica corriente y se corta el tejido desecado. Este proceso se mueve en serie desde el mesosalpinx próximo hasta su extensión distal debajo de la ampolla tubárica. Alternativamente, un lazo de sutura endoscópico se puede utilizar para rodear y ligar el nudillo de la trompa de Falopio implicada y su suministro vascular subyacente dentro del mesosalpinx. Se colocan dos lazos de sutura consecutivos, y el tubo distal a estas ligaduras se corta con tijeras. La salpingectomía durante la laparotomía se muestra en el Capítulo 39 (p. 704).

La mayoría de los embarazos ectópicos tubáricos son pequeños y flexibles. Consecuentemente estos pueden sujetarse firmemente con pinzas de agarre y extraer de adentro de una de las

cánulas accesorias. Los embarazos ectópicos tubáricos más grandes se pueden colocar en un saco endoscópico para evitar la fragmentación a medida que se eliminan a través del sitio del puerto laparoscópico. Es importante destacar que, para eliminar todo el tejido trofoblástico, la pelvis y el abdomen deben irrigarse y succionarse sin sangre ni restos de tejido. El movimiento lento y sistemático de la paciente desde Trendelenburg hasta el reverso, la posición Trendelenburg durante el riego también pueden ayudar a desalojar el tejido y el líquido que esta fuera de lugar. Estos deben ser succionados y retirados de la cavidad peritoneal.

Trofoblasto persistente

Después de la cirugía, los niveles de β -hCG generalmente caen rápidamente y se aproximan al 10% de los valores preoperatorios para el día 12 (Hajenius, 1995; Vermesh, 1988). El trofoblasto persistente es raro después de la salpingectomía, pero complica del 5 al 15% de las salpingostomías (Kayatas, 2014; Pouly, 1986; Seifer, 1993). Las tasas son más bajas para la laparotomía contra los procedimientos laparoscópicos (Hajenius, 1995). Otros factores de riesgo son discutibles, pero pueden incluir mayores niveles séricos de β -hCG y un menor tamaño ectópico (Rabischong, 2010; Seifer, 1997). El sangrado causado por el trofoblasto retenido es la complicación más grave.

La eliminación incompleta de trofoblasto se puede identificar por niveles estables o en un aumento de β -hCG. Los enfoques de monitoreo no están codificados. Un esquema mide los niveles séricos de β -hCG en el primer día del postoperatorio, y los valores que disminuyen <50% del valor preoperatorio reflejan el riesgo de trofoblasto persistente (Spandorfer, 1997). Otro mide los niveles semanales (Mol, 2008). Con niveles de β -hCG estables o en aumento, es necesaria una terapia quirúrgica o médica adicional. Sin evidencia de rotura tubárica, la terapia estándar para esto es MTX de dosis única, $50 \text{ mg/m}^2 \times \text{área de superficie corporal (BSA, body surface area)}$. La rotura y el sangrado requieren intervención quirúrgica.

■ Terapia médica contra terapia quirúrgica

Varios estudios aleatorizados han comparado el tratamiento con metotrexato con la cirugía laparoscópica. Un ensayo multicéntrico comparó un protocolo de MTX multidosis con una salpingostomía laparoscópica y no encontró diferencias para la preservación tubárica y el éxito del tratamiento primario (Hajenius, 1997). En este mismo grupo de estudio, sin embargo, los factores de calidad de vida relacionados con la salud como el dolor, la depresión postoperatoria y la disminución de la percepción de salud fueron significativamente deteriorados después del MTX sistémico en comparación con la salpingostomía laparoscópica (Nieuwkerk, 1998). En su ensayo controlado aleatorizado, Fernández y colaboradores (2013) compararon la terapia médica multidosis contra la salpingostomía y encontraron que la cirugía médica y conservadora proporcionaba tasas similares de 2 años para lograr un embarazo uterino.

La evidencia es conflictiva cuando se compara el MTX de dosis única con la intervención quirúrgica. En dos estudios separados, la dosis única de MTX fue en general menos exitosa en la resolución del embarazo que la salpingostomía laparoscópica, aunque la permeabilidad tubárica y las tasas subsiguientes de embarazo uterino fueron similares entre ambos grupos (Fernández, 1998; Sowerter, 2001). Las mujeres tratadas con MTX tuvieron un funcionamiento físico significativamente mejor inmediatamente después de la terapia, pero no hubo diferencias en el funcionamiento psicológico. Krag Moeller y asociados (2009) informaron los resulta-

dos de su ensayo aleatorizado que tuvo un periodo mediano de vigilancia de 8.6 años durante el cual se evaluaron las tasas futuras de embarazo. Las tasas de éxito de resolución ectópica no fueron significativamente diferentes entre aquellos tratados quirúrgicamente y los tratados con MTX. Además, las tasas acumuladas de embarazo uterino espontáneo no fueron diferentes entre el grupo de MTX (73%) y el grupo quirúrgico (62%).

Con base en estos estudios, los autores concluyen que las mujeres que son hemodinámicamente estables y en las que existe un pequeño diámetro tubárico, sin actividad cardíaca fetal y concentraciones séricas de β -hCG $<5\,000$ mIU/mL tienen resultados similares con el tratamiento médico o quirúrgico. A pesar de las tasas de éxito más bajas con el tratamiento médico para mujeres con un tamaño tubárico más grande, mayores niveles de β -hCG sérica y actividad cardíaca fetal, se puede ofrecer tratamiento médico a la mujer motivada que comprende los riesgos.

■ Tratamiento expectante

En casos seleccionados, es razonable observar embarazos tubáricos muy precoces que están asociados con niveles de β -hCG sérica estable o en descenso. Mavrelis y colaboradores (2013) observaron que casi un tercio de 333 embarazos ectópicos tubáricos que medían <3 cm y con niveles de β -hCG $<1\,500$ mIU/mL se resolvieron sin intervención. Cohen y asociados (2014b) siguieron de manera similar a 674 mujeres con niveles decrecientes de β -hCG para una resolución exitosa. Estos hallazgos han sido respaldados por ensayos aleatorios más pequeños (Jurkovic, 2017; van Mello, 2013).

Con un tratamiento expectante, las tasas posteriores de permeabilidad tubárica y embarazo intrauterino son comparables con el tratamiento quirúrgico o médico. Dicho esto, en comparación con la seguridad establecida de la terapia médica y quirúrgica, la vigilancia prolongada y los riesgos de rotura de trompas apoyan la práctica de terapia expectante solo en mujeres apropiadamente seleccionadas y aconsejadas

EMBARAZO INTERSTICIAL

■ Diagnóstico

Un embarazo intersticial es uno que se implanta dentro del segmento tubárico próximo que se encuentra dentro de la pared muscular uterina (figura 19-7). Incorrectamente, se les puede llamar embarazos cornuales, pero este término describe una concepción que se desarrolla en la trompa rudimentaria de un útero con una anomalía de Müller (Moawad, 2010). Los factores de riesgo son similares a otros discutidos para el embarazo ectópico tubárico, aunque la salpingectomía ipsilateral previa es un factor de riesgo específico para el embarazo intersticial (Lau, 1999). Los embarazos intersticiales no diagnosticados generalmente se rompen después de las 8 a 16 semanas de amenorrea, esto es más tardío que en más embarazos distales. Esto se debe a una mayor distensibilidad del miometrio que cubre el segmento intersticial de la trompa de Falopio. Debido a la proximidad de estos embarazos a las arterias uterinas y ováricas, la hemorragia puede ser grave y se asocia con tasas de mortalidad de hasta 2.5% (Tulandi, 2004).

Con la ecografía transvaginal y los análisis séricos de β -hCG, el embarazo intersticial ahora se puede diagnosticar temprano en muchos casos, pero el diagnóstico puede ser un desafío. Estos embarazos ecográficos pueden parecer similares a un embarazo uterino implantado de manera excéntrica, especialmente en un útero con una anomalía de Müller. Los criterios que pueden ayudar a la diferenciación incluyen: un útero vacío, un saco gestacional separado del endometrio y >1 cm alejado del borde más lateral de la cavidad uterina, y un manto miometrial delgado <5 mm alrededor del saco (Timor-Tritsch, 1992). Además, una línea ecogénica, conocida como “signo de línea intersticial” que se extiende desde el saco gestacional hasta la cavidad endometrial muy probablemente representa la porción intersticial de la trompa de Falopio y es altamente sensible y específica (Ackerman, 1993a). En casos poco claros, la ecografía tridimensional (3-D), la resonancia magnética

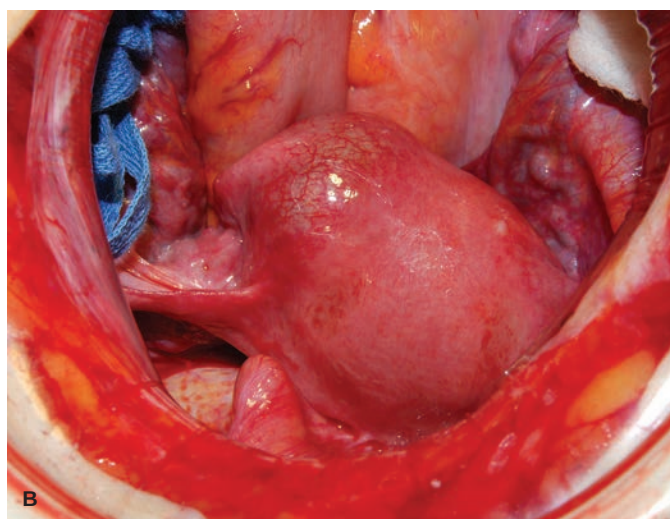
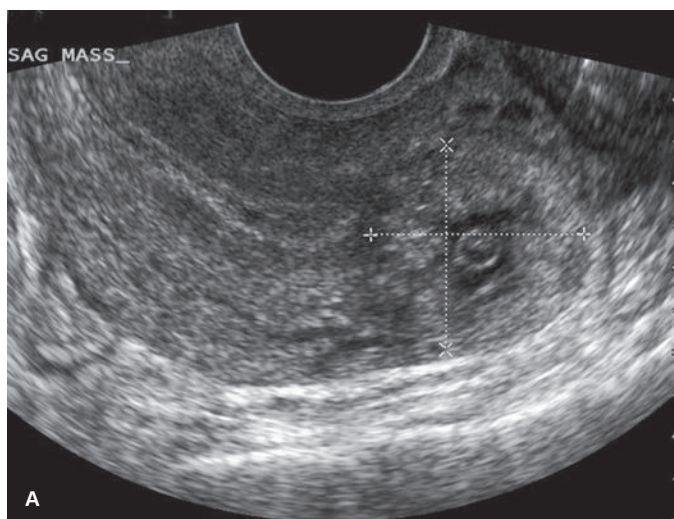


FIGURA 19-7 Embarazo ectópico intersticial. **A.** Esta visión parasagital usando la ecografía transvaginal muestra una cavidad uterina vacía y una masa que está cefálica y lateral al fondo uterino (calibradores). **B.** Fotografía intraoperativa durante la laparotomía y antes de la resección cornual del mismo embarazo ectópico. En esta vista frontal, el embarazo ectópico intersticial abultado del lado derecho está lateral a la inserción del ligamento circular y medial a la porción ístmica de la trompa de Falopio. (Utilizado con permiso de los Drs. David Rogers y Elaine Duryea.)

(RM, *magnetic resonance*) o el diagnóstico de la laparoscopia pueden ayudar a aclarar la anatomía (Parker, 2012; Tanaka, 2014). Laparoscópicamente, una protuberancia ampliada se encuentra fuera del ligamento circular y coexiste con una trompa de Falopio distal normal y el ovario.

■ Tratamiento

El tratamiento quirúrgico con resección cornual o cornuostomía se puede realizar mediante laparotomía o laparoscopia, según la estabilidad hemodinámica de la paciente y la experiencia del cirujano (Hoffman, 2016; Zuo, 2012). Con cualquiera de los abordajes, la inyección de vasopresina intramiometrial intraoperativa puede limitar la pérdida de sangre quirúrgica, y los niveles de β -hCG deben controlarse posoperatoriamente para excluir el trofoblasto remanente. La resección cornual elimina el saco gestacional y el miometrio cornual circundante por medio de una escisión en cuña (figura 19-8). Alternativamente, la cornuostomía implica la incisión de la cornua y la extracción por succión o por instrumentos del embarazo. Ambas instancias requieren cierre miometrial.

Con el diagnóstico precoz, se puede considerar el tratamiento médico. Pero debido a la baja incidencia, falta consenso sobre los regímenes de metotrexato. En su pequeña serie, Jermy y colaboradores (2004) informaron un éxito del 94% con MTX sistémico con una dosis de $50 \text{ mg/m}^2 \times \text{BSA}$. Otros han descrito la inyección directa de MTX en el saco gestacional (Framarino-dei-Malatesta, 2014). Es importante destacar que, debido a que estas mujeres suelen tener niveles iniciales de β -hCG en suero, generalmente se necesita una vigilancia más prolongada.

El riesgo de rotura uterina con embarazos posteriores después de un tratamiento médico o quirúrgico no está claro. Por tanto, la observación cuidadosa de estas mujeres durante el embarazo, jun-

to con una fuerte consideración de la cesárea electiva, está garantizado.

Aparte del embarazo intersticial, el término *embarazo angular* describe la implantación dentro de la cavidad endometrial, pero medial a la unión uterotubárica y al ligamento circular. Un embarazo angular desplaza el ligamento circular hacia arriba y hacia afuera, mientras que un embarazo intersticial tubárico no lo desplaza (Arleo, 2014). Esta distinción es importante porque los embarazos angulares a veces se pueden llevar a término, pero con un mayor riesgo de placentación anormal y sus consecuencias (Jansen, 1981).

EMBARAZO CON CICATRIZ DE CESÁREA

■ Diagnóstico

Este término describe la implantación dentro del miometrio de una cicatriz previa por cesárea. Su incidencia se aproxima a 1 en 2 000 embarazos normales y ha aumentado junto con la tasa de cesárea (Ash, 2007; Rotas, 2006). La patogénesis del embarazo en cicatriz por cesárea (CSP, *cesarean scar pregnancy*) se ha comparado con la placenta *accreta* y conlleva un riesgo similar de hemorragia grave (Timor-Tritsch, 2014a, b). Se desconoce si la incidencia aumenta con los partos por cesárea múltiple o si se ve afectada por el cierre de la incisión uterina de una o dos capas durante la cesárea.

Las mujeres con CSP generalmente se presentan temprano, y el dolor y el sangrado son comunes. Aun así, hasta 40% de las mujeres son asintomáticas y el diagnóstico se realiza durante el examen ecográfico de rutina (Rotas, 2006). Ecográficamente, diferenciar entre un embarazo intrauterino cervicistémico y CSP puede ser difícil (Moschos, 2008a; Timor-Tritsch, 2016). Según Godin (1997), se deben cumplir cuatro criterios ecográficos para el diagnóstico y se describen en la figura 19-9. Aunque la TVS es la herramienta típica de imagen de primera línea, la RM es útil cuando la ecografía no es concluyente (Huang, 2014; Osborn, 2012).

■ Tratamiento

Los patrones de tratamiento están deficientes, y varias opciones están disponibles. El tratamiento esperado es una opción, y las tasas de nacidos vivos fueron del 57% en una revisión (Maheux-Lacroix, 2017). Sin embargo, la hemorragia, la placenta *accreta* y la rotura uterina son riesgos. Por tanto, la histerectomía es una elección inicial aceptable en aquellos que desean la esterilización. A veces es necesaria con un sangrado incontrolado intenso. Las opciones de preservación de la fertilidad incluyen metotrexato sistémico o inyectado localmente, solo o combinado con cirugía conservadora (Birch Petersen, 2016; Cheung, 2015). Los procedimientos quirúrgicos incluyen legrado por succión guiado visualmente, la extirpación histeroscópica o extirpación ístmica por vía abdominal o vaginal. Estos se completan solamente o con MTX complementario (Jurkovic, 2016; Li, 2014a; Wang, 2014; Yang, 2009). A menudo, la embolización de la arteria uterina (EAU) se usa preoperatoriamente para minimizar el riesgo de hemorragia (Zhang, 2012; Zhuang, 2009). La colocación de un catéter de balón Foley puede ser otra opción para el sangrado asociado al procedimiento (Timor-Tritsch, 2015a).

Tras un tratamiento conservador, los embarazos posteriores tienen buenos resultados, pero la placenta *accreta* y el CSP recurrente son riesgos (Gao, 2016; Wang, 2015). Las malformaciones arteriovenosas uterinas son una posible complicación a largo plazo (Timor-Tritsch, 2015b).

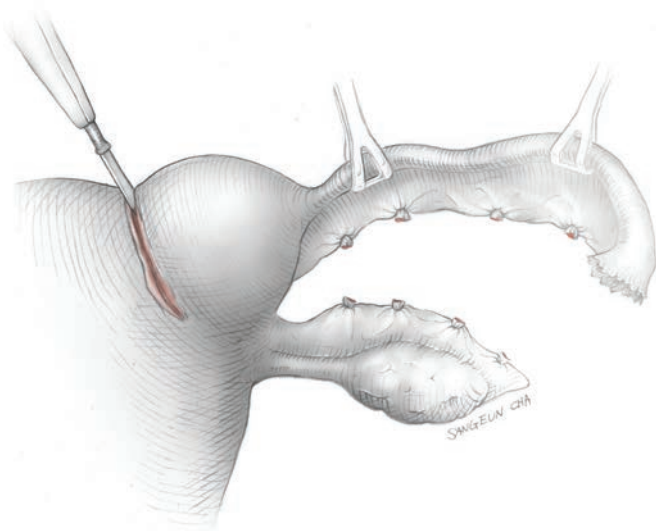


FIGURA 19-8 Durante la resección cornual, el embarazo, el miometrio circundante y la trompa de Falopio ipsilateral se extirpan en bloque. La incisión está inclinada hacia adentro a medida que se profundiza. Esto crea una forma de cuña en el miometrio que luego se cierra en capas con sutura de absorción retardada. La serosa se cierra con sutura de estilo subcuticular. (Reproducido con permiso de Hoffman BL, Corton MM: *Cirugías para afecciones ginecológicas benignas*. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. *Williams Gynecology*, 3a. ed., New York: McGraw-Hill Education; 2016.)



FIGURA 19-9 Embarazo con cicatriz por cesárea. **A.** Ecografía transvaginal de un útero con embarazo en cicatriz por cesárea (CSP) en un plano sagital. Una cavidad uterina vacía se identifica con una banda endometrial hiperecogénica brillante (*flecha larga y blanca*). Un canal cervical vacío se identifica de manera similar (*flecha blanca corta*). Por último, se ve una masa intrauterina en la parte anterior del istmo uterino (*flechas rojas*). El miometrio entre la vejiga y el saco gestacional está ausente o adelgazado (de 1 a 3 mm). Colaborador fotográfico: Dra. Elysia Moschos. **B.** Muestra de histerectomía que contiene un embarazo en cicatriz por cesárea. Embarazo. **C.** Esta misma muestra de histerectomía se secciona transversalmente al nivel del istmo uterino y a través del saco gestacional. El cuerpo uterino se encuentra a la izquierda y el cuello uterino a la derecha. Se coloca una sonda de metal a través del canal endocervical para mostrar el desarrollo excéntrico de esta gestación. Sólo una delgada capa del miometrio se superpone a este embarazo que empuja hacia delante a través de la pared uterina. (Reproducido con permiso de Gala RB. *Ectopic pregnancy*. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016. Photo contributors: Drs. Sunil Balgobin, Manisha Sharma y Rebecca Stone.)

EMBARAZO CERVICAL

■ Diagnóstico

Este raro embarazo ectópico se define por las glándulas cervicales que se observan histológicamente opuestas al sitio de unión placentaria y por toda o parte de la placenta que se encuentra debajo de la entrada de los vasos uterinos o por debajo del reflejo peritoneal en el útero anterior. En un caso típico, el endocérvid es erosionado por el trofoblasto y el embarazo se desarrolla en la pared fibrosa del cuello uterino. Los riesgos predisponentes incluyen ART y legrado uterino previo (Ginsburg, 1994; Jeng, 2007).

El 90% de las mujeres con embarazo cervical informa sangrado vaginal indoloro; un tercio de ellas presenta una hemorragia masiva (Ushakov, 1997). A medida que progresa el embarazo, puede ser evidente un cuello uterino distendido y de paredes delgadas con un orificio externo parcialmente dilatado. Por encima de la masa cervical, se puede sentir un fondo uterino ligeramente aumentado de tamaño. La identificación del embarazo cervical se basa en el examen con espéculo, la palpación y la TVS. Los hallazgos ecográficos típicos del embarazo cervical se muestran y describen en la [figura 19-10](#). La RM y la ecografía 3-D también se han usado para confirmar el diagnóstico (Jung, 2001; Sherer, 2008).

■ Tratamiento

El embarazo cervical se puede tratar médica o quirúrgicamente. El tratamiento conservador se esfuerza por minimizar la hemorragia, resolver el embarazo y preservar la fertilidad. En muchos centros, incluido el de los autores, el metotrexato se ha convertido en la terapia de primera línea en mujeres estables, y la administración sigue los protocolos enumerados en el cuadro 19-1 (Verma, 2011; Zakaria, 2011). El medicamento también se ha inyectado directamente en el saco gestacional, solo o con dosis sistémicas (Jeng, 2007; Murji, 2015). Otros describen la infusión de MTX combinada con la embolización de la arteria uterina, "quimioembolización" (Xiaolin, 2010).

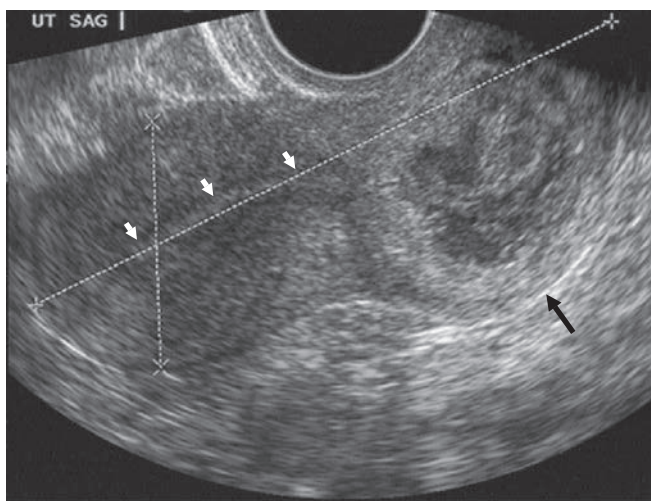


FIGURA 19-10 Embarazo cervical. Los hallazgos ecográficos trans vaginales pueden incluir: 1) una forma uterina de reloj de arena y un canal cervical inflado; 2) tejido gestacional a nivel del cuello uterino (*flecha negra*); 3) tejido gestacional intrauterino ausente (*flechas blancas*), y 4) una porción del canal endocervical visto interpuesto entre la gestación y el canal endometrial. (Utilizado con permiso de la Dra. Elysia Moschos.)

Con los regímenes de MTX, la resolución y la conservación uterina se logran para las gestaciones <12 semanas en 91% de los casos (Kung, 1997). Al seleccionar los candidatos apropiados, Hung y colegas (1996) notaron mayores riesgos de falla sistémica del tratamiento con MTX en aquellos con una edad gestacional >9 semanas, niveles de β -hCG >10 000 mIU/mL, longitud de la coronilla >10 mm y actividad cardíaca fetal. Por esta razón, muchos inducen muerte fetal con inyección intracardiaca o intratorácica de cloruro de potasio. Con un protocolo intramuscular de dosis única, una dosis de MTX entre 50 y 75 mg/m² $\times$ BSA es típica. Para resolver la actividad cardíaca fetal, se puede administrar una inyección intracardiaca fetal guiada por ecografía de 2 mL (2 mEq/mL) de solución de cloruro de potasio (Verma, 2009). Song y asociados (2009) describieron el tratamiento de 50 casos y observaron que la resolución ecográfica quedó muy por detrás de la regresión de β -hCG en suero.

Como complemento de la terapia médica o quirúrgica, la embolización de la arteria uterina se ha descrito como una respuesta al sangrado o como una herramienta preventiva al procedimiento (Hirakawa, 2009; Zakaria, 2011). Además, en caso de hemorragia, se puede colocar un catéter Foley de 26F con un balón de 30 mL por vía intracervical e inflarlo para lograr la hemostasia mediante el taponamiento del vaso y controlar el drenaje uterino. El balón permanece inflado durante 24 a 48 horas y se descomprime gradualmente durante unos días (Ushakov, 1997).

Aunque el tratamiento conservador es factible para muchas mujeres con embarazos cervicales, se puede seleccionar un legrado por succión o una histerectomía. Además, puede requerirse una histerectomía con hemorragia no controlada por métodos conservadores. Debido a la gran proximidad de los uréteres al cuello del útero, las tasas de lesiones del tracto urinario son una preocupación durante la histerectomía.

Si se planifica el legrado cervical, la hemorragia intraoperatoria puede reducirse mediante el UAE preoperatorio, a través de la inyección de vasopresina intracervical o mediante un cerclaje colocado en el orificio cervical interno para comprimir los vasos de alimentación (Chen, 2015; Fylstra, 2014; Wang, 2011). Además, las ramas cervicales de la arteria uterina se pueden ligar eficazmente con la colocación vaginal de suturas cervicales hemostáticas en las caras laterales del cuello uterino a las 3 y las 9 en punto (Bianchi, 2011). Luego del legrado, se puede colocar un balón de Foley para el taponamiento del sangrado y se trata como se describió anteriormente. El legrado por succión puede ser especialmente favorecido en casos raros de embarazo heterotópico compuesto de un cervical y un embarazo uterino deseado (Tsakos, 2015).

EMBARAZO ABDOMINAL

■ Diagnóstico

Estos embarazos ectópicos raros se definen como una implantación en la cavidad peritoneal exclusiva de implantes tubáricos, ováricos o intraligamentosos. Aunque un cigoto puede atravesar el tubo e implantarse principalmente en la cavidad peritoneal, se cree que la mayoría de los embarazos abdominales siguen a la rotura tubárica temprana o al aborto con reimplantación. En los casos de embarazo extrauterino avanzado, no es inusual que la placenta todavía esté al menos parcialmente adherida al útero o anexos.

El diagnóstico puede ser difícil. Primero, los síntomas pueden estar ausentes o imprecisos. Las pruebas de laboratorio suelen ser poco informativas, aunque los niveles de alfa-fetoproteína sérica materna pueden ser elevados. Clínicamente, se pueden palpar las posiciones fetales anormales o se desplaza el cuello uterino (Zeck, 2007). Ecográficamente, a menudo se pasa por alto el diagnóstico

(Costa, 1991). El oligohidramnios es común pero inespecífico. Otras pistas incluyen un feto visto por separado del útero o colocado excentricamente dentro de la pelvis; falta de miometrio entre el feto y la pared o vejiga abdominal anterior materna; tejido placentario extrauterino, o asas intestinales que rodean el saco gestacional (Alibone, 1981; Chukus, 2015). Si se necesita información anatómica adicional, la RM puede ayudar a confirmar el diagnóstico y proporcionar la máxima información sobre la implantación placentaria (Bertrand, 2009; Mittal, 2012).

■ Tratamiento

El tratamiento de un embarazo abdominal depende de la edad gestacional en el momento del diagnóstico. El tratamiento conservador conlleva un riesgo materno de hemorragia repentina y peligrosa. Además, Stevens (1993) informó malformaciones y deformaciones fetales en un 20%. Por tanto, los autores creen que la terminación generalmente está indicada cuando se realiza el diagnóstico. Ciertamente, antes de las 24 semanas, el tratamiento conservador rara vez se justifica. A pesar de esto, algunos han descrito esperar hasta la viabilidad fetal con una estrecha vigilancia (Kim, 2013; Marcelino, 2014).

Una vez que se ha evaluado la implantación placentaria, varias opciones para controlar la hemorragia intraoperatoria imitan a las utilizadas para el síndrome de acreción placentaria (capítulo 41, p. 792). Los principales objetivos quirúrgicos implican la entrega del feto y una evaluación cuidadosa de la implantación placentaria sin provocar hemorragia. Se evita la exploración innecesaria porque la anatomía se distorsiona comúnmente y las áreas circundantes son en extremo vasculares. Es importante destacar que la eliminación de la placenta puede precipitar una hemorragia torrencial porque falta el mecanismo hemostático normal de la contracción miometrial para contraer los vasos sanguíneos hipertrofiados. Si es obvio que la placenta se puede extraer con seguridad o si ya hay hemorragia en su sitio de implantación, entonces la extracción comienza inmediatamente. Cuando sea posible, los vasos sanguíneos que irrigan la placenta deben ligarse primero.

Algunos abogan por dejar la placenta en su lugar como el menor de los dos males. Esto disminuye la posibilidad de una hemorragia inmediata que ponga en peligro la vida, pero a expensas de las secuelas a largo plazo. Si se deja en la cavidad abdominal, la placenta comúnmente se infecta, con la consiguiente formación de abscesos, adherencias, obstrucción intestinal o uretral y desprendimiento de la herida (Bergstrom, 1998; Martin, 1988). En muchos de estos casos, la extracción quirúrgica se vuelve inevitable. Si se deja la placenta, se puede controlar su involución utilizando sonografía y niveles séricos de β -hCG (Francia, 1980; Martin, 1990). La ecografía con Doppler color se puede utilizar para evaluar los cambios en el flujo sanguíneo. En algunos casos, y generalmente dependiendo de su tamaño, la función placentaria disminuye rápidamente y la placenta se reabsorbe. Pero la resorción placentaria puede llevar años (Roberts, 2005; Valenzano, 2003).

Si la placenta se deja en su lugar, el uso de metotrexato posoperatorio es controversial. Se ha recomendado apresurar la involución, pero se ha informado que causa una destrucción placentaria acelerada con acumulación de tejido necrótico e infección con formación de abscesos (Rahman, 1982). Es difícil imaginar un papel secundario para el uso de un antimetabolito para un órgano senescente (Worley, 2008).

EMBARAZO OVÁRICO

La implantación ectópica del óvulo fecundado en el ovario es rara y se diagnostica si se cumplen cuatro criterios clínicos. Estos fue-

ron delineados por Spiegelberg (1878): 1) el tubo ipsilateral está intacto y es distinto del ovario; 2) el embarazo ectópico ocupa el ovario; 3) el embarazo ectópico está conectado por el ligamento utero-ovárico al útero; y 4) el tejido ovárico se puede detectar histológicamente en medio del tejido placentario. Los factores de riesgo son similares a los de embarazos tubáricos, pero el fracaso de la ART o del IUD parece estar desproporcionadamente asociado (Zhu, 2014). La presentación de quejas y hallazgos reflejan los del embarazo ectópico tubárico. Aunque el ovario puede acomodar más fácilmente el embarazo expandido que la trompa de Falopio, la ruptura en una etapa temprana es la consecuencia habitual (Melcer, 2016).

El uso de la ecografía transvaginal ha resultado el diagnóstico más frecuente de embarazos ováricos sin rotura. Ecográficamente, un área anecoica interna está rodeada por un amplio anillo ecogénico que a su vez está rodeado por la corteza ovárica (Comstock, 2005). En su revisión de 49 casos, Choi y asociados (2011) notaron que el diagnóstico no puede hacerse hasta la cirugía, ya que en muchos casos se presumen embarazos ectópicos tubáricos. Además, en la cirugía, un embarazo ovárico precoz puede considerarse un cuerpo lúteo hemorrágico.

El tratamiento basado en la evidencia se genera principalmente a partir de informes de casos (Hassan, 2012; Scutiero, 2012). Clásicamente, el tratamiento para los embarazos ováricos ha sido quirúrgico. Las lesiones pequeñas pueden tratarse mediante resección de cuña ovárica o cistectomía, mientras que las lesiones más grandes requieren ooforectomía (Elwell, 2015; Melcer, 2015). Con la cirugía conservadora, los niveles de β -hCG deben controlarse para excluir el trofoblasto remanente.

OTROS SITIOS ECTÓPICOS

El embarazo implantado hacia el mesosalpinx puede romperse en un espacio formado entre las hojas del ligamento ancho y convertirse en un embarazo intraligamentoso o de ligamento ancho. Las rasgaduras en cicatrices por cesáreas anteriores sirven como otro conducto (Rudra, 2013). Estos son raros, y la información se acumula a partir de los informes de casos. Los hallazgos clínicos y el tratamiento son similares a los del embarazo abdominal. Aunque la laparotomía es necesaria en la mayoría de los casos, algunos informes de casos describen la escisión laparoscópica de embarazos pequeños precoces (Apantaku, 2006; Cormio, 2006).

Las implantaciones placentarias ectópicas en sitios menos esperados se han descrito en informes de casos e incluyen el omentum, el hígado y el retroperitoneo, entre otros (Brouard, 2015; Liang, 2014; Watrowski, 2015). Además, se han observado implantes uterinos intramurales en sitios distintos de una cicatriz por cesárea en mujeres con cirugías uterinas previas, ART o adenomiosis (Memtsa, 2013; Wu, 2013). Aunque muchos prefieren la laparotomía para estos sitios ectópicos, la excisión laparoscópica por aquellos con habilidades adecuadas está ganando aceptación.

REFERENCIAS

- Ackerman TE, Levi CS, Dashefsky SM, *et al.* Interstitial line: sonographic finding in interstitial (cornual) ectopic pregnancy. *Radiology* 1993a; 189(1):83.
- Ackerman TE, Levi CS, Lyons EA, *et al.* Decidual cyst: endovaginal sonographic sign of ectopic pregnancy. *Radiology* 1993b; 189(3):727.
- Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M, *et al.* Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of methotrexate: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2006;85(6):1661.
- Allibone GW, Fagan CJ, Porter SC, *et al.* The sonographic features of intra-abdominal pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1981;9(7):383.
- Al-Sunaidi M, Tulandi T. Surgical treatment of ectopic pregnancy. *Semin Reprod Med* 2007;25(2):117.
- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108(3):776.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of Rh D alloimmunization. *Practice Bulletin* núm. 181, August 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, American Institute of Ultrasound in Medicine. Ultrasound in pregnancy. *Practice Bulletin* núm. 175, December 2016.
- American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;100(3):638.
- Apantaku O, Rana P, Inglis T, *et al.* Broad ligament ectopic pregnancy following invitro fertilization in a patient with previous bilateral salpingectomy. *J Obstet Gynaecol* 2006;26(5):474.
- Arleo EK, DeFilippis EM. Cornual, interstitial, and angular pregnancies: clarifying the terms and a review of the literature. *Clin Imaging* 2014; 38(6):763.
- Ash A, Smith A, Maxwell D, *et al.* Caesarean scar pregnancy. *BJOG* 2007;114: 253.
- Barak S, Oettinger M, Perri A, *et al.* Frozen section examination of endometrial curettings in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(1):43.
- Barnhart K, Mennuti MT, Benjamin I, *et al.* Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting. *Obstet Gynecol* 1994;84: 1010.
- Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, *et al.* The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multiple-dose" regimens. *Obstet Gynecol* 2003a;101:778.
- Barnhart KT, Gracia CR, Reindl B, *et al.* Usefulness of Pipelle endometrial biopsy in the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003b;188:906.
- Barnhart KT, Rinaudo P, Hummel A, *et al.* Acute and chronic presentation of ectopic pregnancy may be two clinical entities. *Fertil Steril* 2003c;80: 1345.
- Barnhart KT, Sammel MD, Chung K, *et al.* Decline of serum hCG and spontaneous complete abortion: defining the normal curve. *Obstet Gynecol* 2004a;104:975.
- Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, *et al.* Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: hCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 2004b;104:50.
- Bergstrom R, Mueller G, Yankowitz J, *et al.* A case illustrating the continued dilemmas in treating abdominal pregnancy and a potential explanation for the high rate of postsurgical febrile morbidity. *Gynecol Obstet Invest* 1998;46:268.
- Bertrand G, Le Ray C, Simard-Émond L, *et al.* Imaging in the management of abdominal pregnancy: a case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol* 2009;Can 31(1):57.
- Bhattacharya S, McLernon DJ, Lee AJ, *et al.* Reproductive outcomes following ectopic pregnancy: register-based retrospective cohort study. *PLoS Med* 2012;9(6):e1001243.
- Bianchi P, Salvatore MM, Torcia F, *et al.* Cervical pregnancy. *Fertil Steril* 2011;95(6):2123.e3.
- Birch Petersen K, Hoffmann E, Ribbjerg Larsen C, *et al.* Cesarean scar pregnancy: a systematic review of treatment studies. *Fertil Steril* 2016;105(4): 958.
- Bolaji II, Oktaba M, Mohee K, *et al.* An odyssey through salpingitis isthmica nodosa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;184:73.
- Boots CE, Hill MJ, Feinberg EC, *et al.* Methotrexate does not affect ovarian reserve or subsequent assisted reproductive technology outcomes. *J Assist Reprod Genet* 2016;33(5):647.
- Bouyer J, Coste J, Fernandez H, *et al.* Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002;17(12):3224.
- Branney SW, Wolfe RE, Moore EE, *et al.* Quantitative sensitivity of ultrasound in detecting free intraperitoneal fluid. *J Trauma* 1995;40(6): 1052.
- Brennan DF, Kwatra S, Kelly M, *et al.* Chronic ectopic pregnancy—two cases of acute rupture despite negative beta hCG. *J Emerg Med* 2000; 19(3):249.
- Briggs GG, Freeman RK (eds.). *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. 19/01/18 9:50 PM.
- Brouard KJ, Howard BR, Dyer RA, *et al.* Hepatic pregnancy suspected at term and successful delivery of a live neonate with placental attachment to the right lobe of the liver. *Obstet Gynecol* 2015;126(1): 207.
- Butts SF, Guo W, Cary MS, *et al.* Predicting the decline in human chorionic gonadotropin in a resolving pregnancy of unknown location. *Obstet Gynecol* 2013;122(2 Pt 1):33.

- Chen H, Yang S, Fu J, *et al.* Outcomes of bilateral uterine artery chemoembolization in combination with surgical evacuation or systemic methotrexate for cervical pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22(6):1029.
- Cheung VY. Local methotrexate injection as the first-line treatment for cesarean scar pregnancy: review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22(5):753.
- Choi HJ, Im KS, Jung HJ, *et al.* Clinical analysis of ovarian pregnancy: a report of 49 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158(1):87.
- Chukus A, Tirada N, Restrepo R, *et al.* Uncommon implantation sites of ectopic pregnancy: thinking beyond the complex adnexal mass. *RadioGraphics* 2015;35(3):946.
- Chung K, Chandavarkar U, Oppen N, *et al.* Reevaluating the role of dilation and curettage in the diagnosis of pregnancy of unknown location. *Fertil Steril* 2011;96(3):659.
- Chung K, Sammel MD, Coutifaris C, *et al.* Defining the rise of serum HCG in viable pregnancies achieved through use of IVF. *Hum Reprod* 2006; 21(3):823.
- Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, *et al.* Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol* 2006; 107(3):595.
- Cohen A, Almog B, Satel A, *et al.* Laparoscopy versus laparotomy in the management of ectopic pregnancy with massive hemoperitoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;123(2):139.
- Cohen A, Bibi G, Almog B, *et al.* Second-dose methotrexate in ectopic pregnancies: the role of beta human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2014a; 102(6):1646.
- Cohen A, Zakar L, Gil Y, *et al.* Methotrexate success rates in progressing ectopic pregnancies: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 2014b;211(2):128.e1.
- Cole T, Corlett RC Jr. Chronic ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982; 59(1):63.
- Comstock C, Huston K, Lee W, *et al.* The ultra-sonographic appearance of ovarian ectopic pregnancies. *Obstet Gynecol* 2005;105:42.
- Condous G, Okaro E, Khalid A, *et al.* The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. *Hum Reprod* 2005;20(5):1404.
- Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, *et al.* Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum β -hCG in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;121(1):65.
- Cormio G, Ceci O, Loverro G, *et al.* Spontaneous left broad ligament pregnancy after ipsilateral salpingo-oophorectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13(2):84.
- Costa SD, Presley J, Bastert G, *et al.* Advanced abdominal pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1991;46:515.
- Creanga AA, Syverson C, Seed K *et al.* Pregnancy-related mortality in the United States, 2011–2013. *Obstet Gynecol* 2017;130(2):366.
- Dashefsky SM, Lyons EA, Levi CS, *et al.* Suspected ectopic pregnancy: endovaginal and transvesical US. *Radiology* 1988;169:181.
- Elwell KE, Sailors JL, Denson PK, *et al.* Unruptured second-trimester ovarian pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2015;Res 41(9):1483.
- Eze JN, Obuna JA, Ejikeme BN, *et al.* Bilateral tubal ectopic pregnancies: a report of two cases. *Ann Afr Med* 2012;11(2):112.
- Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, *et al.* Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod* 2013;28(5):1247.
- Fernandez H, Yves Vincent SCA, Pauthier S, *et al.* Randomized trial of conservative laparoscopic treatment and methotrexate administration in ectopic pregnancy and subsequent fertility. *Hum Reprod* 1998;13: 3239.
- Framarino-dei-Malatesta M, Piccioni MG, Derme M, *et al.* Transabdominal ultrasound-guided injection of methotrexate in the treatment of ectopic interstitial pregnancies. *J Clin Ultrasound* 2014;42(9):522.
- France JT, Jackson P. Maternal plasma and urinary hormone levels during and after a successful abdominal pregnancy. *BJOG* 1980;87:356.
- Fylstra DL. Cervical pregnancy: 13 cases treated with suction curettage and balloon tamponade. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(6): 581.e1.
- Gala RB. Ectopic pregnancy. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, *et al.* *Williams Gynecology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
- Gao L, Huang Z, Zhang X, *et al.* Reproductive outcomes following cesarean scar pregnancy—a case series and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;200:102.
- Ginsburg ES, Frates MC, Rein MS, *et al.* Early diagnosis and treatment of cervical pregnancy in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1994; 61:966.
- Glezerman M, Press F, Carpmann M, *et al.* Culdocentesis is an obsolete diagnostic tool in suspected ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 1992; 252:5.
- Godin PA, Bassil S, Donnez J, *et al.* An ectopic pregnancy developing in a previous caesarian section scar. *Fertil Steril* 1997;67:398.
- Goswami D, Agrawal N, Arora V, *et al.* Twin tubal pregnancy: a large unruptured ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(11):182, 2015.
- Greene DN, Grenache DG, Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientist: Pathology consultation on human chorionic gonadotropin testing for pregnancy assessment. *Am J Clin Pathol* 2015;144(6):830.
- Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BW, *et al.* Randomized trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *Lancet* 1997;350:774.
- Hajenius PJ, Mol BWJ, Ankum WM, *et al.* Clearance curves of serum human chorionic gonadotropin for the diagnosis of persistent trophoblast. *Hum Reprod* 1995;10:683.
- Hammoud AO, Hammoud I, Bujold E, *et al.* The role of sonographic endometrial patterns and endometrial thickness in the differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1370.
- Hassan S, Arora R, Bhatia K, *et al.* Primary ovarian pregnancy: case report and review of literature. *BMJ Case* 2012;Rep Nov 21.
- Hill LM, Kislak S, Martin JG, *et al.* Transvaginal sonographic detection of the pseudogestational sac associated with ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990;75(6):986.
- Hirakawa M, Tajima T, Yoshimitsu K, *et al.* Uterine artery embolization along with the administration of methotrexate for cervical ectopic pregnancy: technical and clinical outcomes. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192 (6):1601.
- Hoffman BL, Corton MM. Surgeries for benign gynecologic conditions. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, *et al.* (eds.). *Williams Gynecology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
- Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, *et al.* Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 2011;365(14):1304.
- Huang Q, Zhang M, Zhai RY, *et al.* The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to diagnose cesarean scar pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;127(2):144.
- Hung TH, Jeng CJ, Yang YC, *et al.* Treatment of cervical pregnancy with methotrexate. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;53:243.
- Hyland A, Piazza KM, Hovey KM, *et al.* Associations of lifetime active and passive smoking with spontaneous abortion, stillbirth and tubal ectopic pregnancy: a cross-sectional analysis of historical data from the Women's Health Initiative. *Tob Control* 2015;24(4):328.
- Jansen RP, Elliott PM. Angular intrauterine pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58(2):167.
- Jeng CJ, Ko ML, Shen J, *et al.* Transvaginal ultrasound-guided treatment of cervical pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109:1076.
- Jermy K, Thomas J, Doo A, *et al.* The conservative management of interstitial pregnancy. *BJOG* 2004;111:1283.
- Jung SE, Byun JY, Lee JM, *et al.* Characteristic MR findings of cervical pregnancy. *J Magn Reson Imaging* 2001;13(6):918.
- Jurkovic D, Knez J, Appiah A, *et al.* Surgical treatment of Cesarean scar ectopic pregnancy: efficacy and safety of ultrasound-guided suction curettage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47(4):51.
- Kayatas S, Demirci O, Kumru P, *et al.* Predictive factors for failure of salpingostomy in ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2014;Res 40(2): 453.
- Kim MJ, Bae JY, Seong WJ, *et al.* Sonographic diagnosis of a viable abdominal pregnancy with planned delivery after fetal lung maturation. *J Clin Ultrasound* 2013;41(9):563.
- Kirk E, Condous G, Van Calster B, *et al.* A validation of the most commonly used protocol to predict the success of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2007;22(3):858.
- Kooi S, Kock HC. A review of the literature on nonsurgical treatment in tubal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;1992;Surv 47:739.
- Krag Moeller LB, Moeller C, Thomsen SG, *et al.* Success and spontaneous pregnancy rates following systemic methotrexate versus laparoscopic surgery for tubal pregnancies: a randomized trial. *Acta Obstet Gynecol* 2009;Scand 88(12):1331.
- Kung FT, Chang SY, Tsai YC, *et al.* Subsequent reproduction and obstetric outcome after methotrexate treatment of cervical pregnancy: a review of original literature and international collaborative follow-up. *Hum Reprod* 1997;12:591.
- Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1999;72:207.
- Li JB, Kong LZ, Fan L, *et al.* Transvaginal surgical management of cesarean scar pregnancy: analysis of 49 cases from one tertiary care center. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014a;182:102.
- Li Y, Yang Y, He QZ, *et al.* Frozen section of uterine curetting in excluding the possibility of ectopic pregnancy—a clinicopathologic study of 715 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014b;41(4):419.

- Liang C, Li X, Zhao B, *et al.* Demonstration of the route of embryo migration in retroperitoneal ectopic pregnancy using contrast-enhanced computed tomography. *J Obstet Gynaecol* 2014;Res 40(3):849.
- Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, *et al.* Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1354.
- Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, *et al.* Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1844.
- Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, *et al.* Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999a;341:1974.
- Lipscomb GH, Puckett KJ, Bran D, *et al.* Management of separation pain after single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999b;93:590.
- Lopez HB, Micheelsen U, Berendtsen H, *et al.* Ectopic pregnancy and its associated endometrial changes. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38(2):104.
- Lundorff P, Thorburn J, Hahlin M, *et al.* Laparoscopic surgery in ectopic pregnancy. A randomized trial *versus* laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;70(4-5):343.
- Maheux-Lacroix S, Li F, Bujold E, *et al.* Cesarean scar pregnancies: a systematic review of treatment options. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24(6):915, 2017.
- Marcellin L, Ménard S, Lamau MC, *et al.* Conservative management of an advanced abdominal pregnancy at 22 weeks. *AJP Rep* 2014;4(1):55.
- Martin JN Jr, McCaul JF IV. Emergent management of abdominal pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:438.
- Martin JN Jr, Sessums JK, Martin RW, *et al.* Abdominal pregnancy: current concepts of management. *Obstet Gynecol* 1988;71:549.
- Mavrelos D, Nicks H, Jamil A, *et al.* Efficacy and safety of a clinical protocol for expectant management of selected women diagnosed with a tubal ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(1):102.
- Melcer Y, Maymon R, Vaknin Z, *et al.* Primary ovarian ectopic pregnancy: still a medical challenge. *J Reprod Med* 2016;61(1-2):58.
- Melcer Y, Smorgick N, Vaknin Z, *et al.* Primary ovarian pregnancy: 43 year experience in a single institute and still a medical challenge. *Isr Med Assoc J* 2015;17(11):687.
- Memtsa M, Jamil A, Sebire N, *et al.* Rarity revisited: diagnosis and management of intramural ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(3):359.
- Menon S, Collins J, Barnhart KT, *et al.* Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril* 2007;87(3):481.
- Mittal SK, Singh N, Verma AK, *et al.* Fetal MRI in the pre-operative diagnosis and assessment of secondary abdominal pregnancy: a rare sequela of a previous caesarean section. *Diagn Interv Radiol* 2012;18(5): 496.
- Moawad NS, Mahajan ST, Moniz MH, *et al.* Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(1):15.
- Mol BWJ, Lijmer JG, Ankum WM, *et al.* The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1998;13:3220.
- Mol F, Strandell A, Jurkovic D, *et al.* The ESEP study: salpingostomy versus salpingectomy for tubal ectopic pregnancy; the impact on future fertility: a randomized controlled trial. *BMC Womens Health* 2008;8:11.
- Mol F, van Mello NM, Strandell A, *et al.* Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2014;383(9927):1483.
- Moschos E, Sreenarasimhaiah S, Twickler DM, *et al.* First-trimester diagnosis of cesarean scar ectopic pregnancy. *J Clin Ultrasound* 2008a;36(8): 504.
- Moschos E, Twickler DM. Endometrial thickness predicts intrauterine pregnancy in patients with pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008b;32(7):929.
- Murji A, Garbedian K, Thomas J, *et al.* Conservative management of cervical ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(11):1016.
- Murphy AA, Nager CW, Wujek JJ, *et al.* Operative laparoscopy versus laparotomy for the management of ectopic pregnancy: a prospective trial. *Fertil Steril* 1992;57(6):1180.
- Nadim B, Infante F, Lu C, *et al.* The morphological ultrasound types known as 'blob' and 'bagel' signs should be reclassified from probable to definite ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;February 13. Epub ahead of print].
- Nieuwkerk PT, Hajenius PJ, Ankum WM, *et al.* Systemic methotrexate therapy versus laparoscopic salpingostomy in patients with tubal pregnancy. Part I. Impact on patients' health-related quality of life. *Fertil Steril* 1998;70:511.
- Nowak-Markwitz E, Michalak M, Olejnik M, *et al.* Cutoff value of human chorionic gonadotropin in relation to the number of methotrexate cycles in the successful treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2009;92(4):1203.
- Nurmohamed L, Moretti ME, Schechter T, *et al.* Outcome following high dose methotrexate in pregnancies misdiagnosed as ectopic. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(6):533.e1.
- Nyberg DA, Hughes MP, Mack LA, *et al.* Extrauterine findings of ectopic pregnancy of transvaginal US: importance of echogenic fluid. *Radiology* 1991;178:823.
- Nyberg DA, Mack LA, Laing FC, *et al.* Distinguishing normal from abnormal gestational sac growth in early pregnancy. *J Ultrasound Med* 1987;6(1): 23.
- Osborn DA, Williams TR, Craig BM, *et al.* Cesarean scar pregnancy: sonographic and magnetic resonance imaging findings, complications, and treatment. *J Ultrasound Med* 2012;31(9):1449.
- Parker RA 3rd, Yano M, Tai AW, *et al.* MR imaging findings of ectopic pregnancy: a pictorial review. *Radiographics* 2012;32(5):1445.
- Perkins KM, Boulet SL, Kissin DM, *et al.* Risk of ectopic pregnancy associated with assisted reproductive technology in the United States, 2001–2011. *Obstet Gynecol* 2015;125(1):7.
- Perkins SL, Al-Ramahi M, Claman P, *et al.* Comparison of serum progesterone as an indicator of pregnancy nonviability in spontaneously pregnant emergency room and infertility clinic patient populations. *Fertil Steril* 2000;73:499.
- Pisarska MD, Carson SA, Buster JE, *et al.* Ectopic pregnancy. *Lancet* 351:1115, 1998.
- Pouly JL, Mahnes H, Mage G, *et al.* Conservative laparoscopic treatment of 321 ectopic pregnancies. *Fertil Steril* 1986;46: 1093.
- Rabischong B, Larraín D, Pouly JL, *et al.* Predicting success of laparoscopic salpingostomy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;116(3):701.
- Rahman MS, Al-Suleiman SA, Rahman J, *et al.* Advanced abdominal pregnancy—observations in 10 cases. *Obstet Gynecol* 1982;59:366.
- Reece EA, Petrie RH, Sirmans MF, *et al.* Combined intrauterine and extra uterine gestations: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146(3):32.
- Ries A, Singson P, Bidus M, *et al.* Use of the endometrial Pipelle in the diagnosis of early abnormal gestations. *Fertil Steril* 2000;74(3):593.
- Roberts RV, Dickinson JE, Leung Y, *et al.* Advanced abdominal pregnancy: still an occurrence in modern medicine. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45(6):518.
- Rodgers JD, Heegaard WG, Plummer D, *et al.* Emergency department right upper quadrant ultrasound is associated with a reduced time to diagnosis and treatment of ruptured ectopic pregnancies. *Acad Emerg Med* 2001;8(4):331.
- Rose JS. Ultrasound in abdominal trauma. *Emerg Med Clin North Am* 2004;22(3):581.
- Rotas MA, Haberman S, Levkur M, *et al.* Cesarean scar ectopic pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006;107:1373.
- Rudra S, Gupta S, Taneja BK, *et al.* Full term broad ligament pregnancy through a Cesarean scar. *Obstet Gynecol Sci* 2013;56(6):404.
- Sagiv R, Debby A, Sadan O, *et al.* Laparoscopic surgery for extrauterine pregnancy in hemodynamically unstable patients. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8(4):529.
- Scutiero G, Di Gioia P, Spada A, *et al.* Primary ovarian pregnancy and its management. *JSLs* 2012;16(3):492.
- Seeber BE, Sammel MD, Guo W, *et al.* Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2006;86(2):454.
- Seifer DB. Persistent ectopic pregnancy: an argument for heightened vigilance and patient compliance. *Fertil Steril* 1997;68:402.
- Seifer DB, Gutmann JN, Grant WD, *et al.* Comparison of persistent ectopic pregnancy after laparoscopic salpingostomy versus salpingectomy at laparotomy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81(3):378.
- Shaunik A, Kulp J, Appleby DH, *et al.* Utility of dilation and curettage in the diagnosis of pregnancy of unknown location. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(2):130.e131.
- Sherer DM, Gorelick C, Dalloul M, *et al.* Three-dimensional sonographic findings of a cervical pregnancy. *J Ultrasound Med* 2008;27(1):155.
- Silva C, Sammel MD, Zhou L, *et al.* Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:605.
- Song MJ, Moon MH, Kim JA, *et al.* Serial transvaginal sonographic findings of cervical ectopic pregnancy treated with high-dose methotrexate. *J Ultrasound Med* 2009;28:55.
- Sowter MC, Farquhar CM, Petrie KJ, *et al.* A randomized trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured tubal pregnancy. *BJOG* 2001;108(2):192.

- Spandorfer SD, Sawin SW, Benjamin I, *et al.* Postoperative day 1 serum human chorionic gonadotropin level as a predictor of persistent ectopic pregnancy after conservative surgical management. *Fertil Steril* 1997; 68:430.
- Spiegelberg O. Zur Casuistic der Ovarial schwangerschaft. *Arch Gynaecol* 1878;13:73.
- Stevens CA. Malformations and deformations in abdominal pregnancy. *Am J Med Genet* 1993;47:1189.
- Stika CS. Methotrexate: the pharmacology behind medical treatment for ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(2):433.
- Stovall TG, Ling FW, Carson SA, *et al.* Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1992; 57:456.
- Stovall TG, Ling FW, Cope BJ, *et al.* Preventing ruptured ectopic pregnancy with a single serum progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1425.
- Stovall TG, Ling FW, Gray LA, *et al.* Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases. *Obstet Gynecol* 1991; 77(5): 749.
- Stulberg DB, Cain LR, Dahlquist I, *et al.* Ectopic pregnancy rates and racial disparities in the Medicaid population, 2004-2008. *Fertil Steril* 2014; 102(6):1671.
- Svirsky R, Rozovski U, Vaknin Z, *et al.* The safety of conception occurring shortly after methotrexate treatment of an ectopic pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009;27(1):85.
- Tanaka Y, Mimura K, Kanagawa T, *et al.* Three-dimensional sonography in the differential diagnosis of interstitial, angular, and intrauterine pregnancies in a septate uterus. *J Ultrasound Med* 2014;33(11):2031.
- Thompson M, Kho K. Minimally invasive surgery. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, *et al.* (eds.). *Williams Gynecology*, 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
- Timor-Tritsch IE, Cali G, Monteagudo A, *et al.* Foley balloon catheter to prevent or manage bleeding during treatment for cervical and cesarean scar pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015a;46(1):118.
- Timor-Tritsch IE, Khatib N, Monteagudo A, *et al.* Cesarean scar pregnancies: experience of 60 cases. *J Ultrasound Med* 2015b;34(4):601.
- Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, *et al.* Cesarean scar pregnancy and early placenta accreta share common histology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014a;43(4):383.
- Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, *et al.* Cesarean scar pregnancy is a precursor of morbidly adherent placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014b; 44(3):346.
- Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, *et al.* Easy sonographic differential diagnosis between intrauterine pregnancy and cesarean delivery scar pregnancy in the early first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(2): 225.e1.
- Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Matera C, *et al.* Sonographic evolution of cornual pregnancies treated without surgery. *Obstet Gynecol* 1992;79(6): 1044.
- Tsakos E, Tsagias N, Dafopoulos K, *et al.* Suggested method for the management of heterotopic cervical pregnancy leading to term delivery of the intrauterine pregnancy: case report and literature review. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22(5):896.
- Tulandi T, A1-Jaroudi D. Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons. *Obstet Gynecol* 2004;103:47.
- Tulandi T, Guralnick M. Treatment of tubal ectopic pregnancy by salpingotomy with or without tubal suturing and salpingectomy. *Fertil Steril* 1991;55:53.
- Uğur M, Turan C, Vicdan K, *et al.* Chronic ectopic pregnancy: a clinical analysis of 62 cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1996;36(2):186.
- Ushakov FB, Elchalal U, Aceman PJ, *et al.* Cervical pregnancy: past and future. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:45.
- Uyar I, Yucel OU, Gezer C, *et al.* Effect of single-dose methotrexate on ovarian reserve in women with ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2013; 100(5):1310.
- Valenzano M, Nicoletti L, Odicino F, *et al.* Five-year follow-up of placental involution after abdominal pregnancy. *J Clin Ultrasound* 2003;31(1):39.
- van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, *et al.* Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Hum Reprod* 2013;28(1):60.
- Verhaegen J, Gallos ID, van Mello NM, *et al.* Accuracy of single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2012;345:e6077.
- Verma U, English D, Brookfield K, *et al.* Conservative management of non-tubal ectopic pregnancies. *Fertil Steril* 2011;96(6):1391.
- Verma U, Goharkhay N. Conservative management of cervical ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2009;91(3):671.
- Vermesh M, Graczykowski JW, Sauer MV, *et al.* Reevaluation of the role of culdocentesis in the management of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:411.
- Vermesh M, Silva PD, Rosen GF, *et al.* Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy: a prospective, randomized clinical trial of laparoscopy versus laparotomy. *Obstet Gynecol* 1989;73(3 Pt 1):400.
- Vermesh M, Silva PD, Sauer MV, *et al.* Persistent tubal ectopic gestation: patterns of circulating beta-human chorionic gonadotropin and progesterone and management options. *Fertil Steril* 1988;50:584.
- Wang G, Liu X, Bi F, *et al.* Evaluation of the efficacy of laparoscopic resection for the management of exogenous cesarean scar pregnancy. *Fertil Steril* 2014;101(5):1501.
- Wang Q, Peng HL, He L, *et al.* Reproductive outcomes after previous cesarean scar pregnancy: Follow up of 189 women. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015;54(5):551.
- Wang Y, Xu B, Dai S, *et al.* An efficient conservative treatment modality for cervical pregnancy: angiographic uterine artery embolization followed by immediate curettage. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(1):31.e1.
- Watrowski R, Lange A, Möckel J, *et al.* Primary omental pregnancy with secondary implantation into posterior cul-de-sac: laparoscopic treatment using hemostatic matrix. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22(3):501.
- Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, *et al.* Pelvic inflammatory disease and fertility: a cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis* 1992;19(4):185.
- Worley KC, Hnat MD, Cunningham FG, *et al.* Advanced extrauterine pregnancy:diagnostic and therapeutic challenges. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:297.e1.
- Wu PJ, Han CM, Wang CJ, *et al.* Early detection and minimally invasive management of intramural pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol* 2013; 20(1):123.
- Xiaolin Z, Ling L, Chengxin Y, *et al.* Transcatheter intra-arterial methotrexate infusion combined with selective uterine artery embolization as a treatment option for cervical pregnancy. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21(6):836.
- Yang Q, Piao S, Wang G, *et al.* Hysteroscopic surgery of ectopic pregnancy in the cesarean section scar. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16(4):432.
- Zakaria MA, Abdallah ME, Shavell VI, *et al.* Conservative management of cervical ectopic pregnancy: utility of uterine artery embolization. *Fertil Steril* 2011;95(3):872.
- Zeck W, Kelters I, Winter R, *et al.* Lessons learned from four advanced abdominal pregnancies at an East African Health Center. *J Perinat Med* 2007;35(4):278.
- Zee J, Sammel MD, Chung K, *et al.* Ectopic pregnancy prediction in women with a pregnancy of unknown location: data beyond 48 h are necessary. *Hum Reprod* 2014;29(3):441.
- Zhang B, Jiang ZB, Huang MS, *et al.* Uterine artery embolization combined with methotrexate in the treatment of cesarean scar pregnancy: results of a case series and review of the literature. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23(12):1582.
- Zhu Q, Li C, Zhao WH, *et al.* Risk factors and clinical features of ovarian pregnancy: a case-control study. *BMJ Open* 2014;4(12):e006447.
- Zhuang Y, Huang L. Uterine artery embolization compared with methotrexate for the management of pregnancy implanted within a cesarean scar. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(2):152.e1.
- Zuo X, Shen A, Chen M, *et al.* Successful management of unruptured interstitial pregnancy in 17 consecutive cases by using laparoscopic surgery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52(4):387.

CAPÍTULO 20

Enfermedad trofoblástica gestacional

MOLA HIDATIDIFORME 388

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL 393

EMBARAZO POSTERIOR 396

Las extremidades terminales de las vellosidades coriónicas se convierten en vesículas transparentes con contenido claro y viscoso. Éstas varían en tamaño, desde cuerpos diminutos de unos pocos milímetros de diámetro hasta estructuras quísticas del tamaño de avellanas, y cuelgan en racimos de los tallos vellosos, a los que están conectados por finos pedículos, que dan a la superficie externa del corion una apariencia como uva.

—J. Whitridge Williams (1903)

La enfermedad trofoblástica gestacional (GTD, *gestational trophoblastic disease*) es el término utilizado para abarcar un grupo de tumores tipificados por la proliferación anormal del trofoblasto. El trofoblasto produce gonadotropina coriónica humana (hCG *human chorionic gonadotropin*), por lo que la medición de esta hormona peptídica en el suero es esencial para el diagnóstico, manejo y vigilancia de la GTD. La GTD histológicamente se divide en *molos hidatidiformes*, que se caracterizan por la presencia de vellosidades, y en neoplasias malignas trofoblásticas no molares, que carecen de vellosidades.

Las molos hidatidiformes son placentas inmaduras excesivamente edematosas (Benirschke, 2012). Estos incluyen la *mola hidatidiforme completa benigna*, la *mola hidatidiforme parcial* y la *mola invasiva maligna*. La mola invasiva se considera maligna debido a su marcada penetración y destrucción del miometrio y a su capacidad de metastatizar.

Las neoplasias trofoblásticas no molares incluyen coriocarcinoma, tumor trofoblástico del sitio placentario y tumor trofoblástico epitelioide. Estos tres se diferencian por el tipo de trofoblasto que contienen.

Las formas malignas de la enfermedad trofoblástica gestacional se denominan neoplasia trofoblástica gestacional (GTN, *gestational trophoblastic neoplasia*). Éstas incluyen la mola invasiva, el coriocarcinoma, el tumor trofoblástico del sitio placentario y el tumor trofoblástico epitelioide. Otros términos aplicados a la GTN son *enfermedad trofoblástica gestacional maligna* y *enfermedad trofoblástica gestacional persistente*. Estas neoplasias malignas se desarrollan semanas o años después de cualquier tipo de embarazo, pero con frecuencia siguen una mola hidatidiforme.

Cada uno de los tipos de malignidad de GTN es histológicamente distinto y varía en su propensión a invadir y hacer metástasis. Sin embargo, la confirmación histológica no suele estar disponible. En cambio, la medición de los niveles séricos de gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) combinada con los hallazgos clínicos —en lugar de una muestra histológica— se utiliza para diagnosticar y tratar esta enfermedad maligna. En consecuencia, la GTN a menudo se identifica y trata efectivamente como un grupo.

En el pasado, estos tumores metastásicos tenían una tasa de mortalidad prohibitivamente alta. Sin embargo, con la quimioterapia, la mayoría de los tumores en la actualidad son altamente curables. La GTN en etapa temprana generalmente se cura con quimioterapia de agente único, mientras que la enfermedad en etapa posterior por lo regular responde a la quimioterapia de combinación (Ngan, 2015).

MOLA HIDATIDIFORME

Los hallazgos histológicos clásicos del embarazo molar incluyen la proliferación de trofoblastos y vellosidades con edema estromal (figura 20-1). El grado de cambios histológicos, las diferen-

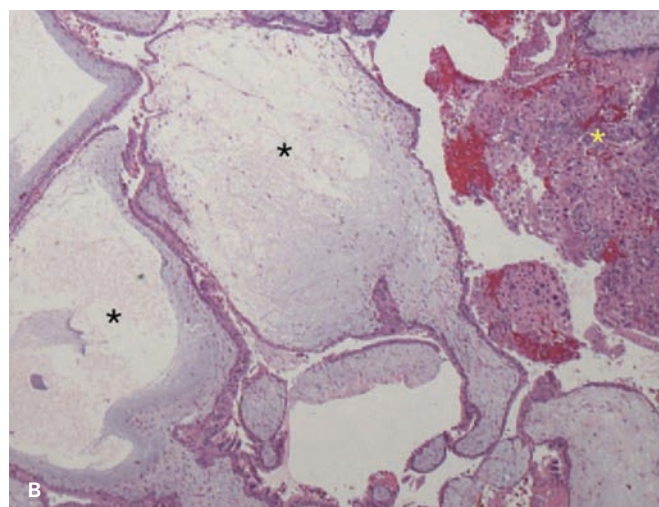
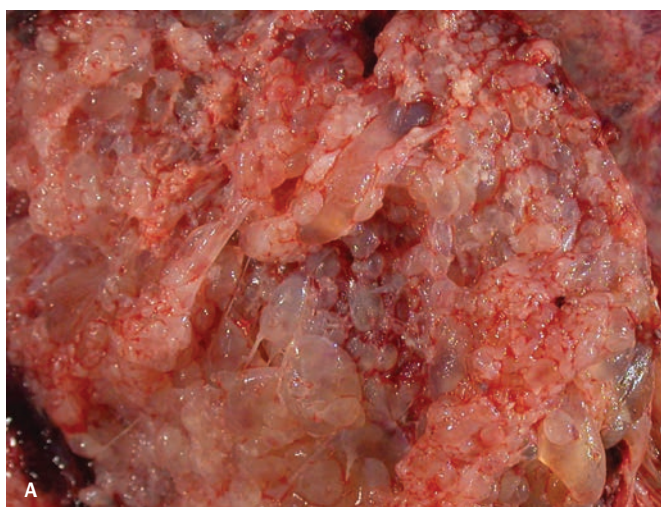


FIGURA 20-1 Mola hidatidiforme completa. **A.** Espécimen grueso con vesículas características de tamaño variable. (Usado con permiso del Dr. Brian Levenson.) **B.** La fotomicrografía de bajo aumento muestra edema generalizado y formación de cisternas (*asteriscos negros*) dentro de las vellosidades avasculares. La hiperplasia trofoblástica de riesgo está marcada por un asterisco amarillo a la derecha. (Usado con permiso de la Dra. Erika Fong.)

cias cariotípicas y la ausencia o presencia de elementos embrionarios se utilizan para clasificarlos como *molos completas* o *parciales*. Estas dos también varían en sus riesgos asociados para desarrollar comorbilidades médicas y GTN posterior a la evacuación. De las dos, la GTN sigue con mayor frecuencia a la mola hidatidiforme completa.

Una mola completa tiene vellosidades coriónicas anormales que aparecen como una masa de vesículas claras. Éstas varían en tamaño y, a menudo, cuelgan en grupos de pedículos finos. En contraste, un embarazo molar parcial tiene cambios hidatidiformes focales y menos avanzados y contiene algo de tejido fetal. Ambas formas de molas por lo general llenan la cavidad uterina, pero rara vez pueden ser tubáricas u otras formas de embarazo ectópico (Hassadia, 2012; Sebire, 2005).

■ Epidemiología y factores de riesgo

Se observa una predisposición étnica con la mola hidatidiforme que ha aumentado la prevalencia en los asiáticos, hispanos e indios americanos (Drake, 2006; Lee, 2011; Smith, 2006). La incidencia en Estados Unidos y Europa ha sido relativamente constante en uno a dos por 1 000 embarazos (Eysbouts, 2016; Lee, 2011).

Los factores de riesgo más fuertes son la edad y una mola hidatidiforme previa. Las mujeres en ambos extremos de la edad reproductiva son las más vulnerables. Específicamente, las adolescentes y las mujeres de 36 a 40 años tienen un riesgo doble, pero en las mayores de 40 el riesgo es casi diez veces (Altman, 2008; Sebire, 2002a). Con una mola completa anterior, el riesgo de otra mola es del 0.9%, y con una mola parcial anterior, la tasa es del 0.3%. Después de dos molas completas anteriores, aproximadamente 20% de las mujeres tiene una tercera mola (Eagles, 2015).

■ Patogénesis

Los embarazos molares por lo regular surgen de fertilizaciones cromosómicas anormales **figura 20-2**. Las molas completas a menudo tienen una composición cromosómica diploide (**cuadro 20-1**). Estos usualmente son 46,XX y resultan de la *androgénesis*, lo que significa que ambos conjuntos de cromosomas son de origen paterno. Los

cromosomas del óvulo están ausentes o inactivados. El óvulo es fertilizado por un espermatozoide haploide, que luego duplica sus propios cromosomas después de la meiosis. Con menos frecuencia,

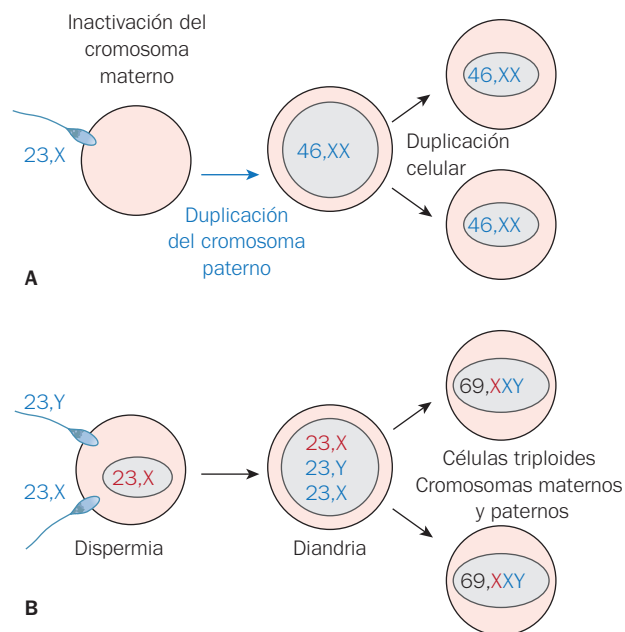


FIGURA 20-2 Patogenia típica de las molas completas y parciales. **A.** Se puede formar una mola completa 46,XX si un espermatozoide haploide que lleva 23,X penetra en un óvulo haploide que contiene 23,X, cuyos genes han sido “inactivados”. Los cromosomas paternos se duplican para crear un complemento diploide 46,XX únicamente de origen paterno. **B.** Se puede formar una mola parcial si dos espermatozoides —ya sea portadores de 23,X o de 23,Y— fertilizan (dispermia) un huevo haploide que contiene 23,X, cuyos genes no han sido inactivados. El huevo fertilizado resultante es triploide con dos juegos de cromosomas donados por el padre. Esta contribución paterna se denomina diandria.

CUADRO 20-1 Características de las molas hidatidiformes parciales y completas

Característica	Mola parcial	Mola completa
Cariotipo^a	69,XXX o 69,XXY	46,XX
Presentación clínica		
Diagnóstico preliminar	Aborto completo	Gestación molar
Tamaño uterino	Pequeño para las fechas	Grande para las fechas
Quistes de teca-luteínica	Raro	25-30% de los casos
Niveles iniciales de hCG	<100 000 mIU/mL	>100 000 mIU/mL
Complicaciones médicas ^b	Raro 1-5% de los casos	Poco común
Tasa de GTN subsecuente		15-20% de los casos
Patología		
Embrión-feto	A menudo presente	Ausente
Amnios, eritrocitos fetales	A menudo presente	Ausente
Edema veloso	Focal	Extendido
Proliferación trofoblástica	Focal, leve a moderada	Ligero a intenso
Atipia del trofoblasto	Ligero	Positivo
Inmunotinción p57 ^{KIP2}	Positivo	Negativo

^a Cariotipos típicos.^b Estos incluyen anemia, hipertiroidismo, hiperémesis gravídica, preeclampsia e infección. GTN, neoplasia trofoblástica gestacional; hCG, gonadotropina coriónica humana.

el patrón cromosómico puede ser 46,XY o 46,XX y debido a la fertilización por dos espermatozoides, es decir, dispermia o fertilización dispérmica (Lawler, 1991; Lipata, 2010).

Las molas parciales suelen tener un cariotipo triploide —69,XXX, 69,XXY— o, mucho menos comúnmente, 69,XXY. Cada uno de estos está compuesto por dos conjuntos haploides paternos de cromosomas contribuidos por dispermia y un conjunto haploide materno (véase figura 20-2B). Con menos frecuencia, un huevo haploide similar puede ser fertilizado por un espermatozoide diploide 46,XY no reducido. Estos cigotos triploides dan lugar a cierto desarrollo embrionario, sin embargo, en última instancia, es una condición fetal letal (Joergensen, 2014; Lakovschek, 2011). Los fetos que alcanzan edades avanzadas tienen una grave restricción de crecimiento, múltiples anomalías congénitas o ambas.

Embarazo gemelar

En raras ocasiones, en algunos embarazos gemelares, un feto cromosómicamente normal está emparejado con un embarazo molar diploide completo. Es importante destacar que estos casos deben distinguirse de un solo embarazo molar parcial con su feto anormal asociado. La amniocentesis y la cariotipificación fetal ayudan a la confirmación.

Varios problemas de embarazo únicos complican estos embarazos gemelares, y muchas mujeres pueden optar por interrumpir la gestación, si se diagnostican temprano. En aquellas que continúan con el embarazo, la supervivencia del feto normal varía y depende de la comorbilidad asociada del componente molar. Las más preocupantes son la preeclampsia o la hemorragia, que con frecuencia requieren parto pretérmino. Wee y Jauniaux (2005) revisaron los resultados en 174 mujeres, de las cuales 82 eligieron la terminación. De los 92 embarazos restantes 42% abortó o tuvo una muerte perinatal; alrededor del 60 tuvo un parto pretérmino, y sólo 40% parió a término.

Otra preocupación para quienes continúan con su embarazo es el riesgo de desarrollar GTN posterior. Sin embargo, la mayoría de los datos no indican una diferencia significativa entre las mujeres

que continúan o terminan su embarazo (Massardier, 2009; Sebire, 2002b). La vigilancia posterior al parto se lleva a cabo como en cualquier embarazo molar (p. 393).

Hallazgos clínicos

La presencia de mujeres con un embarazo molar ha cambiado de manera notable en las últimas décadas porque la atención prenatal es cada vez más temprana y la ecografía es prácticamente universal. Por lo general, 1 a 2 meses de amenorrea preceden al diagnóstico. Por ejemplo, en 194 pacientes con una mola completa, la evacuación se completó a una edad gestacional media de 9 semanas y a las 12 para 172 pacientes con una mola parcial (Sun, 2015b). Como resultado, la mayoría de los embarazos molares se detecta antes de que surjan complicaciones (Kerkmeijer, 2009; Mangili, 2008).

A medida que avanza la gestación, los síntomas tienden a ser más pronunciados con las molas completas en comparación con las parciales (Niemann, 2007). Los embarazos molares no tratados casi siempre causan sangrado uterino que varía de manchado a hemorragia profusa. El sangrado puede presagiar un aborto molar espontáneo, pero más a menudo sigue un curso intermitente durante semanas o meses. En las molas más avanzadas con hemorragia uterina oculta considerable, se desarrolla una anemia moderada por deficiencia de hierro. Las náuseas y los vómitos pueden ser significativos. De los hallazgos físicos, muchas pacientes tienen un crecimiento uterino que es más rápido de lo esperado, y el útero agrandado es comparativamente más suave. El movimiento del corazón fetal está ausente con las molas completas. Los ovarios pueden ser más llenos y quísticos a partir de múltiples quistes teca-luteínicos (figura 20-3). Estos son más comunes con una mola completa y es probable que se deban a una sobreestimulación ovárica por niveles excesivos de hCG. Debido a que los quistes de la luteína regresan después de la evacuación del embarazo, se prefiere el manejo expectante. En ocasiones, un quiste más grande puede sufrir torsión, infarto y hemorragia. Sin embargo, la ooforectomía

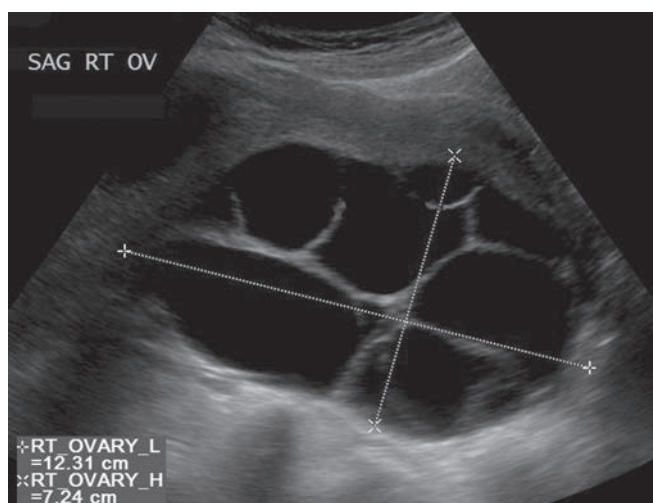


FIGURA 20-3 Imagen ecográfica de un ovario con quistes te-luteínicos en una paciente con una mola hidatidiforme.

no se realiza a menos que el infarto extenso persista después de deshacer la torcedura del quiste.

Los efectos similares a la tirotrópina de la hCG hacen que los niveles de tiroxina libre en suero (FT_4 , *free thyroxine*) sean elevados y que los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) disminuyan. A pesar de esto, la tirototoxicosis clínicamente aparente es inusual y, según la experiencia de los autores, puede ser imitada por el sangrado y la sepsis de productos infectados. Además, los niveles de T_4 libre en suero se normalizan con rapidez después de la evacuación uterina. A pesar de esto, se han reportado casos de presunta “tormenta tiroidea” (Kofinas, 2015).

La preeclampsia grave y la eclampsia son relativamente comunes en los embarazos molares avanzados. Sin embargo, hoy en día se ven raramente, debido a un diagnóstico y evacuación tempranos. Una excepción es el caso de un feto normal que coexiste con una mola completa, como ya se ha descrito. En las gestaciones gemela-

res continuas, la preeclampsia grave exige con frecuencia el parto prematuro.

■ Diagnóstico

Mediciones de β -hCG en suero

La mayoría de las pacientes en un inicio tienen sangrado irregular lo cual indica que deben realizarse pruebas de embarazo y ecografía. Algunas mujeres pueden presentarse con entrada espontánea de tejido molar.

Con un embarazo molar completo, los niveles séricos de β -hCG suelen estar por encima de los niveles esperados para la edad gestacional. Con las molas más avanzadas, los valores en millones no son inusuales. Es importante destacar que estos valores altos pueden llevar a resultados erróneos falsos negativos de la prueba de embarazo en orina. Denominado “efecto gancho”, los niveles excesivos de hormona β -hCG sobresaturan el anticuerpo dirigido al ensayo y crean una lectura falsamente baja (Cormano, 2016). En estos casos, las determinaciones de β -hCG en suero con o sin dilución de la muestra aclararán el enigma. Con una mola parcial, los niveles de β -hCG también pueden estar significativamente elevados, pero más comúnmente las concentraciones caen en los rangos esperados para la edad gestacional.

Ecografía

Aunque este es el pilar del diagnóstico de la enfermedad trofoblástica, no todos los casos se confirman en un inicio. Desde el punto de vista ecográfico, una mola completa aparece como una masa uterina ecogénica con numerosos espacios quísticos anecoicos pero sin feto o saco amniótico. La apariencia a menudo se describe como una “tormenta de nieve” (figura 20-4). Una mola parcial tiene características que incluyen una placenta multiquística engrosada junto con un feto o al menos un tejido fetal. Sin embargo, en el embarazo temprano, estas características ecográficas se observan en menos de la mitad de las molas hidatidiformes. En la serie más grande de más de 1 000 pacientes con embarazo molar, la sensibilidad y especificidad reportadas de la ecografía fueron 44 y 74%, respectivamente (Fowler, 2006). Los imitadores más comunes son el aborto completo o incompleto. En ocasiones, el embarazo molar puede confundirse con un embarazo multifetal o un leiomioma uterino con degeneración quística.

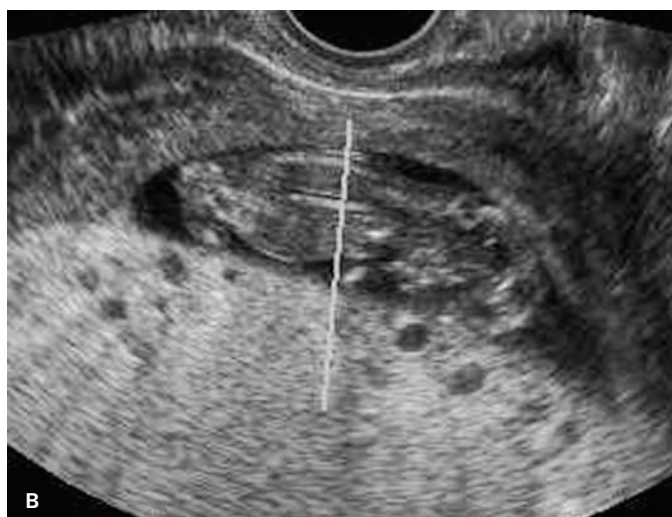
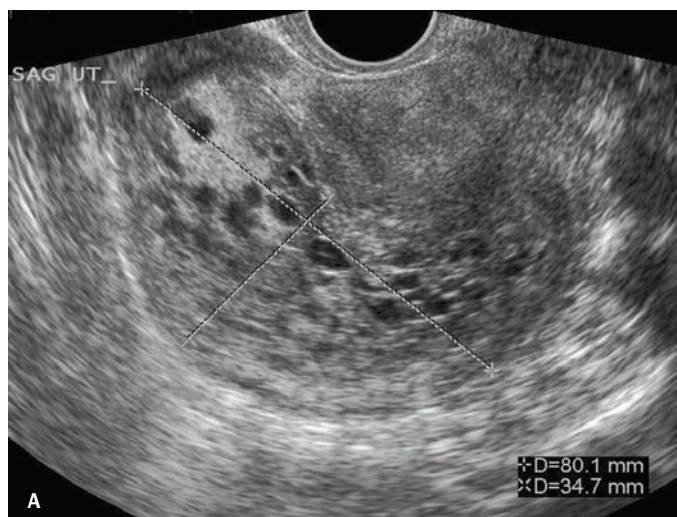


FIGURA 20-4 Ecografías de molas hidatidiformes. **A.** Vista sagital de un útero con una mola hidatidiforme completa. La apariencia característica de “tormenta de nieve” se debe a una masa uterina ecogénica, marcada por calibradores, que tiene numerosos espacios quísticos anecoicos. Cabe destacar que faltan un feto y un saco amniótico. **B.** En esta imagen de una mola hidatidiforme parcial, el feto se ve por encima de una placenta multiquística. (Usado con permiso de la Dra. Elysia Moschos.)

Patología

La vigilancia de la neoplasia subsiguiente después del embarazo molar es crucial. Por tanto, las molas deben distinguirse de otros tipos de fracaso del embarazo que tienen degeneración placentaria hidrópica, que puede imitar cambios vellosos molares. Algunas características histológicas distintivas se muestran en el cuadro 20-1.

En embarazos antes de las 10 semanas, los cambios molares clásicos pueden no ser evidentes porque las vellosidades no están agrandadas y el estroma molar aún no puede ser edematoso y avascular. La evaluación histopatológica se consigue mejorar mediante tinción inmunohistoquímica para la expresión de p57 y mediante genotipificación molecular (Banet, 2014). El p57^{KIP2} es una proteína nuclear cuyo gen se imprime paternal y se expresa maternalmente. Esto significa que el producto genético se produce sólo en tejidos que contienen un alelo materno. Debido a que las molas completas sólo contienen genes paternos, la proteína p57^{KIP2} está ausente en las molas completas y los tejidos no reconocen esta tinción (Merchant, 2005). En contraste, esta proteína nuclear se expresa fuertemente en placentas normales, en pérdidas espontáneas de embarazo con degeneración hidrópica y en molas hidatidiformes parciales (Castrillon, 2001). Por consiguiente, la inmunotinción para p57^{KIP2} resulta un medio eficaz para aislar la mola completa de la lista de diagnóstico. Para la distinción de una mola parcial de un aborto hidrópico no molar, de los cuales ambos expresan p57, se puede usar el genotipado molecular. La genotipificación molecular determina la fuente parental de alelos. De este modo, puede distinguir entre un genoma diándrico diploide (mola completa), un genoma diándrico monogénico triploide (mola parcial), o diploidía biparental (aborto no molar).

Manejo

Las muertes maternas por embarazos molares son raras debido al diagnóstico temprano, la evacuación oportuna y la vigilancia posterior a la evacuación para GTN. La evaluación preoperatoria intenta identificar posibles complicaciones conocidas, como la pre-eclampsia, el hipertiroidismo, la anemia, el agotamiento de electrolitos por hiperémesis y enfermedad metastásica (**cuadro 20-2**) (Lurain, 2010). La mayoría recomienda la radiografía de tórax, mientras que la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y la resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*) no se realizan de manera rutinaria a menos que una radiografía de tórax muestre lesiones pulmonares o que se sospeche de otra enfermedad extrauterina.

Terminación del embarazo molar

Independientemente del tamaño uterino, el tratamiento preferido suele ser la evacuación molar a través del legrado por succión. Se recomienda la dilatación cervical preoperatoria con un dilatador osmótico si el cuello uterino está mínimamente dilatado. El sangrado intraoperatorio puede ser mayor con el embarazo molar que con un útero de tamaño similar que contiene productos no molares. Por tanto, con las molas grandes, la anestesia adecuada, el acceso por vía intravenosa suficiente y el apoyo de los bancos de sangre son imperativos. El cuello uterino se dilata de manera mecánica para permitir preferiblemente la inserción de una cánula de succión más grande. Dependiendo del tamaño uterino, es típico un diámetro de 10 a 14 mm. A medida que se inicia la evacuación, se infunde oxitocina para limitar el sangrado. La ecografía intraoperatoria a menudo se recomienda para ayudar a asegurar el

CUADRO 20-2 Algunas consideraciones para el manejo de la mola hidatidiforme

Preoperatorio

Laboratorio

Hemograma; niveles séricos de β -hCG, creatinina, electrolito y aminotransferasa hepática

TSH, niveles de T_4 libres.

Tipo y Rh; grupo y pantalla o prueba cruzada

Radiografía de tórax

Considerar dilatadores higróscopicos

Intraoperatorio

Catéter(es) intravenoso(s) de gran calibre

Anestesia regional o general

Oxitocina (Pitocin): 20 unidades en 1000 mL de lactato de Ringer para infusión continua

Se pueden agregar uno o más agentes uterotónicos según sea necesario:

Metilergonovina (Metergine): 0.2 mg = 1 mL = 1 ampolla IM cada 2 h

Trometamina de carboprost (PGF_{2 α}) (Hemabate): 250 μ g = 1 mL = 1 ampolla IM cada 15-90 min

Misoprostol (PGE₁) (Cytotec): comprimidos de 200 μ g para administración rectal, 800 a 1000 μ g una dosis

Cánula de Karman: tamaño 10 o 14 mm

Considere la posibilidad de máquina de ecografía

Posevacuación

Anti-D inmunoglobulina (Rhogam) si Rh D-negativo

Iniciar anticoncepción efectiva^a.

Revisar informe de patología

Niveles de hCG en suero: dentro de las 48 horas posteriores a la evacuación, semanalmente hasta que no se detecten, luego mensualmente durante 6 meses

^a Los dispositivos intrauterinos no son adecuados durante la vigilancia.

hCG: gonadotropina coriónica humana; IM (*intramuscular*): intramuscular; PG (*prostaglandin*): prostaglandina; T_4 (*thyroxine*): tiroxina; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

vaciamiento completo de la cavidad uterina. Cuando el miometrio se ha contraído, se realiza un curetaje completo pero suave con una cureta de Sims de asa grande afilada. Si el sangrado continúa a pesar de la evacuación uterina y la infusión de oxitocina, se administran otros agentes uterotónicos (consúltese el cuadro 20-2). En casos raros, puede ser necesaria la embolización arterial pélvica o la histerectomía (Tse, 2007). La hemorragia profusa y los métodos quirúrgicos que pueden ser útiles para su manejo se tratan en el capítulo 41 (p. 755).

Un cierto volumen de trofoblasto es deportado hacia el sistema venoso pélvico durante la evacuación molar (Hankins, 1987). Con molas grandes, la cantidad de tejido puede ser suficiente para producir insuficiencia respiratoria clínicamente aparente, edema pulmonar o incluso embolia. En experiencias anteriores con molas sustanciales, éstas y sus manifestaciones radiográficas del tórax, desaparecen con rapidez sin tratamiento específico. Sin embargo, se han descrito muertes (Delmis, 2000). Debido a la deportación, existe la preocupación de que el tejido trofoblástico prospere dentro del parénquima pulmonar para causar una enfermedad persistente o incluso una enfermedad maligna. Afortunadamente, ninguna evidencia sugiere que este sea un problema importante.

Después del legrado, se administra inmunoglobulina anti-D (Rhogam) a pacientes Rh D negativas porque los tejidos fetales con una mola parcial pueden incluir glóbulos rojos con antígeno D (capítulo 15, p. 305). Aquellos con sospecha de mola completa se tratan de manera similar porque un diagnóstico definitivo de mola completa *versus* parcial puede no confirmarse hasta la evaluación histológica de los productos evacuados.

Tras la evacuación, el pronóstico a largo plazo para las mujeres con una mola hidatidiforme no mejora con la quimioterapia profiláctica. Además, la toxicidad de la quimioterapia, incluida la muerte, puede ser significativa y, por tanto, no se recomienda de forma rutinaria (Gueye, 2014; Wang, 2017).

Algunos métodos distintos al curetaje por succión pueden considerarse para casos seleccionados. La histerectomía con preservación ovárica puede ser preferible para las pacientes con molas completas que han terminado de tener hijos. De aquellas entre 40 a 49 años, 30 a 50% desarrollará posteriormente la GTN, y la histerectomía reduce de manera notable esta probabilidad (Bandy, 1984; Elias, 2010, 2012). Los quistes tecaluteínicos observados en el momento de la histerectomía no requieren remoción y regresan de manera espontánea después de la terminación molar. La inducción del parto o la histerotomía rara vez se utilizan para la evacuación molar en Estados Unidos. Es probable que ambas aumenten la pérdida de sangre y, en teoría, puede aumentar la incidencia de la enfermedad trofoblástica persistente (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016; Tidy, 2000).

Vigilancia posevacuación

La estrecha vigilancia bioquímica de la neoplasia gestacional persistente sigue a cada evacuación de una mola hidatidiforme. Este control se realiza mediante la medición en serie de β -hCG en suero para detectar la proliferación trofoblástica persistente o renovada. Como una glucoproteína, la hCG muestra heterogeneidad estructural y existe en diferentes isoformas. Por tanto, para la vigilancia, se debe utilizar un ensayo de hCG que pueda detectar todas las formas de hCG (Harvey, 2010; Ngan, 2015). Estos son diferentes de los utilizados para las pruebas de embarazo de rutina (de Medeiros, 2009). El nivel inicial de β -hCG se obtiene dentro de las 48 horas posteriores a la evacuación. Esto sirve como línea básica, que se compara con la cuantificación de β -hCG realizada con posterioridad cada 1 a 2 semanas hasta que los niveles disminuyen de manera progresiva hasta convertirse en indetectables.

El tiempo medio para dicha resolución es de 7 semanas para las molas parciales y 9 para las molas completas. Una vez que β -hCG

no es detectable, esto se confirma con determinaciones mensuales por otros 6 meses (Lurain, 2010; Sebire, 2007). Al mismo tiempo, la anticoncepción confiable es imprescindible para evitar la confusión causada por el aumento de los niveles de β -hCG de un nuevo embarazo. La mayoría recomienda la combinación de anticoncepción hormonal, acetato de medroxiprogesterona inyectable o implante de progestina (Dantas, 2017). Los dos últimos son particularmente útiles si se anticipa un mal cumplimiento por parte del paciente. Los dispositivos intrauterinos no se usan hasta que los niveles de β -hCG sean indetectables debido al riesgo de perforación uterina si hay una mola invasiva. Aunque no se recomienda, si una paciente concibe durante la vigilancia, las tasas de partos vivos y el riesgo de anomalías congénitas parecen reflejar a la población general (Tuncer, 1999a, b). Después de estos 6 meses, se interrumpe el monitoreo y se permite el embarazo.

Es importante destacar que, durante la vigilancia de los niveles de β -hCG, los niveles crecientes o persistentemente en meseta exigen la evaluación de la neoplasia trofoblástica. Si la paciente no ha quedado embarazada, estos niveles significan un aumento de la proliferación trofoblástica que probablemente sea maligno. Varios factores predisponen a una paciente a una neoplasia trofoblástica después de la evacuación molar. Lo más importante, las molas completas tienen una incidencia de 15 a 20% de secuelas malignas, en comparación con 1 a 5% después de las molas parciales. Sorprendentemente, con un reconocimiento y evacuación mucho más tempranos de los embarazos molares, el riesgo de neoplasia no se ha reducido (Schorge, 2000; Sun, 2015a). Otros factores de riesgo son la edad materna mayor, los niveles de β -hCG $>100\,000$ mIU/mL, el tamaño uterino que es grande para la edad gestacional, los quistes tecaluteínicos >6 cm y la disminución lenta en los niveles de β -hCG (Berkowitz, 2009; Kang, 2012; Wolfberg, 2005).

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Este grupo incluye mola invasiva, coriocarcinoma, tumor trofoblástico del sitio placentario y tumor trofoblástico epiteloide. Estos tumores casi siempre se desarrollan con o después de algún tipo de embarazo reconocido. La mitad sigue una mola hidatidiforme, un cuarto a un aborto espontáneo o un embarazo tubárico, y otro cuarto se desarrolla después de un embarazo prematuro o a término (Goldstein, 2012). Aunque estos cuatro tipos de tumores son histológicamente distintos, por lo general se diagnostican sobre todo por los niveles séricos de β -hCG en suero, debido a que el tejido está pocas veces disponible para el estudio. Los criterios para diagnosticar la GTN posmolar se muestran en el [cuadro 20-3](#).

Hallazgos clínicos

Estos tumores placentarios se caracterizan clínicamente por su invasión agresiva en el miometrio y la propensión a metastatizar. El hallazgo más común con GTN es el sangrado irregular asociado con la subinvolución uterina. El sangrado puede ser continuo o intermitente, con hemorragia repentina y a veces masiva. La perforación miometrial debida al crecimiento trofoblástico puede causar hemorragia intraperitoneal. En algunas pacientes, las metástasis del tracto genital inferior son evidentes, mientras que en otras sólo se encuentran metástasis a distancia sin rastro de tumor uterino.

Diagnóstico, estadificación y puntaje pronóstico

La consideración de la posibilidad de GTN es el factor más importante en su reconocimiento. El sangrado inusualmente persistente después de cualquier tipo de embarazo debe incitar la medición

CUADRO 20-3 Criterios para el diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional

- 1. Meseta del nivel de β-hCG en el suero (±10%) para cuatro mediciones durante un periodo de 3 semanas o más, días 1, 7, 14, 21
- 2. Aumento del nivel de β-hCG en el suero >10% durante tres mediciones semanales consecutivas o más, durante un periodo de 2 semanas o más, días 1, 7, 14
- 3. El nivel de β-hCG en suero permanece detectable durante 6 meses o más
- 4. Criterios histológicos para el coriocarcinoma

de los niveles séricos de β-hCG y considerar el curetaje diagnóstico si estos están elevados. El tamaño uterino se evalúa junto con un examen cuidadoso para detectar metástasis en el tracto genital inferior, que por lo regular aparece como masas vasculares azuladas (Cagayan, 2010). El diagnóstico de tejido no es necesario, por lo que no se requiere una biopsia y puede causar sangrado significativo.

Una vez que se verifica el diagnóstico, además del hemograma y los niveles séricos basales de β-hCG, la búsqueda de enfermedad local y metástasis incluye pruebas de funciones renal y hepática, ecografía transvaginal, tomografía computarizada o radiografía de tórax y tomografía computarizada de cerebro y abdomino-pélvica o imágenes de MR. Con menos frecuencia, la exploración tomográfica por emisión de positrones (PET, *positron-emission tomographic*) y la determinación del nivel de β-hCG en el líquido cefalorraquídeo se utilizan para identificar metástasis (Lurain, 2011).

La GTN se lleva a cabo clínicamente utilizando el sistema de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO, *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) (2009). Esto incluye una modificación de la puntuación del índice de pronóstico de la Organización Mundial de la Salud (WHO, *World Health Organization*) (1983), con la cual se dan puntuaciones de 0 a 4 para cada una de las categorías que se muestran en el cuadro 20-4. Se considera que las mujeres con puntuaciones de 0 a 6 de la WHO tienen enfermedad de bajo riesgo, mientras que aquellas con una puntuación ≥7 se consideran en el grupo de alto riesgo.

■ Clasificación histológica

De nuevo se enfatiza que el diagnóstico de neoplasias trofoblásticas por lo general se realiza a través de niveles de β-hCG en suero persistentemente elevados sin confirmación por un estudio de tejido. La estadificación clínica se asigna sin tener en cuenta los hallazgos histológicos, incluso si están disponibles. Aun así, hay distintos tipos histológicos, que se describen a continuación.

Mola invasiva

Estas son las neoplasias trofoblásticas más comunes que siguen a las molas hidatidiformes, y casi todas las molas invasivas surgen de las molas parciales o completas. Anteriormente conocido como *corioadenoma destruens*, la mola invasiva se caracteriza por una extensa invasión tisular por trofoblasto y vellosidades enteras. Hay penetración profunda en el miometrio, a veces con afectación del peritoneo, parametrio adyacente o bóveda vaginal. Aunque localmente agresivas, las molas invasivas son menos propensas a metastatizar.

Coriocarcinoma gestacional

Este es el tipo más común de neoplasia trofoblástica después de un embarazo a término o un aborto espontáneo, y sólo un tercio de los casos sigue a una gestación molar (Soper, 2006). El coriocarcinoma está compuesto de células que recuerdan el citotrofoblasto

CUADRO 20-4 Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) Sistema de estadificación por etapa y diagnóstico para la neoplasia trofoblástica gestacional

Estadificación anatómica	
Etapla I	Enfermedad confinada al útero.
Etapla II	GTN se extiende fuera del útero, pero se limita a las estructuras genitales (anexos, vagina, ligamento ancho)
Etapla III	GTN se extiende a los pulmones, con o sin afección conocida del tracto genital
Etapla IV	Todos los demás sitios metastásicos

Sistema de puntuación pronóstico modificado de la Organización Mundial de la Salud (WHO)^a

Resultado ^b	0	1	2	4
Edad (años)	<40	≥40	—	—
Antecedente embarazo	Mola	Aborto	Término	—
Intervalo después del embarazo índice (meses)	<4	4-6	7-12	>12
Pretratamiento β-hCG de suero (mIU/mL)	<10 ³	10 ³ a 10 ⁴	10 ⁴ a 10 ⁵	≥10 ⁵
Tamaño del tumor más grande (incluido el útero)	<3 cm	3-4 cm	≥5 cm	—
Número de metástasis	—	Bazo, riñón	GI	Hígado, cerebro
Número de metástasis	—	1-4	5-8	>8
Medicamentos fallidos de quimioterapia anteriores	—	—	1	≥2

^a Adaptado por la FIGO.

^b Riesgo bajo = puntuación de la OMS de 0 a 6; alto riesgo = puntuación de la WHO ≥7.

β-hCG: beta gonadotropina coriónica humana; GI (*gastrointestinal*): gastrointestinal; GTN, neoplasia trofoblástica gestacional.

Adaptado con permiso del FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 Apr;105(1):3-4.

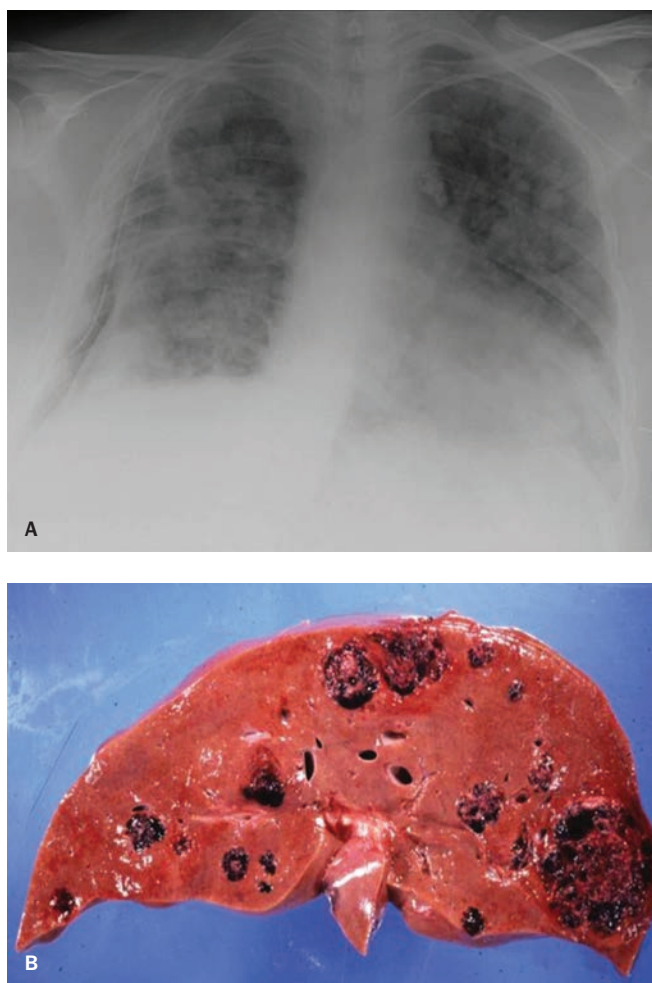


FIGURA 20-5 Coriocarcinoma metastásico. **A.** La radiografía de tórax muestra lesiones metastásicas generalizadas. **B.** Muestra de autopsia con metástasis hepáticas hemorrágicas múltiples. (Usado con permiso del Dr. Michael Conner.)

temprano y el sincitiotrofoblasto, sin embargo, no contiene velloidades. Este tumor de rápido crecimiento invade el miometrio y los vasos sanguíneos para crear hemorragia y necrosis. El tumor miometrial puede diseminarse hacia afuera y hacerse visible en la superficie uterina como nódulos oscuros e irregulares. Las metástasis con alguna frecuencia se desarrollan temprano y por lo regular se transmiten por la sangre (figura 20-5). Los sitios más comunes son los pulmones y la vagina, pero el tumor puede viajar a la vulva, los riñones, el hígado, el cerebro, los ovarios y el intestino. El sangrado puede complicar estas metástasis (Fatema, 2016; Wei, 2016; Zhang, 2017). Los coriocarcinomas suelen ir acompañados de quistes de teca-luteína ováricos.

Tumor trofoblástico del sitio placentario

Este tumor raro surge de *trofoblastos intermedios* en el sitio placentario. Estos tumores tienen niveles asociados de β -hCG en suero que pueden estar sólo moderadamente elevados. Sin embargo, producen formas variantes de hCG, y la identificación de una alta proporción de β -hCG libre se considera diagnóstica. El tratamiento del tumor trofoblástico del sitio placentario por histerectomía es preferible porque estos tumores, localmente invasivos, suelen ser resistentes a la quimioterapia (Baergen, 2006). Para la etapa I de

mayor riesgo y para las etapas posteriores, también se administra quimioterapia con múltiples fármacos adyuvantes (Schmid, 2009).

Tumor trofoblástico epiteliode

Este tumor raro se desarrolla a partir de trofoblasto intermedio de tipo coriónico. El útero es el sitio principal de compromiso, y los hallazgos típicos son sangramiento y niveles bajos de hCG (Scott, 2012). El tratamiento primario es la histerectomía porque este tumor es relativamente resistente a la quimioterapia. La enfermedad metastásica es común y se emplea quimioterapia combinada (Davis, 2015).

■ Tratamiento

Las pacientes con GTN son mejor manejadas por oncólogos, y algunas pruebas respaldan el tratamiento en centros especializados en GTN (Kohorn, 2014). El pronóstico es excelente, con raras excepciones, y las pacientes se curan rutinariamente incluso en presencia de una enfermedad generalizada. La quimioterapia sola suele ser el tratamiento primario. Aunque controvertido, algunos también consideran que una segunda evacuación uterina es una opción terapéutica adyuvante en algunos casos de GTN para evitar o minimizar la quimioterapia (Pezeshki, 2004; van Trommel, 2005). En otros casos, el legrado por succión puede no ser necesario para resolver el sangrado o eliminar una cantidad sustancial de tejido molar retenido. En casos específicos, la histerectomía puede ser un tratamiento primario o adyuvante (Clark, 2010).

Los protocolos de quimioterapia con agente único suelen ser suficientes para la neoplasia no metastásica o metastásica de bajo riesgo (Lawrie, 2016). En su revisión de 108 mujeres con enfermedad de bajo riesgo, Abrão y colegas (2008) informaron que los protocolos de monoterapia con el metotrexato o la actinomicina D fueron de igual modo efectivos en comparación con un régimen que contiene ambos. En general, el metotrexato es menos tóxico que la actinomicina D (Chan, 2006; Seckl, 2010). Los regímenes se repiten hasta que los niveles séricos de β -hCG sean indetectables.

La quimioterapia de combinación se administra para enfermedades de alto riesgo y las tasas de curación informadas se aproximan 90% (Lurain, 2010). Varios regímenes se han utilizado con éxito. Uno es EMA-CO, que incluye el etopósido, el metotrexato, la actinomicina D, la ciclofosfamida y el oncovin (la vincristina). En casos seleccionados, también se puede emplear la cirugía y la radioterapia adyuvantes (Hanna, 2010). Las causas frecuentes de muerte incluyen hemorragia de sitios metastásicos, insuficiencia respiratoria, sepsis y deficiencia multiorgánica debido a una enfermedad quimiorresistente generalizada (Lybol, 2012; Neubauer, 2015).

Ya sea con enfermedad de riesgo alto o bajo, una vez que los niveles séricos de β -hCG no son detectables, la vigilancia serológica continúa por 1 año. Durante este tiempo, la anticoncepción efectiva es crucial para evitar cualquier efecto teratogénico de la quimioterapia en el feto y para mitigar la confusión por el aumento de los niveles de β -hCG causados por el embarazo superpuesto (Seckl, 2010; Williams, 2014). Para aquellas que conciben a pesar de esto dentro del año de vigilancia posterior al tratamiento, el embarazo puede continuar ya que la mayoría tendrá un resultado favorable (Tse, 2012; Woolas, 1998). Es importante destacar que a este grupo se le informa del bajo riesgo pero la importancia del riesgo de un diagnóstico tardío si el tumor recurre durante el embarazo (Blagden, 2002; Tuncer, 1999b).

Se encontrará que un pequeño número de pacientes durante la vigilancia, a pesar de que no hay evidencia de metástasis, tiene niveles muy bajos de β -hCG que se estancan. Este fenómeno se llama *hCG inactiva* y, presumiblemente, es causada por trofoblasto

inactivo. Se recomienda una observación cercana sin terapia, pero 20% de manera eventual tendrá neoplasia trofoblástica activa y progresiva recurrente (Ngu, 2014).

EMBARAZO POSTERIOR

Las mujeres con mola hidatidiforme previa por lo regular no tienen alteración de la fertilidad y los resultados de sus embarazos suelen ser normales (Joneborg, 2014; Matsui, 2011; Sebire, 2003). Una preocupación es el riesgo del 2% de desarrollar enfermedad trofoblástica en un embarazo posterior, que se describió con anterioridad. Se recomienda la evaluación ecográfica en el embarazo temprano y posteriormente si está indicado.

Se recomienda a las pacientes que hayan completado con éxito la quimioterapia con GTN que retrasen el embarazo durante 12 meses. Los resultados de fertilidad y embarazo suelen ser normales, y las tasas de anomalías congénitas no aumentan (Berkowitz, 2000; Tse, 2012). Una excepción es una tasa de muerte fetal más alta inexplicable de 1.5% en comparación con una tasa de fondo de 0.8% (Vargas, 2014).

Después del tratamiento de la mola hidatidiforme o GTN en el embarazo posterior, la placenta o los productos de la concepción se envían para evaluación patológica en el momento del parto. Un nivel sérico de β -hCG se mide 6 semanas después del parto (Lurain, 2010).

REFERENCIAS

- Abrão RA, de Andrade JM, Tiezzi DG, *et al.* Treatment for low-risk gestational trophoblastic disease: comparison of single-agent methotrexate, dactinomycin and combination regimens. *Gynecol Oncol* 2008;108:149.
- Altman AD, Bently B, Murray S, *et al.* Maternal age-related rate of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2008;112:244.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *Practice Bulletin* núm. 53, June 2004, Reaffirmed 2016.
- Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, *et al.* Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol* 2006;100:511.
- Bandy LC, Clarke-Pearson DL, Hammond CB, *et al.* Malignant potential of gestational trophoblastic disease at the extreme ages of reproductive life. *Obstet Gynecol* 1984;64(3):395.
- Banet N, DeScipio C, Murphy KM, *et al.* Characteristics of hydatidiform moles: analysis of a prospective series with p57 immunohistochemistry and molecular genotyping. *Mod Pathol* 2014;27(2):238.
- Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN (eds.). Molar pregnancies. In *Pathology of the Human Placenta*. 6ª ed. New York: Springer; 2012. P. 687.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):654.
- Berkowitz RS, Tuncer ZS, Bernstein MR, *et al.* Management of gestational trophoblastic diseases: subsequent pregnancy experience. *Semin Oncol* 2000;27(6):678.
- Blagden SP, Foskett MA, Fisher RA, *et al.* The effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and foetal outcome in women treated for gestational trophoblastic tumours. *Br J Cancer* 2002;86(1):26.
- Cagayan MS. Vaginal metastases complicating gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2010;55(5-6):229.
- Castrillon DH, Sun D, Weremowicz S, *et al.* Discrimination of complete hydatidiform mole from its mimics by immunohistochemistry of the paternally imprinted gene product p57^{KIP2}. *Am J Surg Pathol* 2001;25(10):1225.
- Chan KK, Huang Y, Tam KF, *et al.* Single-dose methotrexate regimen in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1282.
- Clark RM, Nevadunsky NS, Ghosh S, *et al.* The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med* 2010;55(5-6):194.
- Cormano J, Mackay G, Holschneider C, *et al.* Gestational trophoblastic disease diagnosis delayed by the hook effect. *Obstet Gynecol* 2015;126(4):811.
- Dantas PRS, Maestá I, Filho JR, *et al.* Does hormonal contraception during molar pregnancy follow-up influence the risk and clinical aggressiveness of gestational trophoblastic neoplasia after controlling for risk factors? *Gynecol Oncol* September 16, 2017 [Epub ahead of print].
- Davis MR, Howitt BE, Quade BJ, *et al.* Epithelioid trophoblastic tumor: a single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol* 2015;137(3):456.
- Delmis J, Pfeifer D, Ivanisevic M, *et al.* Sudden death from trophoblastic embolism in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:225.
- de Medeiros SF, Norman RJ. Human chorionic gonadotrophin protein core and sugar branches heterogeneity: basic and clinical insights. *Hum Reprod Update* 2009;15(1):69.
- Drake RD, Rao GG, McIntire DD, *et al.* Gestational trophoblastic disease among Hispanic women: a 21-year hospital-based study. *Gynecol Oncol* 2006;103:81.
- Eagles N, Sebire NJ, Short D, *et al.* Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles. *Hum Reprod* 2015;30(9):2055.
- Elias KM, Goldstein DP, Berkowitz RS, *et al.* Complete hydatidiform mole in women older than age 50. *J Reprod Med* 2010;55(5-6):208.
- Elias KM, Shoni M, Bernstein M, *et al.* Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years. *J Reprod Med* 2012;57(5-6):254.
- Eysbouts YK, Bulten J, Ottevanger PB, *et al.* Trends in incidence for gestational trophoblastic disease over the last 20 years in a population-based study. *Gynecol Oncol* 2016;140(1):70.
- Fatema N, Arora NV, Al Abri FM, *et al.* Pancreatic and hepatic metastasis of an undiagnosed choriocarcinoma: an exceptional cause of haemoperitoneum in young women—report of a rare case. *Case Rep Oncol* 2016;9(3):633.
- FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:3.
- Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, *et al.* Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27(1):56.
- Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26(1):111.
- Gueye M, Kane-Gueye SM, Ndiaye-Gueye MD, *et al.* Gestational trophoblastic neoplasia after achieving a nondetectable serum human chorionic gonadotrophin level. *BJOG* 2014;121(11):1415.
- Hankins GD, Wendel GD, Snyder RR, *et al.* Trophoblastic embolization during molar evacuation: central hemodynamic observations. *Obstet Gynecol* 1987;63:368.
- Hanna RK, Soper JT. The role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Oncologist* 2010;15(6):593.
- Harvey RA, Mitchell HD, Stenman UH, *et al.* Differences in total human chorionic gonadotropin immunoassay analytical specificity and ability to measure human chorionic gonadotropin in gestational trophoblastic disease and germ cell tumors. *J Reprod Med* 2010;55(7-8):28.
- Hassadia A, Kew FM, Tidy JA, *et al.* Ectopic gestational trophoblastic disease: a case series review. *J Reprod Med* 2012;57(7-8):297.
- Joergensen MW, Niemann I, Rasmussen AA, *et al.* Triploid pregnancies: genetic and clinical features of 158 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(4):370.e1.
- Joneborg U, Eloranta S, Johansson AL, *et al.* Hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(6):681.e1.
- Kang WD, Choi HS, Kim SM, *et al.* Prediction of persistent gestational trophoblastic neoplasia: the role of hCG level and ratio in 2 weeks after evacuation of complete mole. *Gynecol Oncol* 2012;124(2):250.
- Kerkmeijer LG, Massuger LF, Ten Kate-Booij MJ, *et al.* Earlier diagnosis and serum human chorionic gonadotropin regression in complete hydatidiform moles. *Obstet Gynecol* 2009;113:326.
- Kofinas JD, Kruczek A, Sample J, *et al.* Thyroid storm-induced multi-organ failure in the setting of gestational trophoblastic disease. *J Emerg Med* 2015;48(1):35.
- Kohorn EL. Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2014;59(3-4):145.
- Lakovschek IC, Streubel B, Ulm B, *et al.* Natural outcome of trisomy 13, trisomy 18, and triploidy after prenatal diagnosis. *Am J Med Genet A* 2011;155A(11):262.
- Lawler SD, Fisher RA, Dent J, *et al.* A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1270.
- Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, *et al.* First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;6:CD007102.

- Lee C, Smith HO, Kim SJ, *et al.* Epidemiology. In Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, *et al.* (eds.). *Gestational trophoblastic disease*. 3a. ed. London: International Society for the Study of Trophoblastic Disease; 2011. p 57. Disponible en: <http://www.isstd.org/index.html>. Consultado en abril 23, 2016.
- Lipata F, Parkash V, Talmor M, *et al.* Precise DNA genotyping diagnosis of hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 2010;115(4):784.
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(6):531.
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(1):11.
- Lybol C, Centen DW, Thomas CM, *et al.* Fatal cases of gestational trophoblastic neoplasia over four decades in the Netherlands: a retrospective cohort study. *BJOG* 2012;119(12):1465.
- Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P, *et al.* Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy: has it changed in the last 20 years? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(3):302.e1.
- Massardier J, Golfner F, Journet D, *et al.* Twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexistent fetus obstetrical and oncological outcomes in a series of 14 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143:84.
- Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, *et al.* Subsequent pregnancy outcome in patients with spontaneous resolution of HCG after evacuation of hydatidiform mole: comparison between complete and partial mole. *Hum Reprod* 2011;16(6):1274.
- Merchant SH, Amin MB, Viswanatha DS, *et al.* p57^{KIP2} immunohistochemistry in early molar pregnancies: emphasis on its complementary role in the differential diagnosis of hydropic abortuses. *Hum Pathol* 2005;36:180.
- Neubauer NL, Strohl AE, Schink JC, *et al.* Fatal gestational trophoblastic neoplasia: an analysis of treatment failures at the Brewer Trophoblastic Disease Center from 1979–2012 compared to 1962–1978. *Gynecol Oncol* 2015;138(2):339.
- Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, *et al.* Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131 Suppl 2:S123.
- Ngu SF, Chan KK. Management of chemoresistant and quiescent gestational trophoblastic disease. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2014;3:84.
- Niemann I, Petersen LK, Hansen ES, *et al.* Differences in current clinical features of diploid and triploid hydatidiform mole. *BJOG* 2007;114:1273.
- Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P, *et al.* The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2004;95(3):423.
- Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, *et al.* Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet* 2009;374(9683):48.
- Schorge JO, Goldstein DP, Bernstein MR, *et al.* Recent advances in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2000;45:692.
- Scott EM, Smith AL, Desouki MM, *et al.* Epithelioid trophoblastic tumor: a case report and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol* 2012;2012:862472.
- Sebire NJ, Fisher RA, Foscett M, *et al.* Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOG* 2003;110(1):22.
- Sebire NJ, Foscett M, Fisher RA, *et al.* Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG* 2002a;109:99.
- Sebire NJ, Foscett M, Parainas FJ, *et al.* Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet* 2002b;359:2165.
- Sebire NJ, Foscett M, Short D, *et al.* Shortened duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following complete or partial hydatidiform mole: evidence for revised protocol of a UK regional trophoblastic disease unit. *BJOG* 2007;114(6):760.
- Sebire NJ, Lindsay I, Fisher RA, *et al.* Overdiagnosis of complete and partial hydatidiform mole in tubal ectopic pregnancies. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24(3):260.
- Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS, *et al.* Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010;376(9742):717.
- Smith HO, Wiggins C, Verschraegen CF, *et al.* Changing trends in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2006;51:777.
- Soper JT. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2006;108:176.
- Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, *et al.* Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol* 2015;138(1):46.
- Tidy JA, Gillespie AM, Bright N, *et al.* Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2000;78:309.
- Tse KY, Chan KK, Tam KF, *et al.* 20-year experience of managing profuse bleeding in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2007;52:397.
- Tse KY, Ngan HY. Gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26(3):357.
- Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, *et al.* Outcome of pregnancies occurring before completion of human chorionic gonadotropin follow-up in patients with persistent gestational trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol* 1999a;73(3):345.
- Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, *et al.* Outcome of pregnancies occurring within 1 year of hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1999b;94(4):588.
- van Trommel NE, Massuger LF, Verheijen RH, *et al.* The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey. *Gynecol Oncol* 2005;99:6.
- Vargas R, Barroilhet LM, Esselen K, *et al.* Subsequent pregnancy outcomes after complete and partial molar pregnancy, recurrent molar pregnancy, and gestational trophoblastic neoplasia: an update from the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med* 2014;59(5-6):188.
- Wang Q, Fu J, Hu L, *et al.* Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD007289.
- Wee L, Jauniaux E. Prenatal diagnosis and management of twin pregnancies complicated by a co-existing molar pregnancy. *Prenat Diagn* 2005;25(9):772.
- Wei H, Zhang T, Liu B, *et al.* Choriocarcinoma of unknown origin with multiple organ metastasis and cerebral hemorrhage: a case report and literature review. *Oncol Lett* 2016;11(6):3749.
- Williams J, Short D, Dayal L, *et al.* Effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and fetal outcome in women treated for gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2014;59(5-6):248-54.
- Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP, *et al.* Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106(3):548.
- Woolas RP, Bower M, Newlands ES, *et al.* Influence of chemotherapy for gestational trophoblastic disease on subsequent pregnancy outcome. *BJOG* 1998;105: 1032.
- World Health Organization Scientific Group. Gestational trophoblastic disease. *WHO Tech Rep Ser* 1983;692:1.
- Zhang W, Liu B, Wu J, *et al.* Hemoptysis as primary manifestation in three women with choriocarcinoma with pulmonary metastasis: a case series. *J Med Case Rep* 2017;11(1):110.

SECCIÓN 7

TRABAJO DE PARTO



CAPÍTULO 21

Fisiología del trabajo de parto

COMPARTIMIENTOS MATERNOS Y FETALES 400

FUNCIÓN DE LA HORMONA ESTEROIDE SEXUAL 401

PAPEL DE LAS PROSTAGLANDINAS 402

FASE 1: INACTIVIDAD UTERINA Y MADURACIÓN CERVICAL 403

FASE 2: PREPARACIÓN PARA EL TRABAJO DE PARTO 408

FASE 3: TRABAJO DE PARTO 411

UTEROTÓNICOS EN LA FASE 3: EL TRABAJO DE PARTO 416

FASE 4: EL PUERPERIO 417

Desde tiempos inmemoriales, las mentes inquisitivas han buscado una explicación para el hecho de que el trabajo de parto por lo general se produce unos 280 días después de la aparición del último periodo menstrual, pero hasta ahora no se ha descubierto una causa universal satisfactoria.

—J. Whitridge Williams (1903)

La importancia de la fisiología del trabajo de parto se destacó en la primera edición de *Williams Obstetrics*, en la que se dedicó una sección completa al tema. Considerando a la ciencia en ese momento, esos nueve capítulos estaban relacionados con los mecanismos del trabajo de parto y el parto. Sin embargo, la comprensión actual del trabajo de parto incluye un amplio espectro de preparación incluso antes de las primeras contracciones regulares. El parto es las últimas horas del embarazo humano se caracteriza por contracciones uterinas fuertes y dolorosas que favorecen

la dilatación cervical y hacen que el feto descienda a través del canal del parto. Extensas preparaciones tienen lugar tanto en el útero y el cuello uterino mucho antes de esto. Durante las primeras 36 a 38 semanas de gestación normal, el miometrio se encuentra en estado preparatorio pero sin respuesta. Al mismo tiempo, el cuello uterino comienza una etapa temprana de remodelación pero mantiene la integridad estructural. Después de esta inactividad uterina prolongada, se produce una fase de transición durante la cual se suspende la falta de respuesta del miometrio y el cuello uterino experimenta maduración, borramiento y pérdida de cohesión estructural.

Los procesos fisiológicos que regulan el parto (momento del nacimiento de un bebé) y el comienzo del trabajo de parto siguen siendo definidos. Tres teorías contemporáneas generales describen el inicio del trabajo de parto. Visto de manera simplista, el primero es la *pérdida funcional de los factores de mantenimiento del embarazo*. El segundo se centra en la *síntesis de factores que inducen el parto*. El tercero sugiere que el feto maduro es la fuente de la *señal inicial para el inicio del parto*. Las investigaciones actuales respaldan un modelo que se basa en los tres temas. Sin embargo, el inicio del parto representa con claridad la culminación de una serie de cambios bioquímicos en el útero y el cuello uterino. Estos son el resultado de las señales endocrinas y paracrinas que emanan tanto de la madre como del feto. Sus contribuciones relativas varían entre especies, y son estas diferencias las que complican el esclarecimiento de los factores exactos que regulan el parto humano. Cuando el parto es anormal, puede dar lugar a parto prematuro, distocia o embarazo postérmino. De estos, el trabajo de parto prematuro sigue siendo el principal contribuyente a la morbilidad neonatal.

COMPARTIMIENTOS MATERNOS Y FETALES

■ Útero

La capa miometrial del útero está compuesta de haces de fibras musculares lisas rodeadas por tejido conjuntivo. En contraste con el músculo esquelético o cardíaco, la célula del músculo liso no se diferencia terminalmente y, por tanto, es muy fácil la adaptación a los cambios ambientales. Los estímulos variados como el estiramiento mecánico, la inflamación y las señales endocrinas y paracrinas logran modular la transición de la célula del músculo liso

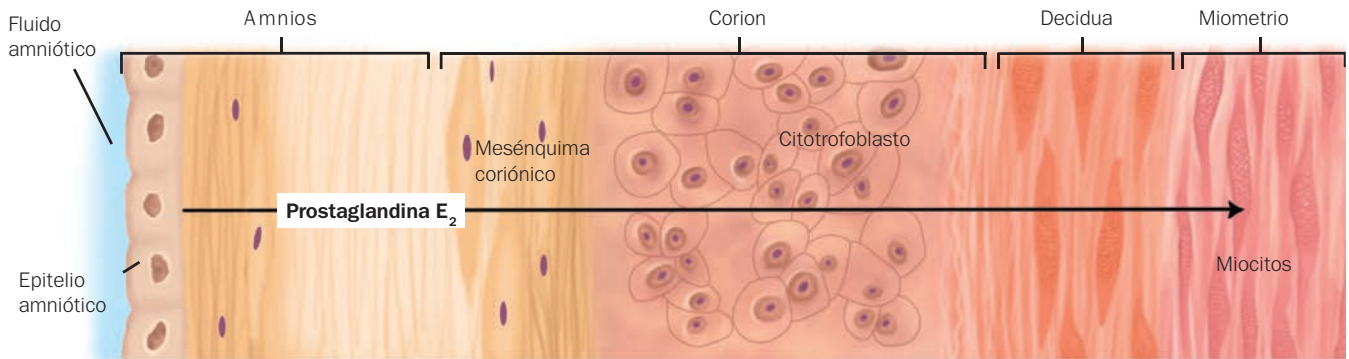


FIGURA 21-1 El amnios sintetiza prostaglandinas y al final del embarazo, la síntesis se ve aumentada por el incremento de la actividad de la fosfolipasa A_2 y la prostaglandina H sintasa tipo 2 (PGHS-2, *prostaglandin H synthase, type 2*). Durante el embarazo, el transporte de prostaglandinas del amnios a los tejidos maternos está limitado por la expresión de las enzimas inactivantes, la prostaglandina deshidrogenasa (PGDH, *prostaglandin dehydrogenase*) en el corion. Durante el parto, los niveles de PGDH disminuyen, y las prostaglandinas derivadas del amnios pueden influir en la rotura de la membrana y la contractilidad uterina. El papel de la activación decidual en el parto no está claro, pero consigue involucrar el metabolismo de la progesterona local y concentraciones más altas de receptores de prostaglandinas, mejorando así las acciones de la prostaglandina uterina y la producción de citocinas. (Reformulado de Smith R. Parturition. *N Engl J Med* 2007 Jan 18;356(3):271-283.)

entre fenotipos que proporcionan crecimiento celular, proliferación, secreción y contractilidad.

Además de esta plasticidad fenotípica, varias cualidades del músculo liso confieren ventajas para la eficacia de la contracción uterina y la expulsión fetal. En primer lugar, el grado de acortamiento de las células musculares lisas con contracciones logra ser un orden de magnitud mayor que el logrado en las células musculares estriadas. En segundo lugar, las fuerzas se pueden ejercer en las células del músculo liso en múltiples direcciones. Esto difiere de la fuerza de contracción generada por el músculo esquelético, que siempre está alineado con el eje de las fibras musculares. En tercer lugar, el músculo liso no está organizado de la misma manera que el músculo esquelético. En el miometrio, los filamentos gruesos y delgados se encuentran en haces largos y aleatorios en todas las células. Esta disposición plexiforme ayuda a una mayor capacidad de acortamiento y generación de fuerza. Por último, una mayor generación de fuerza multidireccional en el fondo uterino en comparación con la del segmento uterino inferior permite versatilidad en la direccionalidad de fuerza expulsiva.

Alineando las gruesas paredes uterinas musculares, el endometrio es transformado por las hormonas del embarazo y luego se denomina *decidua*. Compuesta de células del estroma y células inmunes maternas, la decidua sirve para mantener el embarazo a través de funciones inmunorreguladoras únicas que suprimen las señales inflamatorias durante la gestación. Sin embargo, al final del embarazo, se produce la activación decidual. Con esto, las transiciones de decidua inducen señales inflamatorias y retiran la inmunosupresión activa, lo que contribuye al comienzo del parto.

Durante el embarazo, el cuello uterino tiene múltiples funciones que incluyen: 1) mantenimiento de la función de barrera para proteger el tracto reproductivo de la infección, 2) mantenimiento de la competencia cervical a pesar de mayores fuerzas gravitacionales a medida que el feto crece y 3) orquestación de los cambios de la matriz extracelular que permiten una coherencia progresivamente mayor del tejido.

En mujeres no embarazadas, el cuello uterino está cerrado y firme, y su consistencia es similar al cartílago nasal. Al final del embarazo, el cuello uterino es fácilmente distensible, y su consistencia es similar a los labios de la cavidad oral. Las observaciones en la ecografía tridimensional y la resonancia magnética muestran aumentos en el área de la sección transversal del canal cervical y en el estroma cervical desde el inicio del embarazo hasta el final

(House, 2009; Lang, 2010). Al mismo tiempo que la expansión del estroma, el epitelio cervical prolifera y ejerce una inmunoprotección específica del embarazo.

■ Placenta

Además de proporcionar el intercambio de nutrientes y desechos entre la madre y el feto, la placenta es una fuente clave de hormonas esteroideas, factores de crecimiento y otros mediadores que mantienen el embarazo y pueden ayudar en la transición al parto. Las membranas fetales, amnios y corion y decidua adyacente, forman un importante tejido alrededor del feto que sirve como un escudo fisiológico, inmunológico y metabólico para proteger contra el comienzo prematuro del parto.

El amnios proporciona casi toda la resistencia a la tracción de las membranas fetales para resistir el desgarro y la rotura de la membrana (capítulo 5, p. 95). Este tejido avascular es altamente resistente a la penetración de leucocitos, microorganismos y células neoplásicas (figura 21-1). También constituye un filtro selectivo para evitar que las partículas fetales unidas a secreciones pulmonares y cutáneas lleguen al compartimento materno. De esta manera, los tejidos maternos están protegidos de los constituyentes del fluido amniótico que podrían acelerar de manera prematura la activación decidual o miometrial o podrían promover eventos adversos como la embolia de líquido amniótico.

El corion es una capa de tejido principalmente protectora y proporciona aceptación inmunológica. También está enriquecido con enzimas que inactivan la *uterotonina*, que son agentes que estimulan las contracciones. Las enzimas inactivantes incluyen la prostaglandina deshidrogenasa, la oxitocinasa y la encefalinasa (Cheung, 1990; Germain, 1994).

FUNCIÓN DE LA HORMONA ESTEROIDE SEXUAL

En muchas especies, el papel de las hormonas esteroideas sexuales es claro: el estrógeno promueve y la progesterona inhibe los eventos que conducen al parto. Y la eliminación de la progesterona, es decir, la *retirada de progesterona*, precede de manera directa a la progresión del parto. Además, el suministro de progesterona a algunas especies retrasará el parto a través de una disminución de

la actividad miométrial y la continuación de la competencia del cuello uterino (Challis, 1994). En los humanos, sin embargo, parece más probable que tanto el estrógeno como la progesterona sean componentes de un sistema molecular más amplio que mantiene la inactividad uterina.

Los niveles plasmáticos de estrógeno y progesterona en el embarazo normal son enormes y están muy por encima de las constantes de afinidad para sus receptores. Por esta razón, es difícil comprender cómo los cambios relativamente sutiles en la proporción de sus concentraciones podrían modular los procesos fisiológicos durante el embarazo. La evidencia teleológica, sin embargo, de una mayor proporción de progesterona-estrógeno en el mantenimiento del embarazo y una disminución en esta proporción para el parto es abrumadora. En todas las especies estudiadas, incluidos los humanos, la administración de los antagonistas del receptor de progesterona *mifepristona* (RU-486) u *onapristona* promoverá algunas o todas las características clave del parto. Estos incluyen la maduración cervical, una mayor distensibilidad cervical y una mayor sensibilidad uterina a la uterotonina (Bygdeman, 1994; Chwalisz, 1994b; Wolf, 1993).

El papel exacto del estrógeno en la regulación de la inactividad uterina humana y la competencia cervical no se comprende tan bien. Dicho esto, el estrógeno puede aumentar la capacidad de respuesta de la progesterona y, al hacerlo, promover la inactividad uterina. Al final del embarazo, el estrógeno ayuda a los procesos que median la actividad uterina y la maduración cervical.

Tanto la progesterona como el estrógeno se unen a los receptores nucleares que regulan la transcripción génica en un patrón específico de células y contextos. Dos receptores nucleares para el estrógeno son el receptor de estrógeno α (Er α , *estrogen receptor*) y el receptor de estrógeno β (Er β , *estrogen receptor*). Las isoformas del receptor nuclear del receptor de progesterona (PR-A y PR-B) están codificadas por diferentes transcripciones de un solo gen (Patel, 2015).

PAPEL DE LAS PROTAGLANDINAS

Las prostaglandinas son moléculas de lípidos con variadas acciones similares a las hormonas. En el parto, juegan un papel prominente en la contractilidad, relajación e inflamación del miometrio. Las prostaglandinas interactúan con una familia de ocho receptores acoplados a proteína G diferentes (p. 406), varios de los cuales se expresan en el miometrio y el cuello uterino (Konopka, 2015; Myatt, 2004).

Las principales vías de síntesis implicadas en la biosíntesis de prostaglandinas se muestran en la figura 21-2. Las prostaglandinas se producen utilizando ácido araquidónico derivado de la membrana plasmática, que por lo general se libera por la acción de la fosfolipasa A₂ o C. El ácido araquidónico puede actuar como sustrato para la prostaglandina H sintasa tipos 1 y 2 (PGHS-1 y -2, *type 1 and 2 prostaglandin H synthase*), que también se llaman ciclooxigenasa-1 y -2 (COX-1 y -2, *cyclooxygenase-1 and -2*). Ambas isoformas de PGHS convierten el ácido araquidónico en la prostaglandina G₂ inestable y luego en la prostaglandina H₂. Estas enzimas son el objetivo de muchos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal antiinflammatory drugs*). De hecho, las acciones tocolíticas de los NSAID específicos, como se discute en el capítulo 42 (p. 826), se consideraron prometedoras hasta que se demostró que tenían efectos fetales adversos (Loudon, 2003; Olson, 2003, 2007).

A través de las prostaglandinas isomerasas, la prostaglandina H₂ se convierte en prostaglandinas activas. Estas incluyen prostaglandinas E₂ (PGE₂, *prostaglandins E₂*), F_{2 α} (PGF_{2 α} , *prostaglandins F_{2 α}*) e I₂ (PGI₂, *prostaglandins I₂*). La expresión de isomerasa es específica de tejido y por tanto controla la producción relativa de diversas prostaglandinas. Otro punto de control importante para la actividad de la prostaglandina es su metabolismo, que a menudo es a

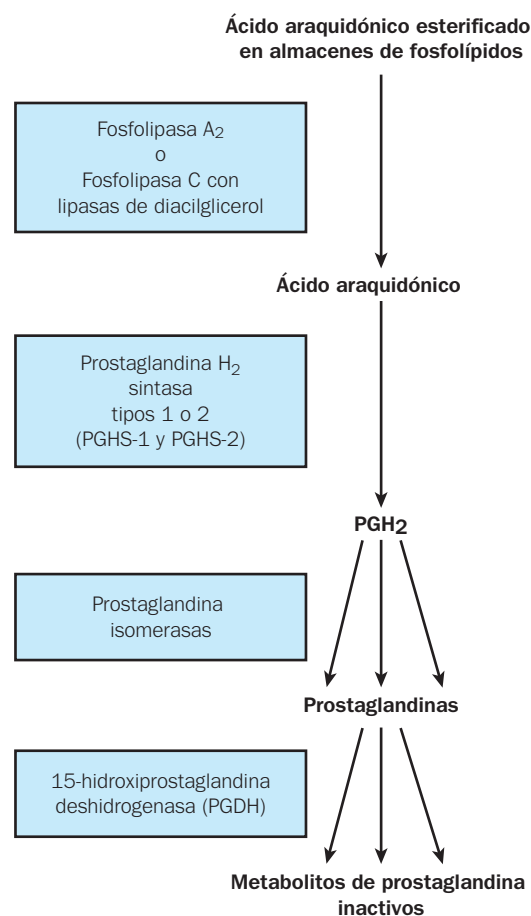


FIGURA 21-2 Descripción general de la ruta biosintética de la prostaglandina.

través de la acción de 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa (PGDH, *15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase*). La expresión de esta enzima se regula de manera positiva durante el embarazo en el útero y el cuello uterino, lo que proporciona la importante capacidad de inactivar con mucha rapidez las prostaglandinas (Giannoulas, 2002; Kishore, 2014). Por tanto, las respuestas miométriales a las prostaglandinas provienen del equilibrio entre la síntesis de prostaglandinas frente al metabolismo, la expresión relativa de varios receptores de prostaglandinas o un cambio en las vías de señalización del receptor (Kandola, 2014; Lyall, 2002; Olson, 2007; Smith, 2001). Es muy posible que los prostanoídes contribuyan a la relajación del miometrio en una etapa del embarazo y a las contracciones del miometrio después del inicio del parto (Myatt, 2004).

Además del miometrio, el amnios sintetiza varios péptidos bioactivos y prostaglandinas que causan la relajación o la contracción del miometrio (véase figura 21-1). Al final del embarazo, la biosíntesis de prostaglandinas amnióticas aumenta y la fosfolipasa A₂ y PGHS-2 muestran una mayor actividad (Johnson, 2002). En consecuencia, muchos plantean la hipótesis de que las prostaglandinas regulan los eventos que conducen al parto. Es probable que el amnios sea la principal fuente de prostaglandinas de líquido amniótico, y su papel en la activación de las cascadas que promueven la rotura de la membrana es evidente. Sin embargo, la influencia de las prostaglandinas derivadas del amnios sobre la inactividad y la actividad uterina está menos delineada. Esto se debe a que el transporte de prostaglandinas desde el amnios a través del corion para acceder a los tejidos maternos está limitado por la expresión de PGDH.

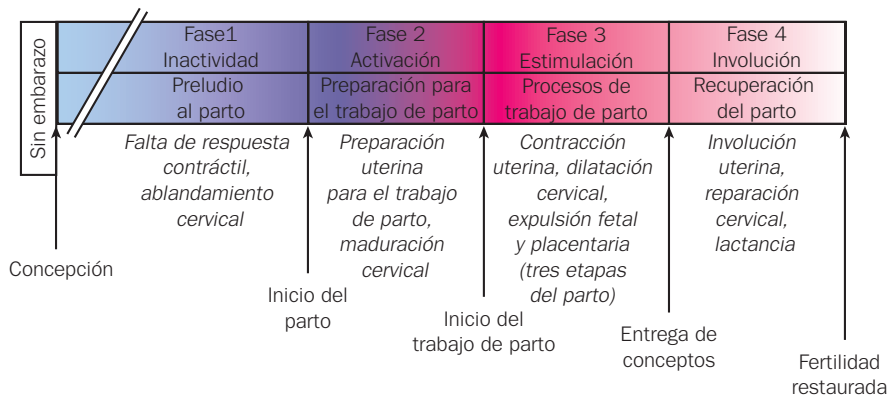


FIGURA 21-3 Las fases del parto.

FASE 1: INACTIVIDAD UTERINA Y MADURACIÓN CERVICAL

Como se muestra en la figura 21-3, el parto se puede dividir arbitrariamente en cuatro fases superpuestas que corresponden a las principales transiciones fisiológicas del miometrio y el cuello uterino durante el embarazo (Casey, 1993, 1997; Challis, 2000; Word, 2007). Estas fases de parto incluyen: 1) un preludio, 2) la preparación, 3) el proceso en sí mismo y 4) la recuperación. Es importante

destacar que las fases del parto no deben confundirse con las etapas clínicas del trabajo de parto, es decir, la primera, segunda y tercera etapas, que conforman la fase 3 del parto (figura 21-4).

Comenzando incluso antes de la implantación, se impone un periodo notablemente efectivo de inactividad del miometrio. Esta fase 1 por lo usual comprende 95% del embarazo y se caracteriza por la tranquilidad del músculo liso uterino con el mantenimiento de la integridad estructural cervical (figura 21-5). Todos los tipos de sistemas moleculares, neurológico, endocrino, paracrino y autocrino, son llamados para implementar y coordinar un estado de falta de respuesta uterina relativa. Además, debe existir un sistema complementario "a prueba de fallas" que proteja el útero contra agentes que podrían perturbar la tranquilidad de la fase 1.

Durante la fase 1, las células miometriales experimentan una modificación fenotípica a un estado no contráctil, y el músculo uterino se vuelve insensible a los estímulos naturales. Al mismo tiempo, el útero debe iniciar cambios extensos en su tamaño y vascularidad para acomodar el crecimiento fetal y prepararse para las contracciones uterinas. La falta de respuesta miometrial de la fase 1 continúa hasta casi el final del embarazo. Dicho esto, algunas contracciones del miometrio de baja intensidad se sienten durante la fase de reposo, pero normalmente no causan dilatación cervical. Estas contracciones son comunes hacia el final del embarazo, especialmente en multiparas, y se conocen como *contracciones de Braxton Hicks* o *trabajo de parto falso* (capítulo 4, p. 50).

La inactividad de la fase 1 probablemente proviene de: 1) acciones de estrógeno y progesterona a través de receptores intracelulares, 2) aumento mediado por receptor de la membrana plasmática de células miometriales en monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*), 3) generación de monofosfato de guanosa cíclico (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*) y 4) otros sistemas, incluida la modificación de los canales iónicos de células miometriales.

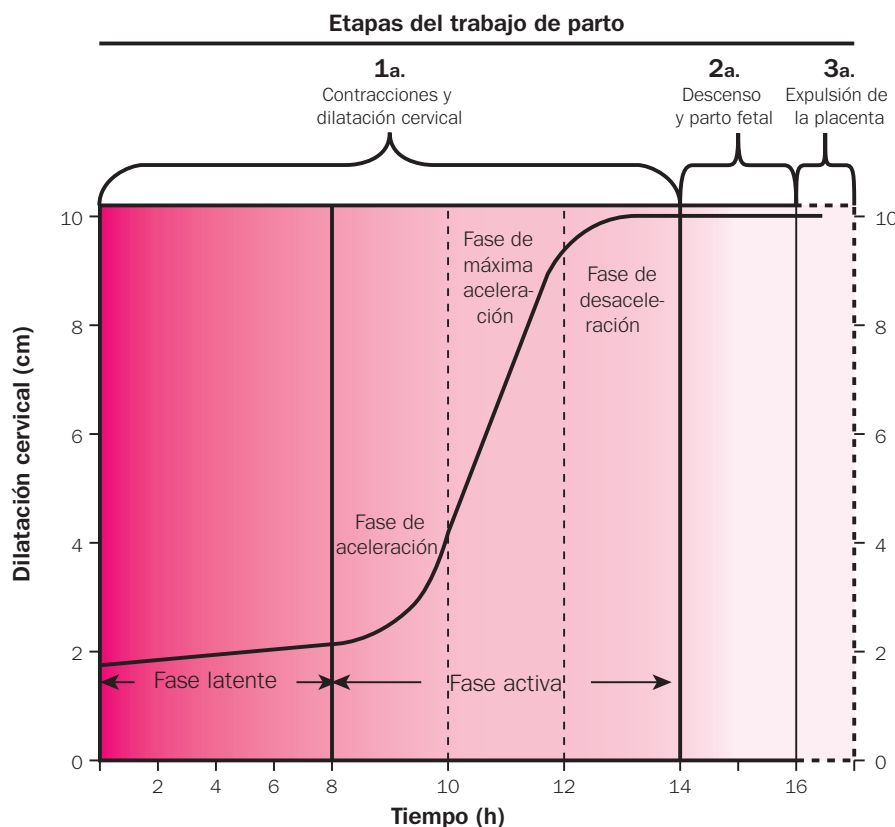


FIGURA 21-4 Composición de la curva de dilatación promedio para el parto en mujeres nulíparas. La curva se basa en el análisis de datos derivados de una gran serie consecutiva de mujeres. La primera etapa se divide en una fase latente relativamente plana y una fase activa rápidamente progresiva. En la fase activa, hay tres partes identificables: una fase de aceleración, una fase lineal de máxima aceleración y una fase de desaceleración. (Redibujado de Friedman EA. Labor: Clinical Evaluation and Management. 2a. ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978.)

Contracción y relajación del miometrio

El equilibrio entre la relajación y contracción del miometrio está controlado por la regulación transcripcional de hormonas esteroides y péptidos de genes clave y sus productos proteicos. La inactividad se logra en parte por: 1) disminución de la diafonía intracelular y reducción de los niveles intracelulares de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$); 2) regulación del canal iónico del potencial de la membrana celular; 3) activación de la respuesta de proteína desplegada por estrés del retículo endoplásmico uterino, y 4) degradación de la uterotonina. En contraste, la contractilidad resulta de: 1) interacciones mejoradas entre las proteínas de actina y miosina; 2) mayor excitabilidad de las

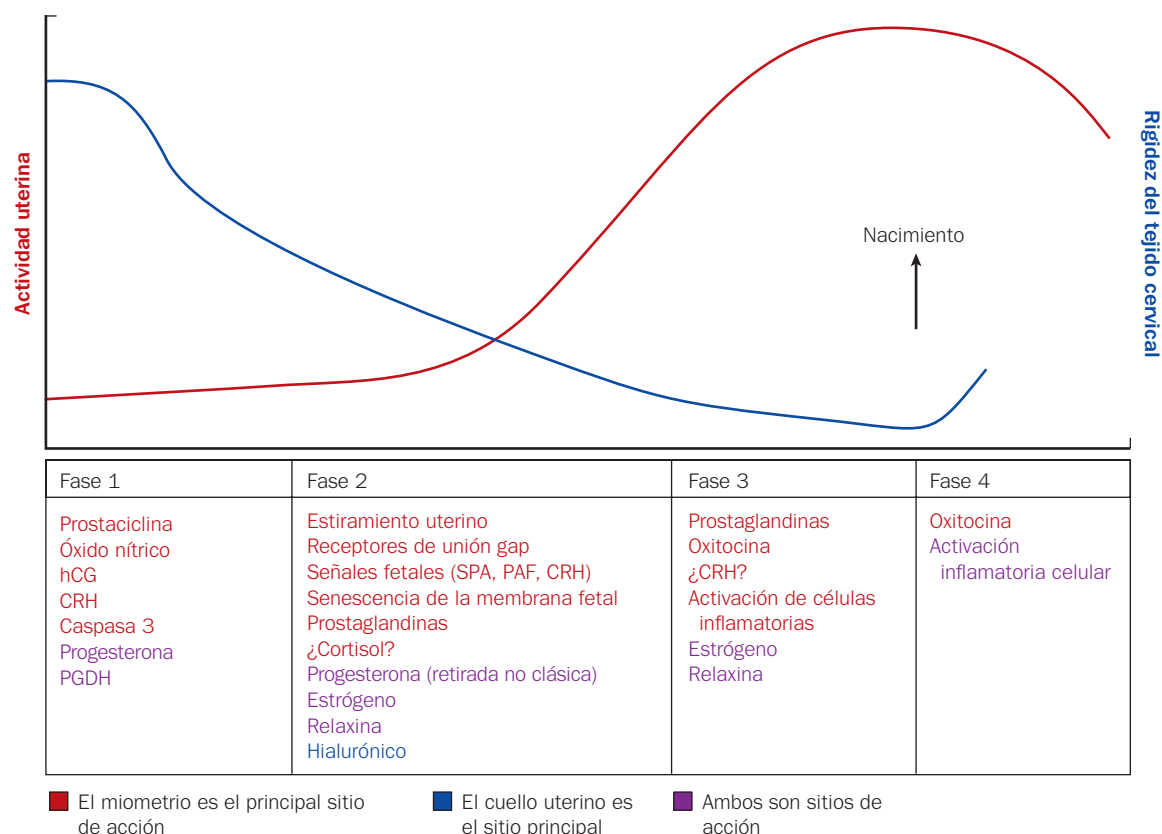


FIGURA 21-5 Los factores clave que se piensa que regulan las fases del parto humano. CRH (*corticotropin-releasing hormone*): hormona liberadora de corticotropina; hCG (*human chorionic gonadotropin*): gonadotropina coriónica humana; PAF (*platelet-activating factor*): factor activador de plaquetas; PGDH: prostaglandina deshidrogenasa; SPA (*surfactant protein A*): proteína surfactante A.

células miometriales individuales, y 3) promoción de la diafonía intracelular que permite el desarrollo de contracciones sincrónicas.

Interacciones de actina-miosina

Las proteínas de actina y miosina son esenciales para la contracción muscular. Para esto, la actina se debe convertir de una forma globular a una filamentosa. De hecho, un mecanismo potencial para el mantenimiento de la relajación es la promoción de la actina a una forma globular más que a fibrillas, que se requieren para la contracción (figura 21-6). Además, la actina se debe unir al citoesqueleto en los puntos focales de la membrana celular para permitir que se desarrolle la tensión.

La actina debe asociarse con la miosina, que se compone de múltiples cadenas ligeras y pesadas. El acoplamiento de la miosina y la actina activa la adenosina trifosfatasa (ATPasa, *adenosine triphosphatase*), hidroliza el trifosfato de adenosina y genera fuerza. Esta interacción se produce por la fosforilación enzimática de la cadena ligera de miosina de 20 kDa (Stull, 1998). Esto es catalizado por la enzima *cinasa de la cadena ligera de la miosina*, que se activa por el calcio. El calcio se une a la *calmodulina*, una proteína reguladora de unión al calcio, que a su vez se une y activa la cinasa de la cadena ligera de la miosina.

Por tanto, lógicamente, la relajación uterina ordinariamente es promovida por condiciones que disminuyen las concentraciones de $(Ca^{2+})_i$. A diferencia de los agentes que provocan la contracción actúan sobre las células miometriales para aumentar los niveles de $(Ca^{2+})_i$. O bien, permiten un influjo de calcio extracelular a través de canales del calcio regulados por voltaje (véase figura 21-6). Los canales de iones abiertos por voltaje se abren, los iones de calcio adicionales se mueven dentro de la célula y se produce la despolarización celular.

Por ejemplo, la prostaglandina $F_{2\alpha}$ y la oxitocina se unen a sus respectivos receptores durante el trabajo de parto para abrir canales del calcio activados por voltaje. La activación de estos receptores también libera calcio del retículo sarcoplásmico para disminuir la electronegatividad dentro de la célula. Además, una mayor localización de los canales de catión no selectivos en la membrana celular promueve la entrada de Ca^{2+} (Ying, 2015). El aumento en los niveles de $(Ca^{2+})_i$ a menudo es transitorio. Sin embargo, las contracciones pueden prolongarse mediante la inhibición de la miosina fosfatasa, una enzima que desfosforila la miosina (Woodcock, 2004).

Regulación de los potenciales de membrana

Como se indicó, la excitabilidad de los miocitos está regulada en parte por los cambios en el gradiente del potencial electroquímico mediante la membrana plasmática. Antes del parto, los miocitos mantienen una electronegatividad interior relativamente alta. El mantenimiento de un potencial de membrana hiperpolarizado atenúa la excitación de las células del músculo liso y está regulado por canales iónicos.

De acuerdo con la importancia de la inactividad miometrial, numerosos canales del potasio controlan el potencial de membrana. Un regulador clave es el voltaje de conductividad amplio y el canal de K activado con Ca^{2+} (BK_{Ca}) (Pérez, 1993). En fisiología normal, el canal miometrial BK_{Ca} juega roles duales y opuestos para mantener un equilibrio entre la inactividad uterina y la contractilidad. El canal BK_{Ca} se expresa de manera abundante en el miometrio. Durante la mayor parte del embarazo, la abertura del canal BK_{Ca} permite que el potasio salga de la célula para mantener la electronegatividad interior, evitando así la afluencia y contracción de Ca^{2+} con entrada de voltaje. La mejora de la abertura del canal BK_{Ca} da como resultado la

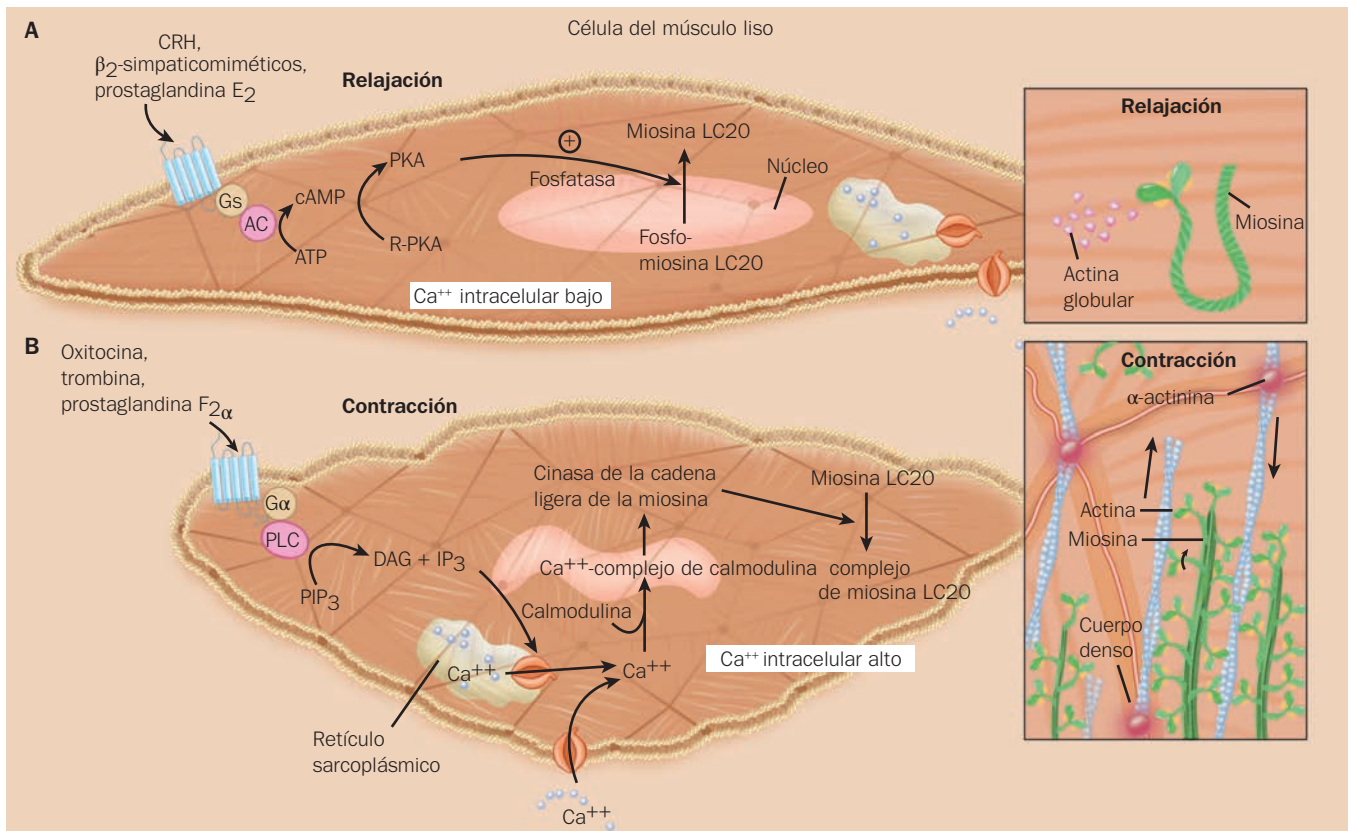


FIGURA 21-6 Contracción y relajación de miocitos uterinos. **A.** La relajación uterina se mantiene por factores que aumentan los niveles de adenosina monofosfato cíclico de miocitos (cAMP). Esto activa la (PKA, *protein kinase A*): proteína cinasa A para promover la actividad de la fosfodiesterasa con la desfosforilación de la (MLCK, *myosin light-chain kinase*): cinasa de la cadena ligera de la miosina. Otros procesos sirven para mantener la actina en forma globular y así prevenir la formación de fibrilla necesaria para las contracciones. **B.** Las contracciones uterinas son el resultado de la reversión de estas secuencias. La actina ahora asume una forma fibrilar, y el calcio ingresa a la célula para combinarse con la calmodulina y formar complejos. Estos complejos activan la MLCK para provocar la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina. Esto genera actividad de ATPasa para causar el deslizamiento de la miosina sobre las fibrillas de actina, que es una contracción uterina. AC (*adenylyl cyclase*): adenilil ciclasa; Ca^{2+} (*calcium*): calcio; DAG (*diacylglycerol*): diacilglicerol; Gs y $\text{G}\alpha$ (*G-receptor proteins*): proteínas del receptor G; IP_3 (*inositol triphosphate*): trifosfato de inositol; LC20 (*light chain 20*): cadena ligera 20; PIP_3 (*phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate*): fosfatidilinositol 3, 4, 5-trifosfato; PLC (*phospholipase*): fosfolipasa C; R-PKA (*inactive protein kinase*): proteína cinasa inactiva. (Redibujado de Smith R. Parturition. *N Engl J Med* 2007 Jan 18;356(3):271-283.)

relajación del miometrio, mientras que la inhibición del canal BK_{Ca} aumenta la contractilidad miometrial. La capacidad del canal BK_{Ca} para regular la dinámica del calcio y, en última instancia, la contractilidad uterina desde el inicio de la gestación hasta al final puede ser el resultado de cambios temporales en la expresión del canal BK_{Ca} y/o similares que interactúan con BK_{Ca} (Wakle-Prabakaran, 2016).

Las uniones gap del miometrio

Las señales celulares que controlan la contracción y la relajación del miometrio se pueden transferir de manera efectiva entre las células a través de los canales de unión intercelulares. La comunicación se establece entre los miocitos mediante uniones gap, que ayudan al paso de las corrientes de acoplamiento eléctrico o iónico, así como al acoplamiento de metabolitos. Los canales transmembranales que forman las uniones gap están formados por dos "hemicanales" de proteínas (Saez, 2005). Estas *conexonas* están compuestas cada una por seis proteínas de la subunidad de *conexina* (figura 21-7). De éstos, *conexina-43* se expresa en el miometrio y las concentraciones aumentan cerca del inicio del parto. Los pares de *conexonas* establecen un conducto entre las células acopladas para el intercambio de pequeñas moléculas que pueden ser nutrientes, desechos, metabolitos, segundos mensajeros o iones.

Se cree que los números óptimos y los tipos de uniones gap son importantes para la sincronía miometrial eléctrica.

La progesterona mantiene la inactividad uterina en parte por mecanismos que disminuyen la expresión de varias proteínas clave necesarias para la contractilidad. Estas *proteínas asociadas a la contracción* (CAP, *contraction-associated proteins*) incluyen el receptor de la oxitocina, el receptor de prostaglandina F y *conexina-43*. Al final del embarazo, el aumento del estiramiento junto con una mayor dominancia de estrógenos incrementa los niveles de CAP. La integración de diversas vías reguladoras culmina en la inhibición liberada de los niveles de *conexina-43* y del receptor de la oxitocina para promover una mayor contractilidad uterina (Na-deem, 2016; Renthal, 2010; Williams, 2012b).

Respuesta al estrés del retículo endoplásmico

Como otro mecanismo potencial, la progesterona mantiene la inactividad uterina a través del apoyo de la *caspasa 3* miometrial, que es un agente anticontráctil (Jeyasuria, 2009). Esta proteína degrada tanto la actina como la proteína específica de unión gap, *conexina-43* (Kyathanahalli, 2015).

En ratones, la activación de la *caspasa 3* miometrial está regulada por una respuesta al estrés del retículo endoplásmico inducido

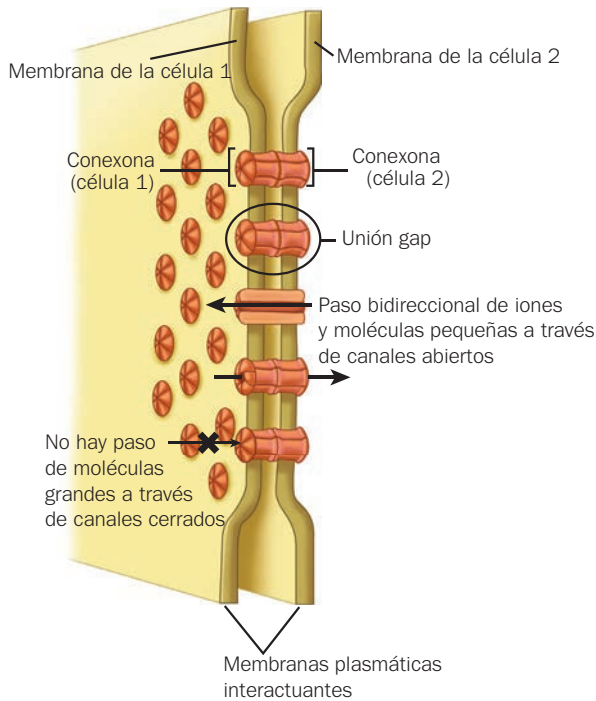


FIGURA 21-7 Las subunidades de proteína de los canales de unión gap se llaman conexinas. Seis conexinas forman un hemicanal (conexona) y dos conexonas (una de cada célula) forman un canal de unión gap. Los enlaces y los canales de unión gap se pueden formar a partir de una o más proteínas conexinas. La composición del canal de unión gap es importante para la selectividad de estos canales con respecto al paso de las moléculas y la comunicación entre las células.

por el embarazo (ERSR, *endoplasmic reticulum stress response*). Como antecedentes, el retículo endoplásmico ayuda al plegamiento y transporte de proteínas. Las irregularidades funcionales hacen que las proteínas mal plegadas se acumulen y activen la ERSR. La ERSR y su respuesta de proteína desplegada (UPR, *unfolded-protein response*) son mecanismos celulares que funcionan para mantener la homeostasis frente a estímulos, como el estiramiento y la inflamación. La ERSR prolongada promueve la activación de la caspasa 3 para preservar la inactividad a pesar de estos estímulos.

Receptores acoplados a proteínas G

Varios receptores de superficie celular regulan de manera directa la contractilidad de los miocitos. Las discusiones hasta ahora han descrito receptores unidos a canales iónicos que regulan el Ca^{2+} intracelular y el potencial de membrana. Además, numerosos receptores acoplados a proteína G parecen estar modificados durante las fases del parto. Varios de estos están presentes en el miometrio y se asocian con la activación de adenilil ciclasa mediada por $G_{\alpha s}$ para producir niveles de cAMP más elevados. Estos receptores junto con los ligandos apropiados pueden actuar con hormonas esteroides sexuales para mantener la inactividad uterina (Price, 2000; Sanborn, 1998). Algunos ejemplos son el receptor de LH y el receptor de hormona liberadora de corticotropina 1 (CRHR1, *corticotropin-releasing hormone receptor 1*), ambos descritos en esta sección (figura 21-8). Otros receptores miometriales acoplados a proteína G, en cambio, están asociados con la activación de la fosfolipasa C mediada por proteína G, que recuerda el ácido araquidónico liberado. Los ligandos para los receptores acoplados a proteína G incluyen numerosos neuropéptidos, hormonas y autacoides. Muchos de estos están disponibles para el miometrio durante el embarazo en alta concentración a través de mecanismos *endocrinos* o *autocrinos*.

Los receptores adrenérgicos- β son ejemplos prototípicos de señalización de cAMP que causan la relajación del miometrio. Los

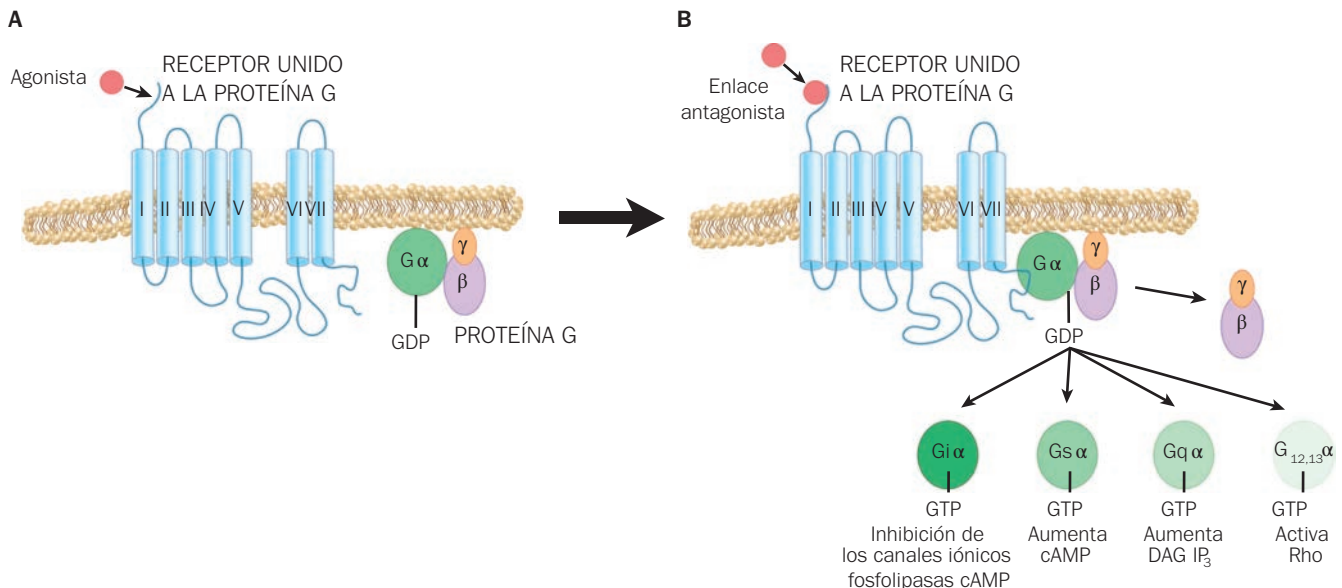


FIGURA 21-8 Vías de transducción de señal del receptor acoplado a proteína G. **A.** Los receptores acoplados a proteínas heterotriméricas (GTP, *guanosine-triphosphate*): guanosina-trifosfato (proteínas G) son proteínas transmembrana integrales que transducen señales extracelulares al interior de la célula. Los receptores acoplados a proteína G exhiben un motivo estructural común que consiste en siete regiones que abarcan la membrana. **B.** La ocupación del receptor promueve la interacción entre el receptor y la proteína G en la superficie interior de la membrana. Esto induce un intercambio de difosfato de guanosina (GDP, *guanosine diphosphate*) para GTP en la subunidad α de la proteína G y la disociación de la subunidad α del heterodímero $\beta\gamma$. Dependiendo de su isoforma, el complejo de la subunidad GTP- α media la señalización intracelular ya sea de manera indirecta actuando sobre moléculas efectoras tales como adenilil ciclasa (AC) o fosfolipasa C (PLC), o de manera directa regulando el canal iónico o la función de la cinasa. cAMP: monofosfato de adenosina cíclico; DAG: diacilglicerol; IP_3 : trifosfato de inositol.

receptores β -adrenérgicos median los aumentos estimulados por G_{as} en adenilil ciclasa, niveles elevados de cAMP y relajación de células miometriales. El factor limitante de la velocidad es probablemente el número de receptores expresados y el nivel de expresión de adenilil ciclasa. Los agentes que se unen a estos receptores se han usado para la tocólisis del trabajo de parto prematuro e incluyen ritodrina y terbutalina (capítulo 42, p. 826).

Las hormonas luteinizante y hCG comparten el mismo receptor, y éste acoplado a proteína G se ha encontrado en el músculo liso del miometrio y en los vasos sanguíneos (Ziecik, 1992). Los niveles de receptores miometriales de LH-hCG durante el embarazo son mayores antes que durante el parto. La gonadotropina coriónica actúa para activar la adenilil ciclasa a través de un sistema de unión a G_{as} del receptor de membrana plasmática. Esto disminuye la frecuencia y la fuerza de contracción y reduce el número de uniones gap de células miometriales específicas de tejido (Ambrus, 1994; Éta, 1994). Por tanto, los altos niveles circulantes de hCG pueden ser un mecanismo de inactividad uterina. En el ratón, las variaciones en la densidad del receptor de FSH también regulan la actividad contráctil del miometrio (Stilley, 2016).

La prostaglandina E_2 media sus diversos efectos celulares a través de cuatro receptores acoplados a la proteína G. En específico, los receptores de prostaglandina E_1 a E_4 (EP_1 - EP_4) se expresan en el miometrio durante el embarazo y con inicio del parto (Astle, 2005; Leonhardt, 2003). Los EP_2 y EP_4 actúan a través de G_{as} para elevar los niveles de cAMP y mantener la inactividad de la célula miometrial, pero cambian a una vía de activación de calcio $G_{q/11}$ durante el parto (Kandola, 2014). Los receptores EP_1 y EP_3 actúan a través de G_{oq} y G_{oi} para aumentar el Ca^{2+} intracelular y la contractilidad.

La hormona peptídica relaxina se une al receptor acoplado a proteína G denominado receptor 1 del péptido de la familia de la relaxina (RXFP1, *relaxin family peptide receptor 1*). La unión activa la adenilil ciclasa en las células del músculo liso uterino. La adenilil ciclasa, a su vez, previene el aumento de Ca^{2+} intracelular y, por tanto, promueve la inactividad uterina (Downing, 1993; Meera, 1995). Hay dos genes de relaxina humanos separados, designados H1 y H2. De estos, H1 se expresa principalmente en la decidua, el trofoblasto y la próstata, mientras que el H2 se expresa principalmente en el cuerpo lúteo. Se cree que la relaxina en el plasma de las mujeres embarazadas se origina exclusivamente a partir de la secreción del cuerpo lúteo. Los niveles plasmáticos alcanzan un pico de cerca de 1 ng/mL entre las 8 y 12 semanas de gestación. A partir de entonces, disminuyen a niveles más bajos que persisten hasta el término.

La hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) se sintetiza en la placenta y el hipotálamo. Discutido en la página 410, los niveles plasmáticos de CRH incrementan de manera dramática durante las últimas 6 a 8 semanas de embarazo normal y están implicados en mecanismos que controlan el momento del parto humano (Smith, 2007; Wadhwa, 1998). La CRH parece promover la inactividad del miometrio durante la mayor parte del embarazo, pero luego ayuda a las contracciones del miometrio con el inicio del parto. Los estudios sugieren que estas acciones opuestas se logran mediante acciones diferenciales de CRH a través de su receptor CRHR1. En el miometrio no funcional a término, la interacción de CRH con su receptor CRHR1 activa la vía de señalización G_s -adenilato ciclasa cAMP. Esto da como resultado la inhibición del inositol trifosfato (IP_3) y la estabilización de los niveles de $(Ca^{2+})_i$ (You, 2012). Sin embargo, en el miometrio del trabajo de parto a término, las concentraciones de $(Ca^{2+})_i$ son aumentadas por la activación de CRH de las proteínas G G_q y G_i y estimula la producción de IP_3 y una mayor contractilidad.

Monofosfato de guanosina cíclico

Como se acaba de describir, el cAMP es un importante mediador de la relajación miometrial. Sin embargo, la activación de la gua-

nilil ciclasa aumenta los niveles de monofosfato de guanosina cíclico intracelular (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*). Esto también promueve la relajación del músculo liso (Word, 1993). Los niveles de cGMP intracelular están aumentados en el miometrio gestante y pueden ser estimulados por el péptido natriurético auricular (ANP, *atrial natriuretic peptide*), los receptores de péptidos natriuréticos cerebrales (BNP, *brain natriuretic peptide*) y el óxido nítrico (Telfer, 2001). Todos estos factores y sus receptores se expresan en el útero gestante.

Degradación acelerada de la uterotonina

Además de los compuestos inducidos por el embarazo que promueven la capacidad de refracción de las células miometriales, la actividad de las enzimas que degradan o inactivan las uterotoninas producidas endógenamente aumenta notablemente en la fase 1. Algunas de estas enzimas degradantes y sus objetivos respectivos incluyen PGDH y prostaglandinas; encefalinasa y endotelinas; oxitocinasa y oxitocina; diamin oxidasa e histamina; catecol O-metiltransferasa y catecolaminas; angiotensinas y angiotensina-II; y factor activador de plaquetas (PAF, *platelet-activating factor*) y PAF acetilhidrolasa. Los niveles de varias de estas enzimas disminuyen tarde en la gestación (Germain, 1994).

■ Decidua

Para garantizar la inactividad uterina, la síntesis en la decidua de las prostaglandinas, en particular $PGF_{2\alpha}$, se suprime de manera notable. La supresión de la producción de prostaglandinas aquí persiste durante la mayor parte del embarazo, y el retiro de la supresión es un requisito previo para el parto (Norwitz, 2015).

La fase 1 de parto también promueve un ambiente de tolerancia inmune para proteger al feto. De manera concreta, las células estromales deciduales aseguran proactivamente que los antígenos fetales no desencadenen una respuesta inmune materna. Esto se debe a una capacidad reducida para atraer células T. Esta capacidad limitada deriva en parte del silenciamiento epigenético de genes de quimiocinas inflamatorias que atraen células T (Erlebacher, 2013; Nancy, 2012; PrabhuDas, 2015).

■ Reblandecimiento cervical

La etapa inicial de remodelación cervical, denominada reblandecimiento, comienza en la fase 1 del parto. Se caracteriza por una mayor integridad del tejido, pero el cuello uterino permanece firme e inflexible. Hegar (1895) describió por primera vez el ablandamiento palpable del segmento uterino inferior a las 4 a 6 semanas de gestación, y este signo se utilizó una vez para diagnosticar el embarazo. Clínicamente, el mantenimiento de la integridad anatómica y estructural del cuello uterino es esencial para que el embarazo continúe a término. La dilatación cervical prematura, la insuficiencia estructural o ambas pueden predecir el parto.

El ablandamiento cervical es el resultado del aumento de la vascularización, la hipertrofia e hiperplasia celular y los cambios estructurales y la composición lenta y progresiva en la matriz extracelular (Mahendroo, 2012; Myers, 2015; Word, 2007). La clave de los cambios en la matriz es que el colágeno, que es la principal proteína estructural del cuello uterino, experimenta cambios conformacionales que alteran la rigidez y la flexibilidad del tejido (Zhang, 2012). De manera específica, se altera el procesamiento de colágeno y el número o tipo de enlaces cruzados covalentes estables entre las triples hélices de colágeno. Los enlaces cruzados maduros entre los monómeros de colágeno recién sintetizados se reducen debido a la disminución de la expresión y la actividad de las enzimas que forman enlaces cruzados que comienzan al principio del embarazo (Akins, 2011; Drewes, 2007; Yoshida, 2014).

Estas enzimas son lisil hidroxilasa y lisil oxidasa. En conjunto, estos cambios al inicio del embarazo contribuyen a una mayor integridad del tejido.

La evaluación clínica *in vivo* del cuello uterino confirma la evidencia clínica de la importancia de los cambios en la matriz en el reblandecimiento cervical (Badir, 2013; Parra-Saavedra, 2011). La prevalencia de insuficiencia cervical también es más alta en aquellas con defectos hereditarios en la síntesis o ensamblaje de fibras de colágeno o elásticas (Anum, 2009; Hermanns-Le, 2005; Rahman, 2003; Wang, 2006). Ejemplos son los síndromes de Ehlers-Danlos y Marfan, discutidos en el capítulo 59 (p. 1151). Al mismo tiempo que la remodelación de la matriz en el periodo de ablandamiento, los genes implicados en la dilatación cervical y el parto se reprimen de manera activa (Hari Kishore, 2012).

FASE 2: PREPARACIÓN PARA EL TRABAJO DE PARTO

Para prepararse para el trabajo de parto, la inactividad miométrial de la fase 1 del parto debe suspenderse, lo que se conoce como *despertar* o *activación uterina*. Esta fase 2 del parto es una progresión de los cambios uterinos durante las últimas semanas del embarazo. Es importante destacar que los cambios de eventos asociados con la fase 2 pueden causar parto prematuro o retrasado.

Retirada de progesterona

Los factores clave en la activación uterina se muestran en la figura 21-5. En las especies que exhiben retirada de progesterona, la progresión hacia el parto y al trabajo de parto puede bloquearse mediante la administración de progesterona a la madre. Si la administración de progesterona en ausencia de la retirada clásica de progesterona en mujeres embarazadas consigue retrasar la aparición oportuna del parto o prevenir el trabajo de parto prematuro, continúa siendo investigada. La posibilidad de que las inyecciones que contienen progesterona o los supositorios vaginales puedan prevenir el trabajo de parto prematuro se ha estudiado en varios ensayos aleatorizados realizados durante los últimos 15 años. Estos se discuten en el capítulo 42 (p. 816), y su uso en la prevención del parto prematuro recurrente continúa siendo objeto de debate (Norman, 2016).

La retirada clásica de la progesterona como resultado de una disminución de la secreción no ocurre en el parto humano. Sin embargo, un mecanismo para la inactivación de la progesterona, mediante el cual el miometrio y el cuello uterino se vuelven refractarios a las acciones inhibitorias de la progesterona, se encuentra respaldado por estudios que usan antagonistas del receptor de la progesterona. La mifepristona es un antagonista de esteroide clásico que actúa a nivel del receptor de progesterona. Aunque menos eficaz para inducir el aborto o el trabajo de parto en mujeres posteriormente en el embarazo, la mifepristona parece tener algún efecto sobre la maduración cervical y el incremento de la sensibilidad miométrial a la uterotonina (Berkane, 2005; Chwalisz, 1994a).

Los diversos mecanismos mediante los cuales se logra la retirada o el antagonismo funcional de la progesterona es un área activa de investigación. Estos incluyen: 1) cambios en la expresión relativa de las isoformas del receptor de progesterona nuclear, PR-A, PR-B y PR-C; 2) interacción diferencial de PR-A y PR-B con potenciadores e inhibidores de la expresión génica; 3) alteraciones en la actividad de PR a través de cambios en la expresión de coactivadores o correpresores que influyen de manera directa en la función del receptor; 4) inactivación local de progesterona por enzimas metabolizadoras de esteroides o síntesis de

un antagonista natural, y 5) regulación por microRNA de las enzimas metabolizadoras de progesterona y factores de transcripción que modulan la inactividad uterina (Condon, 2003; Mahendroo, 1999; Mesiano, 2002; Nadeem, 2016; Renthal, 2010; Williams, 2012a). En conjunto, estas observaciones respaldan el concepto de que existen vías múltiples para una extracción funcional de progesterona.

Cambios en el miometrio

Los cambios en el miometrio de la fase 2 lo preparan para las contracciones del parto. Esto es el resultado de un cambio en la expresión de proteínas clave que controlan la inactividad uterina a una expresión de proteínas asociadas a la contracción, descrita con anterioridad (p. 405) (Renthal, 2015). De estas CAP, los receptores miométriales de la oxitocina y las proteínas de unión gap, tales como conexina-43, aumentan de manera notable en número. Estas CAP incrementan la irritabilidad uterina y la capacidad de respuesta a la *uterotonina*.

Otro cambio crítico en la fase 2 es la formación del segmento uterino inferior a partir del istmo. Con este desarrollo, la cabeza del feto a menudo desciende hasta la entrada pélvica o incluso la atraviesa, lo que se conoce como *alumbramiento*. El abdomen comúnmente sufre un cambio de forma, a veces descrito por las mujeres como “el bebé cayó”. También es probable que el segmento inferior del miometrio sea único en el segmento uterino superior, lo que da lugar a funciones distintas para cada término y durante el parto. Esto es respaldado por estudios en humanos que demuestran la expresión diferencial de los receptores de prostaglandinas y CAP dentro de las regiones miométriales de segmento superior e inferior (Astle, 2005; Blanks, 2003; Sparey, 1999). A corto plazo, la expresión elevada del gen *HoxA13* en el segmento miométrial inferior en comparación con el segmento superior también induce la expresión de CAP y la contractilidad regionalizada del segmento inferior (Li, 2016).

Receptores de oxitocina

Debido a su aplicación desde hace mucho tiempo para la inducción del trabajo de parto, parecía lógico que la oxitocina desempeñara un papel central en el trabajo de parto espontáneo. Los niveles del receptor miométrial de la oxitocina aumentan durante la fase 2 del parto, y el nivel de mRNA del receptor de la oxitocina en el miometrio humano a término es mayor que el encontrado en el miometrio pretérmino (Wathes, 1999). Sin embargo, no está claro si la oxitocina desempeña un papel en las primeras fases de la activación uterina o si su única función es en la fase expulsiva del parto. La mayoría de los estudios de regulación de la síntesis del receptor miométrial de la oxitocina se han llevado a cabo en roedores. La interrupción del gen del receptor de la oxitocina en el ratón no afecta el parto. Esto sugiere que, al menos en esta especie, los sistemas múltiples probablemente aseguran que ocurra el parto.

La progesterona y el estradiol parecen ser los principales reguladores de la expresión del receptor de la oxitocina. El tratamiento con estradiol *in vivo* o en explantes miométriales aumenta las concentraciones del receptor de la oxitocina miométrial. Sin embargo, esta acción se previene mediante el tratamiento simultáneo con progesterona (Fuchs, 1983). La progesterona también puede actuar dentro de la célula miométrial para mejorar la degradación del receptor de la oxitocina e inhibir la activación de la oxitocina de su receptor en la superficie celular (Bogacki, 2002). Estos datos indican que uno de los mecanismos por los cuales la progesterona mantiene la inactividad uterina es a través de la inhibición de una respuesta miométrial de la oxitocina.

■ Maduración cervical

Antes de que comiencen las contracciones, el cuello uterino debe someterse a una extensa remodelación. Esto finalmente conduce a que el cuello uterino ceda y se dilate por contracciones uterinas intensas. Las modificaciones cervicales durante la fase 2 incluyen principalmente cambios en el tejido conjuntivo, denominados *maduración cervical*. La transición de la fase de ablandamiento a la de maduración comienza semanas o días antes del parto. Durante esta transformación, la matriz cervical cambia sus cantidades totales de *glucosaminoglucanos*, que son polisacáridos lineales grandes, y *proteoglucanos*, que son proteínas unidas a estos glucosaminoglucanos.

Muchos de los procesos que ayudan a la remodelación cervical están controlados por las mismas hormonas que regulan la función uterina. Dicho esto, los eventos moleculares de cada uno son variados debido a las diferencias en la composición celular y los requisitos fisiológicos. Por ejemplo, la hormona relaxina regula la inactividad del miometrio. También regula la maduración cervical, pero a través de la proliferación celular y la modulación de los componentes de la matriz extracelular (Park, 2005; Soh, 2012). El cuerpo uterino tiene un predominio de músculo liso. Por el contrario, el cuello uterino tiene una alta proporción de fibroblastos para suavizar las células musculares, y la matriz extracelular contribuye de manera significativa a la masa de tejido general. Estudios recientes en el cuello uterino humano sin embarazo informan un gradiente espacial de células de músculo liso. En específico, las células del músculo liso constituyen casi 50% de las células del estroma en el orificio interno, pero sólo 10% en el orificio externo (Vink, 2016).

Tejido conjuntivo cervical

Colágeno. El cuello uterino es un tejido rico en matriz extracelular. Los constituyentes de la matriz incluyen colágeno de tipos I, III

y IV, proteínas matricelulares, glucosaminoglucanos, proteoglucanos y fibras elásticas. De estos, el colágeno es en gran parte responsable de la disposición estructural del cuello uterino. Durante el ensamblaje del colágeno, múltiples moléculas de triple hélice de colágeno se entrecruzan entre sí por las acciones de la lisil oxidasa para formar fibrillas. Además, el tamaño de la fibrilla, el empaque y la organización determinan la fuerza y las propiedades mecánicas del cuello uterino. Estas propiedades están reguladas en parte por proteoglucanos que se unen al colágeno tales como decorina o biglicano, así como proteínas matricelulares como la trombospodina 2 (figura 21-9).

Una mayor renovación del colágeno durante el embarazo probablemente permita la sustitución gradual de fibrillas de colágeno cruzadas maduras con fibrillas mal entrecruzadas, que producen una mayor desorganización del colágeno. Este aumento de volumen de renovación, en lugar de pérdida de colágeno para lograr la remodelación cervical, está respaldado por estudios en ratones y humanos los cuales documentan ningún cambio en el contenido de colágeno entre estados no grávidos y embarazo a término (Akins, 2011; Myers, 2008; Read, 2007; Yoshida, 2014). En apoyo adicional, polimorfismos o mutaciones en genes requeridos para el ensamblaje de colágeno se asocian con una incidencia elevada de la insuficiencia cervical (Anum, 2009; Rahman, 2003; Warren, 2007).

Glucosaminoglucanos y proteoglucanos. El hialuronano es un polisacárido de alto peso molecular que funciona solo, mientras que la mayoría de los otros glucosaminoglucanos (GAG, *glycosaminoglycans*) se complementan con proteínas para formar proteoglucanos. El hialuronano es una molécula hidrófila que llena el espacio y, por tanto, se cree que una mayor producción de hialuronano durante la maduración cervical aumenta la viscoelasticidad, la hidratación y la desorganización de la matriz. La síntesis de hialuronano se lleva a cabo mediante isoenzimas de hialuronano sintasa y la expresión de estas enzimas se eleva en el cuello uterino durante la maduración (Akgul, 2012; Straach, 2005).

Aunque no está bien definido, también se sugieren cambios en la composición del proteoglucano para acompañar a la maduración cervical. Al menos tres pequeños proteoglucanos ricos en leucina se expresan en la cervix-decorina, biglicano y fibromodulina (Westergren-Thorsson, 1998). En otros tejidos conjuntivos, la decorina interactúa con el colágeno para regular el empaque, el orden y la resistencia de las fibrillas de colágeno (véase figura 21-9) (Ameje, 2002). Además del cuello uterino, estos proteoglucanos se expresan en las membranas fetales y el útero.

Cambios inflamatorios. En la fase 2, las células inmunes residentes se localizan en el estroma cervical, aunque se ha cuestionado el papel funcional de estas células en esta fase de la remodelación. Los estudios de micromatrices que comparan los patrones de expresión génica a término tanto antes como después de la maduración cervical muestran un pequeño aumento en la expresión génica proinflamatoria. Por el contrario, la expresión génica proinflamatoria e inmunosupresora en el cuello uterino después del parto aumenta marcadamente en comparación con la de

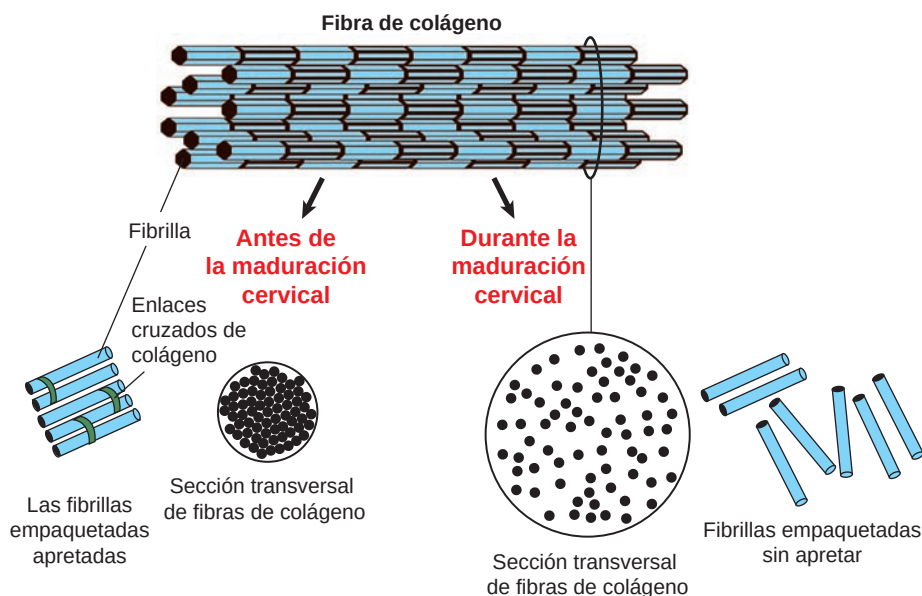


FIGURA 21-9 La arquitectura de la fibra de colágeno se reorganiza en las fases 1 y 2 del parto para permitir un aumento gradual en la integridad mecánica del cuello uterino. Una fibra de colágeno se compone de muchas fibrillas. El tamaño y el empaquetamiento de las fibrillas están regulados en parte por pequeños proteoglucanos como la decorina y por la densidad de los enlaces cruzados de colágeno. En la fase 1, el tamaño de la fibrilla es uniforme y las fibrillas están bien organizadas, aunque una disminución en la densidad del entrecruzamiento ayuda a suavizar. Durante la maduración cervical en la fase 2, el tamaño de la fibrilla es menos uniforme, y el espacio entre las fibrillas de colágeno y las fibras es mayor y desorganizado.

Inducción de la maduración cervical

En algunas especies no humanas, las cascadas de eventos que permiten la maduración cervical se inducen al disminuir las concentraciones séricas de progesterona, y en los humanos, la administración de antagonistas de la progesterona causa la maduración cervical.

Además de los cambios en la matriz, durante el embarazo, las células epiteliales endocervicales proliferan de tal manera que las glándulas endocervicales representan un porcentaje significativo de la masa cervical. El canal endocervical está revestido con epitelio escamoso columnar secretor de moco y estratificado. Estas células forman una barrera mucosa y una estrecha barrera de unión que protege contra la invasión microbiana (Akgul, 2014; Blaskewicz, 2011; Timmons, 2007). El epitelio de la mucosa reconoce y disuade la invasión de patógenos a través de la expresión de receptores tipo *Toll* que identifican patógenos y a través de péptidos antimicrobianos e inhibidores de la proteasa. Además, estos epitelios expresan señales a las células inmunes subyacentes cuando un desafío patógeno excede su capacidad protectora (Wira, 2005).

Es intrigante imaginar que el feto humano maduro proporciona la señal para iniciar el parto y la evidencia de la señalización fetal está aumentando (Mendelson, 2017). El feto puede transmitir señales a través de agentes sanguíneos que actúan sobre la placenta o a través de la secreción en el líquido amniótico.

El crecimiento fetal es un componente importante en la activación uterina en la fase 2 del parto. Con la activación uterina, se requiere estiramiento para la inducción de CAP específicas. Por lo regular, el estiramiento incrementa la expresión de conexina-43 y los receptores de la oxitocina. Los niveles de péptido liberador de gastrina, un agonista estimulador para el músculo liso, también se aumenta con el estiramiento en el miometrio (Tattersall, 2012).

Se siguen definiendo los sistemas de señalización celular que están influenciados por el estiramiento para regular la célula miométrial. Este proceso de *meccanotransducción* puede incluir la activación de los receptores de superficie celular o los canales iónicos, la transmisión de señales a través de la matriz extracelular o la liberación de moléculas autocrinas que actúan de manera directa sobre el miometrio (Shvynova, 2007; Young, 2011).

Los niveles de CRH en el plasma materno son bajos en el primer trimestre y aumentan desde el estado de gestación hasta el término. En las últimas 12 semanas, los niveles plasmáticos de CRH aumentan de manera exponencial, alcanzan su punto máximo durante el trabajo de parto y luego caen de manera precipitada des-

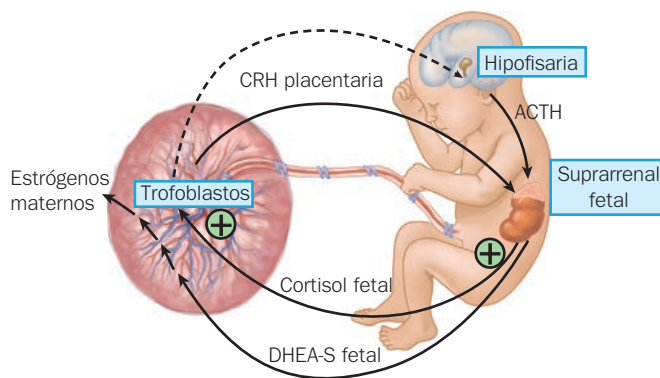


FIGURA 21-10 La cascada endocrina suprarrenal fetal de la placenta fetal. En la última etapa de la gestación, la (CRH, *corticotropin-releasing hormone*): hormona liberadora de corticotropina placentaria estimula la producción suprarrenal fetal de (DHEA-S, *dehydroepiandrosterone sulfate*): sulfato de dihidroepiandrosterona y cortisol. Este último estimula la producción de CRH placentaria, lo que conduce a una cascada de retroalimentación que mejora la producción de hormonas esteroides suprarrenales. ACTH (*adrenocorticotropic hormone*): hormona adrenocorticotrópica.

pués del parto (Frim, 1988; Sasaki, 1987). Las concentraciones de CRH en el líquido amniótico aumentan de manera similar al final del embarazo. La CRH es el único factor liberador de hormonas tróficas para tener una proteína de unión a suero específica. Durante la mayor parte del embarazo, la proteína de unión a CRH (CRH-BP, *CRH-binding protein*) se une a la mayor parte de la CRH circulante materna y esto la inactiva (Lowry, 1993). Durante el embarazo a término, sin embargo, los niveles de la CRH-BP en el plasma materno y el líquido amniótico disminuyen, lo que lleva a niveles marcadamente mayores de CRH biodisponible (Perkins, 1995; Petraglia, 1997).

En embarazos en los que el feto puede considerarse “estresado” por diversas complicaciones, las concentraciones de CRH en plasma fetal, líquido amniótico y plasma materno son mayores que las observadas en una gestación normal (Berkowitz, 1996; McGrath, 2002). La placenta es la fuente probable de esta concentración elevada de CRH. Por ejemplo, el contenido de CRH placentaria es cuatro veces mayor en placentas de mujeres con preeclampsia que en aquellas de embarazos normales (Perkins, 1995).

La CRH placentaria se cree que desempeña varias funciones en la regulación del parto. Puede mejorar la producción de cortisol fetal para proporcionar retroalimentación positiva para que la placenta produzca más CRH. Al final del embarazo, la fase 2 o 3 de la modificación del parto en el receptor de CRH favorece un cambio de la formación de cAMP a niveles de calcio de células del miometrio aumentados a través de la activación de la proteína cinasa C (You, 2012). La oxitocina actúa para atenuar la acumulación estimulada por la CRH de cAMP en el tejido miometrial. La CRH actúa para aumentar la fuerza contráctil miometrial en respuesta a PGF_{2α} (Benedetto, 1994). Finalmente, la CRH estimula la síntesis de esteroides C₁₉ suprarrenales fetales, aumentando así el sustrato para la aromatización placentaria.

Algunos han propuesto que el aumento del nivel de CRH al final de la gestación refleja un *reloj fetal-placentario* (McLean, 1995). Las concentraciones de CRH varían mucho entre las mujeres, y la tasa de aumento en los niveles de CRH materna es un predictor más preciso del resultado del embarazo que una medida única (Leung, 2001; McGrath, 2002). En este sentido, la placenta y el feto, a través de eventos endocrinológicos, influyen en el momento del parto al final de la gestación normal.

Factor surfactante pulmonar fetal y activador de plaquetas

La proteína surfactante A (SP-A, *surfactant protein A*) producida por el pulmón fetal es necesaria para la maduración pulmonar. La SP-A es expresada por el amnios humano y la decidua, está presente en el líquido amniótico y estimula las vías de señalización en las células del miometrio humano (García-Verdugo, 2008; Lee, 2010; Snegovskikh, 2011). Sin embargo, quedan por esclarecer los mecanismos exactos mediante los cuales la SP-A activa la contractilidad miometrial en las mujeres. Un modo pueden ser sus efectos sobre las prostaglandinas. En específico, la SP-A inhibe de manera selectiva a la prostaglandina F_{2α} en la decidua a término, pero los niveles de SP-A disminuyen en el líquido amniótico a término (Chaiworapongsa, 2008). Además de la SP-A, el pulmón fetal forma el agente uterotónico como factor activador de plaquetas (Frenkel, 1996; Toyoshima, 1995). Este factor y la SP-A juegan un papel en la señalización fetal-materna para el parto (Gao, 2015).

Senescencia de la membrana fetal

Hacia el final del embarazo, las membranas fetales experimentan un envejecimiento fisiológico denominado senescencia celular (Menon, 2016). En las membranas fetales humanas y modelos animales, el estiramiento y el estrés oxidativo inducen a la membrana

fetal senescente a manifestar una forma de inflamación estéril denominada fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP, *senescent-associated secretory phenotype*). Esto a su vez propaga señales inflamatorias que debilitan aún más la membrana fetal y activan señales en la decidua y el miometrio para iniciar el parto. Por tanto, como la necesidad funcional de las membranas fetales disminuye a término, son capaces de promover señales que contribuyen a la iniciación del parto.

Anomalías fetales y parto diferido

Algunas pruebas muestran que los embarazos con producción marcadamente disminuida de estrógenos pueden estar asociados con la gestación prolongada. Estos “experimentos naturales” incluyen mujeres con deficiencia de sulfatasa placentaria hereditaria y anencefalia fetal con hipoplasia suprarrenal. El amplio rango de longitud gestacional visto con estos trastornos, sin embargo, cuestiona el papel exacto del estrógeno en el inicio del parto humano.

Otras anomalías fetales que previenen o reducen de manera extrema la entrada de orina fetal o secreciones pulmonares en el líquido amniótico no prolongan el embarazo humano. Los ejemplos son la agenesia renal y la hipoplasia pulmonar, respectivamente. Por tanto, una señal fetal a través del brazo paracrino del sistema de comunicación materno-fetal no parece ser obligatoria para el inicio del parto.

Algunas anomalías cerebrales del ternero fetal, el cordero fetal y, en ocasiones, el feto humano retrasan el momento normal del parto. Hace más de un siglo, Rea (1898) observó una asociación entre la anencefalia fetal y la gestación humana prolongada. Malpas (1933) amplió estas observaciones y describió un embarazo con un feto anencefálico que se prolongó a 374 día (53 semanas). Concluyó que la asociación entre la anencefalia y la gestación prolongada era atribuible a la función anómala fetal-hipofisaria-suprarrenal del feto. De hecho, las glándulas suprarrenales del feto anencefálico son muy pequeñas y, a término, pueden ser sólo del 5 al 10% más grandes que las de un feto normal. Esto es causado por una falla en el desarrollo de la zona fetal que por lo normal representa la mayor parte de la masa suprarrenal fetal y la producción de hormonas esteroides C₁₉ (capítulo 5, p. 104). Dichos embarazos están asociados con retraso en el parto y sugieren que las glándulas suprarrenales fetales son importantes para el inicio oportuno del parto.

FASE 3: TRABAJO DE PARTO

Esta fase es sinónimo de trabajo de parto activo, que habitualmente se divide en tres etapas. Estos componen el gráfico de trabajo de parto comúnmente utilizado que se muestra en la figura 21-4. La primera etapa comienza cuando se logran contracciones uterinas regulares, de frecuencia, intensidad y duración suficientes para provocar el adelgazamiento cervical, que se denomina *borramiento*. Varias uterotoninas pueden ser importantes para el éxito de esta etapa de trabajo de parto activo (véase figura 21-5). Se ha demostrado que estos estimulan la contracción del músculo liso a través del acoplamiento de proteína G. Esta etapa de trabajo de parto finaliza cuando el cuello uterino está completamente dilatado, unos 10 cm, para permitir el paso de un feto de tamaño normal a término. La primera etapa del parto, por tanto, es la *etapa de borramiento y dilatación cervical*. La segunda etapa comienza cuando la dilatación cervical se ha completado y finaliza con el parto. Por tanto, la segunda etapa del parto es la *etapa de expulsión fetal*. Por último, la tercera etapa comienza inmediatamente después del parto y finaliza con la expulsión de la placenta. Por consiguiente, la tercera etapa del parto es la *etapa de separación y expulsión de la placenta*.

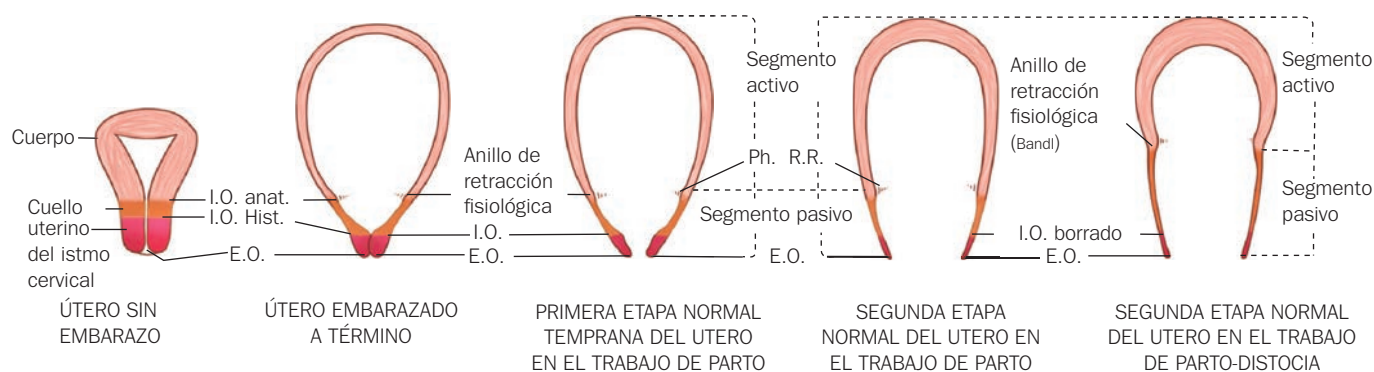


FIGURA 21-11 Secuencia del desarrollo de los segmentos y anillos en el útero a término y en trabajo de parto. Tenga en cuenta la comparación entre el útero de una mujer no embarazada, el útero a término y el útero durante el parto. El segmento uterino inferior pasivo se deriva del istmo y el anillo de retracción fisiológica se desarrolla en la unión de los segmentos uterinos superior e inferior. El anillo de retracción patológica se desarrolla a partir del anillo fisiológico. Anat. I.O. (*anatomical internal os*): os interno anatómico; E.O. (*external os*): os externo; Hist. I.O. (*histological internal os*): os interno histológico; Ph. R.R. (*physiological retraction ring*): anillo de retracción fisiológica.

■ Primera etapa: inicio clínico del parto

Contracciones uterinas del parto

En algunas mujeres, las contracciones uterinas intensas que provocan el parto comienzan repentinamente. En otros, la iniciación del parto se anuncia mediante la liberación espontánea de una pequeña cantidad de moco teñido de sangre por la vagina. Esta expulsión del tapón de moco que previamente había llenado el canal cervical durante el embarazo se conoce como “show” o “show sangriento”. Su aprobación indica que el parto ya está en progreso o que probablemente se prolongue en horas o días.

A diferencia de las contracciones musculares fisiológicas, las contracciones del músculo liso durante el parto son dolorosas. Se han sugerido varias causas posibles: 1) hipoxia del miometrio contraído, como la angina de pecho; 2) compresión de ganglios nerviosos en el cuello uterino y el útero inferior por haces musculares interconectados contraídos; 3) estiramiento cervical durante la dilatación, y 4) estiramiento del peritoneo que recubre el fondo.

De estos, la compresión de los ganglios nerviosos en el cuello uterino y el segmento uterino inferior por el miometrio contraído es una hipótesis especialmente atractiva. La infiltración paracervical con anestésico local por lo general produce un alivio apreciable del dolor con contracciones (capítulo 25, p. 490). Las contracciones uterinas son involuntarias y, en su mayor parte, independientes del control extrauterino. El bloqueo neuronal de la analgesia epidural no disminuye su frecuencia o intensidad. En otros ejemplos, las contracciones miométricas en mujeres parapléjicas y en mujeres después de una simpatectomía lumbar bilateral son normales pero indoloras.

El estiramiento mecánico del cuello uterino mejora la actividad uterina en varias especies, incluidos los humanos. Este fenómeno es el *reflejo de Ferguson* (Ferguson, 1941). Su mecanismo exacto no está claro y se ha sugerido la liberación de la oxitocina, pero no se ha demostrado. La manipulación del cuello uterino y la “extracción” de las membranas fetales se asocian con un aumento en los niveles sanguíneos de los metabolitos de la prostaglandina $F_{2\alpha}$.

El intervalo entre contracciones se estrecha de manera gradual aproximadamente 10 minutos en el inicio de la primera etapa del parto hasta tan sólo 1 minuto o menos en la segunda etapa. Los periodos de relajación entre contracciones, sin embargo, son esenciales para el bienestar fetal. Las contracciones irrefutables comprometen el flujo sanguíneo uteroplacentario lo suficiente como para causar hipoxemia fetal. En la fase activa del trabajo de parto, la duración de cada contracción oscila entre 30 y 90 segundos y

promedia 1 minuto. La intensidad de la contracción varía apreciablemente durante el trabajo de parto normal. En específico, las presiones del líquido amniótico generadas por contracciones durante el parto espontáneo promedian 40 mm Hg, pero varían de 20 a 60 mm Hg (capítulo 24, p. 479).

Distintos segmentos uterinos inferior y superior. Durante el trabajo de parto activo, las divisiones anatómicas uterinas que se iniciaron en la fase 2 del parto se vuelven cada vez más evidentes (figuras 21-11 y 21-12). Por palpación abdominal, incluso antes de la rotura de la membrana, los dos segmentos a veces se pueden diferenciar. El segmento superior es firme durante las contracciones, mientras que el segmento inferior es más suave, distendido y más pasivo. Este mecanismo es imperativo porque si todo el miometrio, incluidos el segmento uterino inferior y el cuello uterino, se contrae con simultaneidad y con la misma intensidad, la fuerza expulsiva final disminuiría marcadamente. Por tanto, el segmento

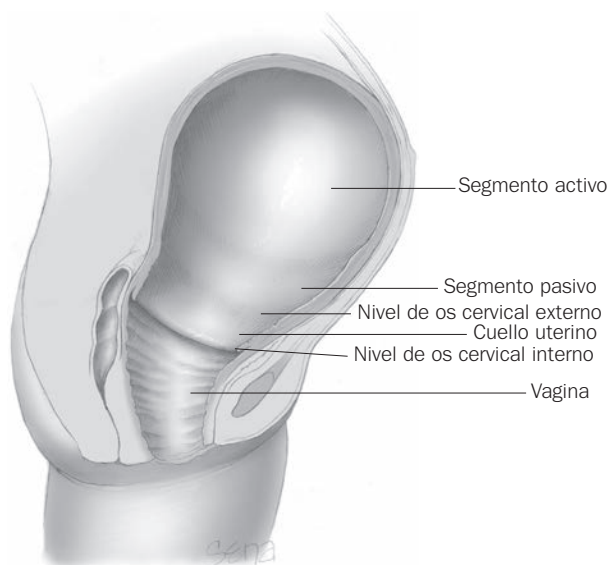


FIGURA 21-12 El útero en el momento del parto vaginal. El segmento superior activo se retrae alrededor de la parte que se presenta cuando el feto desciende por el canal del parto. En el segmento inferior pasivo, hay considerablemente menos tono miométrico.

superior se contrae, retrae y expulsa al feto. En respuesta a estas contracciones, el segmento uterino inferior ablandado y el cuello uterino se dilatan y forman así un tubo muy expandido y adelgazado a través del cual puede pasar el feto.

El miometrio del segmento superior no se relaja a su longitud original después de las contracciones. En cambio, se vuelve relativamente fijo en una longitud más corta. El segmento uterino superior activo contrae su contenido decreciente, pero la tensión miometrial permanece constante. El efecto final es mantener la holgura, manteniendo así la ventaja obtenida en la expulsión del feto. Al mismo tiempo, la musculatura uterina se mantiene en contacto firme con el contenido uterino. Como consecuencia de la retracción, cada contracción sucesiva comienza donde la dejó su predecesora. Por tanto, la parte superior de la cavidad uterina se vuelve un poco más pequeña con cada contracción sucesiva. Debido al acortamiento sucesivo de las fibras musculares, el segmento activo superior se engrosa de manera progresiva durante la primera y segunda etapas del trabajo de parto (véase figura 21-11). Este proceso continúa y da como resultado un segmento uterino superior muy engrosado inmediatamente después del parto.

Desde un enfoque clínico, es importante entender que el fenómeno de retracción del segmento superior depende de una disminución en el volumen de su contenido. Para que esto suceda, en particular al inicio del trabajo de parto, cuando todo el útero es casi un saco cerrado con una dilatación cervical mínima, la musculatura del segmento inferior debe estirarse. Esto permite que una mayor porción del contenido uterino ocupe el segmento inferior. El segmento superior se retrae sólo en la medida en que el segmento inferior se distiende y el cuello uterino se dilata.

La relajación del segmento uterino inferior refleja la misma progresión gradual de retracción. Recuerde que después de cada contracción del segmento superior, los músculos no vuelven a su longitud anterior, pero la tensión sigue siendo esencialmente la misma. En comparación, en el segmento inferior, el alargamiento sucesivo de las fibras con el trabajo de parto se acompaña de adelgazamiento, en lo normal a sólo unos pocos milímetros en la parte más delgada. Como resultado del adelgazamiento del segmento inferior y del engrosamiento concomitante del segmento superior, un límite entre los dos está marcado por un reborde en la superficie uterina interna: el *anillo de retracción fisiológica*. Cuando el adelgazamiento del segmento uterino inferior es extremo, como en el parto obstruido, el anillo es prominente y forma un *anillo de retracción patológica*. Esta condición anormal también se conoce como *anillo de Bandl*, que se trata en más detalle en el capítulo 23 (p. 455).

Cambios en la forma uterina. Cada contracción alarga de manera gradual la forma uterina ovoide y de ese modo reduce el diámetro horizontal. Este cambio de forma tiene efectos muy importantes en el proceso de trabajo de parto. Primero, hay mayor *presión en el eje fetal*, es decir, el diámetro horizontal más pequeño sirve para enderezar la columna vertebral fetal. Esto presiona firmemente el polo superior del feto contra el fondo, mientras que el polo inferior es empujado más hacia abajo. El alargamiento de la forma ovoide se ha estimado en 5 a 10 cm. En segundo lugar, con el alargamiento del útero, las fibras musculares longitudinales se tensan. Como resultado, el segmento inferior y el cuello uterino son las únicas partes del útero que son flexibles y éstas se tiran hacia arriba y alrededor del polo inferior del feto.

Fuerzas auxiliares

Después de que el cuello uterino se dilata por completo, la presión intraabdominal materna produce la fuerza más importante en la expulsión fetal. La contracción de los músculos abdominales si-

multáneamente con los esfuerzos respiratorios forzados con la glotis cerrada se conoce como *pujar*. La fuerza es similar a la defecación, pero la intensidad suele ser mucho mayor. La importancia de la presión intraabdominal se muestra por el descenso prolongado durante el parto en mujeres parapléjicas y en aquellas con un bloqueo epidural denso. Y, aunque es necesario aumentar la presión intraabdominal para completar el trabajo de parto en la segunda etapa, pujar logra poco en la primera etapa. Agota a la madre, y sus presiones intrauterinas elevadas asociadas pueden ser perjudiciales para el feto.

Cambios cervicales

Como resultado de las fuerzas de contracción, ocurren dos cambios fundamentales: borramiento y dilatación en el cuello uterino maduro. Para que una cabeza fetal de tamaño promedio pase a través del cuello uterino, su canal debe dilatarse a un diámetro de alrededor de 10 cm. En este momento, se dice que el cuello uterino está completa o totalmente dilatado. Aunque no puede haber descenso fetal durante el borramiento cervical, lo más común es que la parte fetal presentada descienda un poco a medida que se dilata el cuello uterino.

Borramiento cervical es "obliteración" o "absorción" del cuello uterino. Se manifiesta de manera clínica por acortamiento del canal cervical desde una longitud de casi 3 cm hasta un simple orificio circular con bordes casi delgados como borde de papel. Las fibras musculares a nivel del orificio cervical interno se levantan hacia arriba o se "retoman" hacia el segmento uterino inferior. La condición del os externo permanece temporalmente sin cambios (figura 21-13).

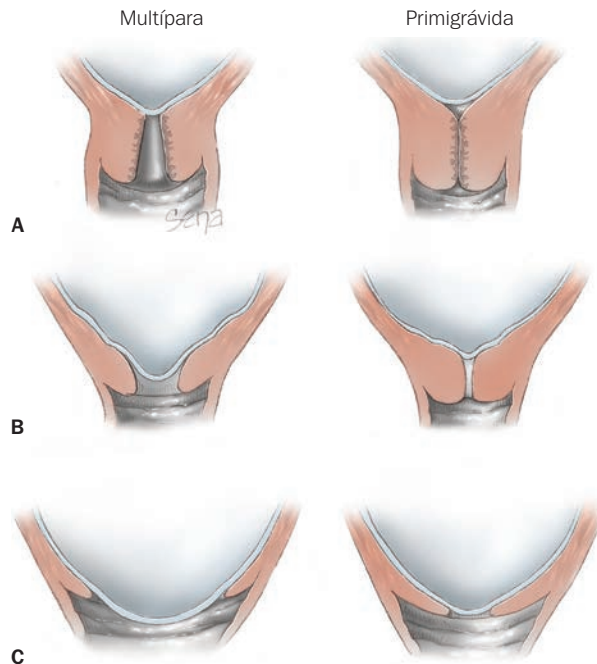


FIGURA 21-13 Esquema que muestra el borramiento y la dilatación. **A.** Antes del parto, el cuello uterino primigrávido es largo y sin dilatar, en contraste con el de la multipara, que tiene dilatación del orificio interno y externo. **B.** Cuando comienza el borramiento, el cuello uterino de la multipara muestra dilatación y canalización del orificio interno. Esto es menos evidente en el cuello uterino primigrávido. **C.** Como se logra el borramiento completo en el cuello uterino primigrávido, la dilatación es mínima. Lo contrario ocurre en la multipara.

El borramiento se puede comparar con un proceso de canalización en el que toda la longitud de un cilindro estrecho se convierte en un embudo de abocinado muy obtuso con una pequeña abertura distal circular. Debido al crecimiento de la actividad miométrica durante la preparación uterina para el trabajo de parto, a veces se logra un borramiento apreciable de un cuello uterino ablandado antes de que comience el trabajo de parto activo. El borramiento provoca la expulsión del tapón mucoso a medida que se acorta el canal cervical.

Debido a que el segmento inferior y el cuello uterino tienen menos resistencia durante una contracción, se ejerce un tirón centrífugo en el cuello uterino y crea una *dilatación cervical* (figura 21-14). A medida que las contracciones uterinas causan presión sobre las membranas, la acción hidrostática del saco amniótico a su vez dilata el canal cervical como una cuña. El proceso de borramiento y dilatación cervical causa la formación de la *bolsa de las aguas* del líquido amniótico. Esta es la porción principal de líquido y saco amniótico ubicada en frente de la parte que se presenta. En ausencia de membranas intactas, la presión de la parte fetal que se presenta contra el cuello uterino y el segmento uterino inferior es similarmente efectiva. La rotura temprana de las membranas no retarda la dilatación cervical, siempre que la parte fetal que se presenta se posicione para ejercer presión contra el cuello uterino y el segmento inferior.

Volviendo a la figura 21-4, recuerde que la dilatación cervical se divide en fases latentes y activas. La fase activa se subdivide más en la fase de aceleración, la fase de máxima aceleración y la fase de desaceleración (Friedman, 1978). La duración de la fase latente es más variable y sensible a factores externos. Por ejemplo, la sedación puede prolongar la fase latente y la estimulación miométrica la acorta. La duración de la fase latente tiene poco que ver con el curso posterior del parto, mientras que las características de la fase acelerada por lo general son predictivas del resultado del parto. La primera etapa finaliza cuando se completa la dilatación cervical.

■ Segunda etapa: descenso fetal

En muchas nulíparas, la orientación y encajamiento de la cabeza se logra antes de que comience el parto. Dicho esto, es posible que la cabeza no descienda más hasta el final del parto. En el patrón de descenso del trabajo de parto normal, se forma una curva hiperbólica típica cuando la estación de la cabeza fetal se traza en función de la duración del trabajo de parto. La *estación* describe el descenso del diámetro biparietal fetal en relación con una línea trazada entre las espinas isquiáticas de la madre (capítulo 22, p. 436). El descenso activo por lo general tiene lugar después de que la dilatación ha progresado durante algún tiempo (figura 21-15). Durante la segunda etapa del trabajo de parto, la velocidad de descenso es máxima y se mantiene hasta que la parte que se presenta llegue al piso perineal (Friedman, 1978). En las nulíparas, la parte que se presenta típicamente desciende lenta y constantemente. Sin embargo, en las multíparas, en particular las de alta paridad, el descenso puede ser rápido.

■ Cambios en el piso pélvico

El canal del parto está apoyado y funcionalmente cerrado por el piso pélvico (capítulo 2, p. 21). El componente más importante del piso es el músculo elevador del ano y el tejido conjuntivo fibromuscular que cubre sus superficies superior e inferior. Las propiedades biomecánicas de estas estructuras y de la pared vaginal cambian notablemente durante el parto. Estos resultados provienen de la estructura o composición de la matriz extracelular alterada (Alperin, 2015; Rahn, 2008; Lowder, 2007).

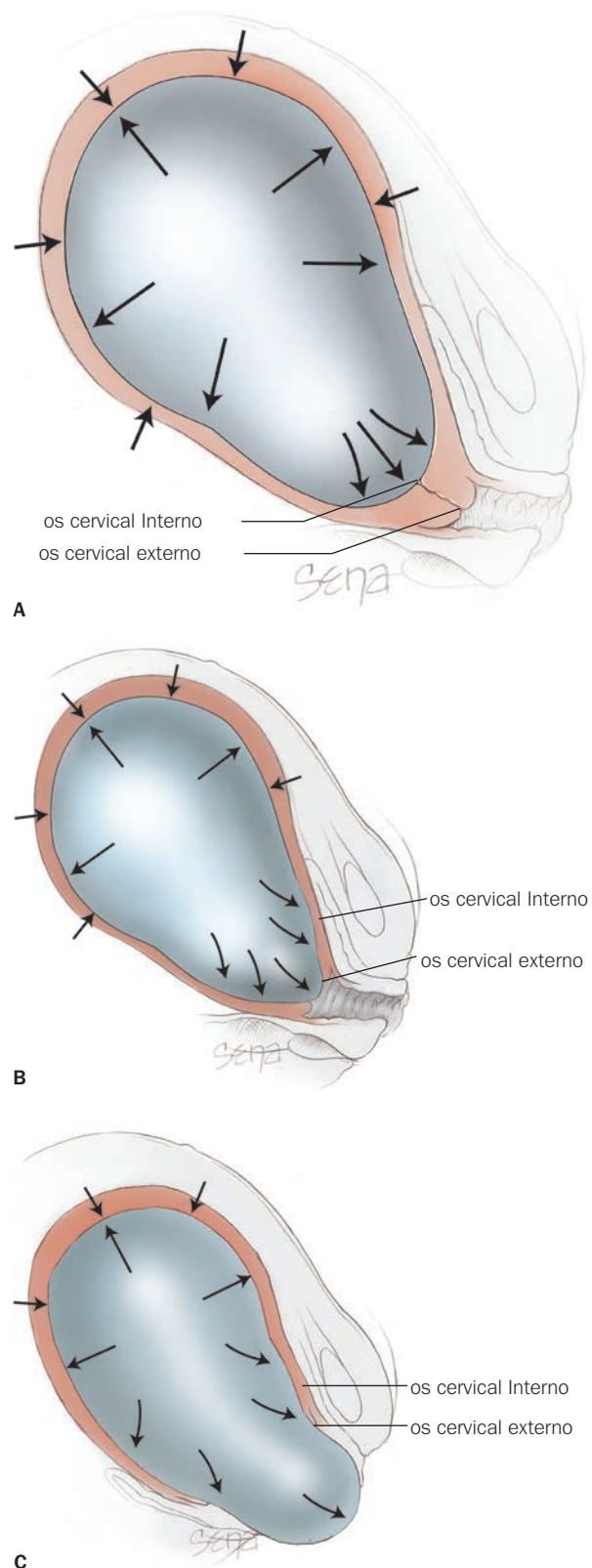


FIGURA 21-14 Acción hidrostática de las membranas al efectuar el borramiento y dilatación cervical. Con la progresión del trabajo de parto, observe las relaciones cambiantes del os interno y externo en (A), (B) y (C). Aunque no se muestra en este diagrama, con rotura de la membrana, la parte que se presenta, aplicada al matriz uterino y al segmento uterino inferior que se forma, actúa de manera similar.

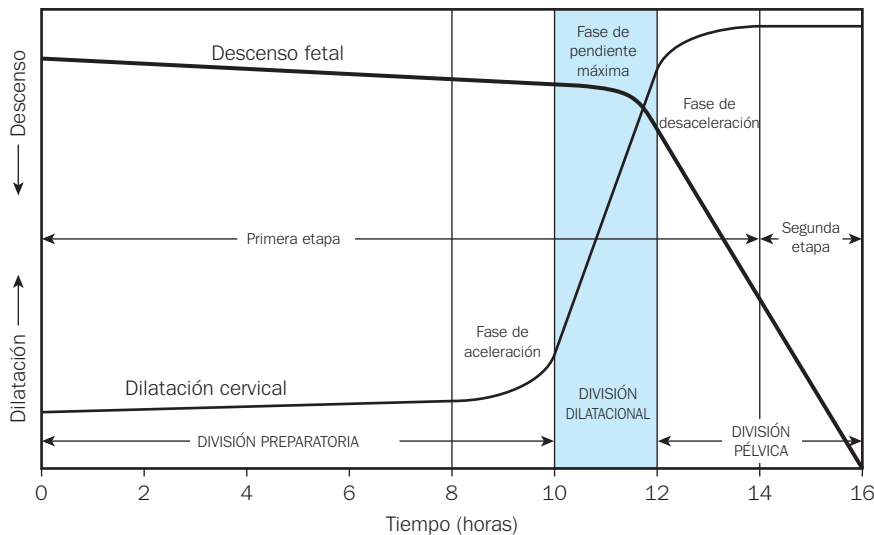


FIGURA 21-15 Curso del trabajo de parto dividido sobre la base de la evolución esperada de las curvas de dilatación y descenso en tres divisiones funcionales. La división preparatoria incluye las fases latente y de aceleración. La división dilatacional es la fase de máxima pendiente de dilatación. La división pélvica abarca tanto la fase de desaceleración como la segunda etapa, que es concurrente con la fase de pendiente máxima de descenso fetal. (Redibujado de Friedman EA. *Labor: Clinical Evaluation and Management*. 2a. ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978.)

El músculo elevador del ano cierra el extremo inferior de la cavidad pélvica como un diafragma. De este modo, se presentan una parte superior cóncava y una superficie inferior convexa. Las porciones posterior y lateral del piso pélvico, que no están atravesadas por el músculo elevador del ano, están ocupadas bilateralmente por los músculos piriforme y coccígeo.

El músculo elevador del ano varía en grosor de 3 a 5 mm, aunque sus márgenes que rodean el recto y la vagina son algo más gruesos. Durante el embarazo, el elevador del ano por lo general experimenta hipertrofia, formando una banda gruesa que se extiende hacia atrás desde el pubis y rodea la vagina unos 2 cm por encima del plano del himen. En la contracción, el elevador del ano atrae tanto el recto como la vagina hacia adelante y hacia arriba en dirección a la sínfisis del pubis y, por tanto, actúa para cerrar la vagina.

En la primera etapa del parto, las membranas, cuando están intactas y la parte de presentación fetal sirven para dilatar la parte superior de la vagina. El cambio más marcado consiste en estirar las fibras musculares del elevador del ano. Esto se acompaña de adelgazamiento de la porción central del perineo, que se transforma de una masa de tejido de 5 cm de espesor en forma de cuña a una estructura membranosa delgada, casi transparente, de menos de 1 cm de grosor. Cuando el perineo se distiende al máximo, el ano se dilata de manera notable y presenta una abertura que varía de 2 a 3 cm de diámetro y a través de la cual se abomba la pared anterior del recto.

■ Tercera etapa: expulsión de placenta y membranas

Esta etapa comienza inmediatamente después del parto fetal e implica la separación y la expulsión de la placenta y las membranas. A medida que el recién nacido nace, el útero se contrae de manera espontánea alrededor de sus contenidos decrecientes. Normalmente, en el momento en que el recién nacido nace por completo,

la cavidad uterina casi se anula. El órgano consiste en una masa de músculo casi sólida, de varios centímetros de grosor, por encima del segmento inferior más delgado. El fondo uterino ahora se encuentra justo debajo del nivel del ombligo.

Esta disminución repentina en el tamaño uterino está inevitablemente acompañada de una reducción en el área del sitio de implantación placentaria (figura 21-16). Para que la placenta se acomode a esta área reducida, se engrosa, pero debido a la elasticidad placentaria limitada, se ve obligada a doblarse. La tensión resultante tira de la capa más débil (decidua esponjosa) de ese sitio. Por tanto, la separación de la placenta sigue la desproporción creada entre el tamaño de la placenta relativamente sin cambios y el tamaño reducido del sitio de implantación.

La estructura suelta de la decidua esponjosa ayuda en gran medida a la escisión de la placenta. A medida que avanza el desprendimiento, se forma un hematoma entre la placenta en separación y la decidua adyacente, que permanece unida al miometrio. El hematoma por lo general es el resultado más que la causa de la separación, porque en algunos casos el sangrado es insignificante.

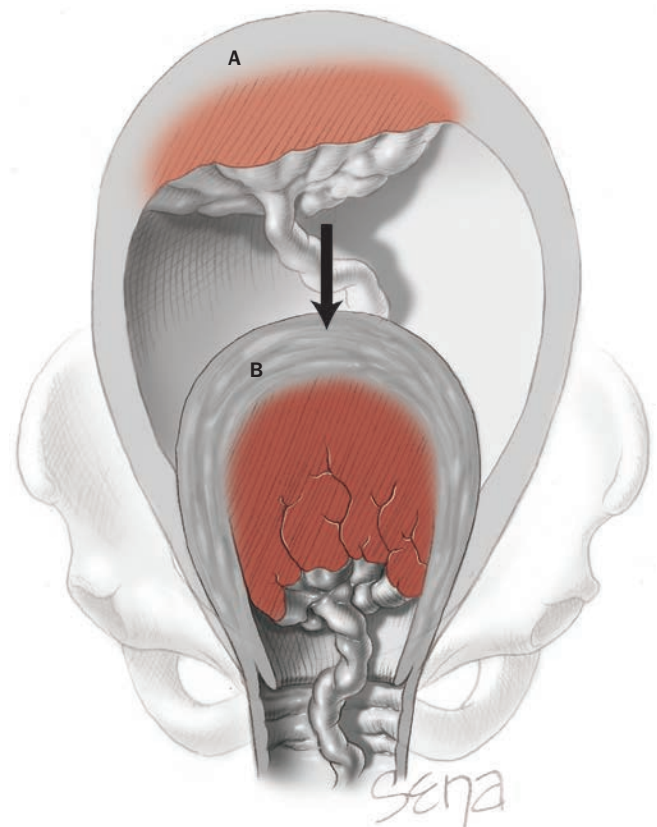


FIGURA 21-16 Disminución del tamaño del sitio placentario después del nacimiento del recién nacido. **A.** Relaciones espaciales antes del nacimiento. **B.** Relaciones espaciales placentarias después del nacimiento.

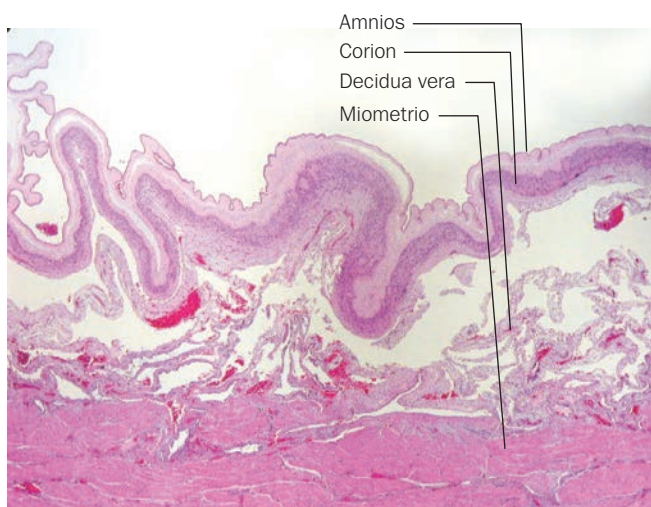


FIGURA 21-17 Posparto, las membranas se arrojan en pliegues a medida que la cavidad uterina disminuye de tamaño. (Utilizado con permiso del Dr. Kelley S. Carrick.)

El gran descenso en el área superficial de la cavidad uterina expulsa simultáneamente las membranas fetales —el amniocorion y la decidua parietal— entre innumerables pliegues (figura 21-17). Las membranas por lo general permanecen *in situ* hasta que la separación de la placenta está casi completa. Luego se despegan de la pared uterina, en parte por la contracción adicional del miometrio y en parte por la tracción que ejerce la placenta separada a medida que desciende durante la expulsión.

Después de que la placenta se ha desprendido, puede ser expulsada por el aumento de la presión abdominal. La finalización de la tercera etapa también se logra comprimiendo y elevando alternativamente el fondo, mientras se ejerce una tracción mínima en el cordón umbilical. El hematoma retroplacentario sigue a la placenta o se encuentra dentro del saco invertido formado por las membranas. En este proceso, conocido como *mecanismo de Schultze* de expulsión placentaria, la sangre del sitio placentario se vierte en el saco de la membrana y no se escapa externamente hasta después de la extrusión de la placenta. En la otra forma de extrusión placentaria, conocida como *mecanismo de Duncan*, la placenta se separa primero en la periferia y la sangre se acumula entre las membranas y la pared uterina y se escapa por la vagina. En esta circunstancia, la placenta desciende de lado y su superficie materna aparece primero.

UTEROTÓNICOS EN LA FASE 3: EL TRABAJO DE PARTO

■ Oxitocina

A fines del embarazo, durante la fase 2 del parto, el número de receptores de la oxitocina miometrial crece de manera apreciable (Fuchs, 1982; Kimura, 1996). Este incremento coincide con una mayor capacidad de respuesta contráctil uterina a la oxitocina. La gestación prolongada se asocia con un retraso en el aumento de los niveles de estos receptores (Fuchs, 1984).

La oxitocina, literalmente, el *nacimiento rápido*, fue la primera uterotonina implicada en el inicio del parto. Este nanopéptido es sintetizado en las neuronas magnocelulares de las neuronas supraópticas y paraventriculares. La prohormona se transporta con

su proteína transportadora, *neurofisina*, a lo largo de los axones hasta el lóbulo neural de la glándula hipofisaria posterior en vesículas que se unen a la membrana para su almacenamiento y posterior liberación. La prohormona se convierte enzimáticamente en la oxitocina durante el transporte (Gainer, 1988; Leake, 1990).

Además de su efectividad en la inducción farmacológica del trabajo de parto a término, la oxitocina es una uterotonina potente que se produce de forma natural en humanos. Las observaciones posteriores proporcionan apoyo adicional para esta teoría: 1) el número de receptores de la oxitocina sorprendentemente aumenta en los tejidos miometriales y deciduales cerca del final de la gestación; 2) la oxitocina actúa sobre el tejido decidual para promover la liberación de prostaglandinas, y 3) la oxitocina se sintetiza de manera directa en tejidos fetales deciduales y extraembrionarios y en la placenta (Chibbar, 1993; Zingg, 1995).

Aunque hay poca evidencia que sugiera un papel de la oxitocina en la fase 2 del parto, abundantes datos respaldan su importante papel durante el parto en la segunda etapa y en la fase 4 del parto. En específico, los niveles séricos de la oxitocina materna están elevados: 1) durante el trabajo de parto en la segunda etapa, que es el final de la fase 3 del parto; 2) en el puerperio temprano, y 3) durante la lactancia (Nissen, 1995). Inmediatamente después de la expulsión del feto, la placenta y las membranas que completan la fase 3 del parto, las contracciones uterinas firmes y persistentes son esenciales para prevenir la hemorragia posparto. La oxitocina probablemente causa contracciones persistentes.

■ Prostaglandinas

Aunque su papel en la fase 2 del parto en embarazos sin complicaciones está menos definido, es claro el papel crítico de las prostaglandinas en la fase 3 del parto (MacDonald, 1993). En primer lugar, los niveles de prostaglandinas, o sus metabolitos, en el líquido amniótico, el plasma materno y la orina materna aumentan durante el trabajo de parto. En segundo lugar, los receptores para PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ se expresan en el útero y el cuello uterino. Por tanto, si estos tejidos están expuestos a las prostaglandinas, responderán. En tercer lugar, el tratamiento de las mujeres embarazadas con prostaglandinas, por cualesquiera de las diversas vías de administración, causa el aborto o el parto en todas las edades gestacionales. Además, la administración de inhibidores de prostaglandina H sintasa tipo 2 ($PGHS-2$, *prostaglandin H synthase type 2*) a mujeres embarazadas retrasa el inicio espontáneo del trabajo de parto y algunas veces detiene el trabajo de parto prematuro (Loudon, 2003). Por último, el tratamiento con prostaglandinas del tejido miometrial *in vitro* a veces causa contracción, dependiendo del prostanoide probado y el estado fisiológico del tejido tratado.

Durante el trabajo de parto, la producción de prostaglandinas en el miometrio y la decidua es un mecanismo eficiente para activar las contracciones. Por ejemplo, la síntesis de prostaglandinas es alta e invariable en la decidua durante las fases 2 y 3 del parto. Además, el nivel de receptor para $PGF_{2\alpha}$ se aumenta en la decidua a término, y este incremento es muy probablemente el paso regulador en la acción de la prostaglandina en el útero.

Las membranas fetales y la placenta también producen prostaglandinas. En lo principal PGE_2 , pero también $PGF_{2\alpha}$ se detectan en el fluido amniótico en todas las edades gestacionales. A medida que el feto crece, los niveles de prostaglandina en el líquido amniótico aumentan de manera gradual. Sin embargo, su mayor elevación de la concentración dentro del fluido amniótico es demostrable después de que comienza el trabajo de parto. Estos niveles más altos probablemente resulten a medida que el cuello uterino se dilata y expone el tejido decidual (figura 21-18). Se cree que estos niveles más altos en la bolsa de las aguas, comparados con los del compartimiento superior, siguen una respuesta inflamatoria

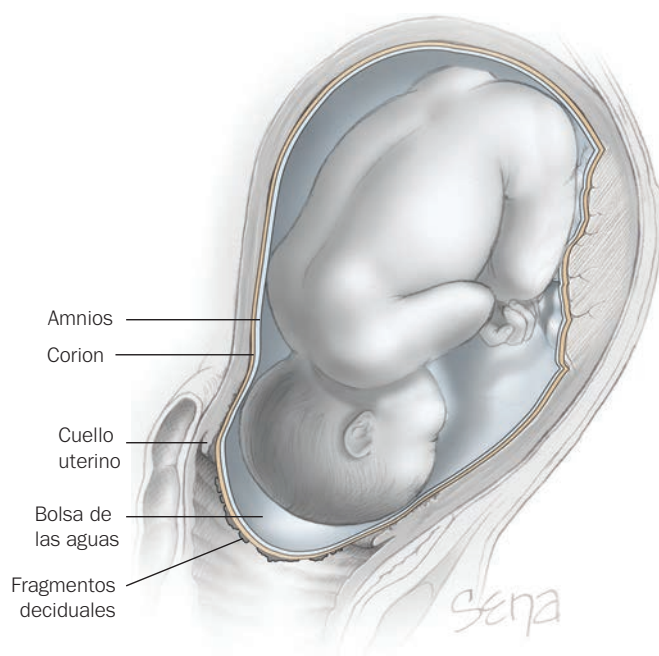


FIGURA 21-18 Vista sagital de la bolsa expuesta y fragmentos deciduales adheridos después de la dilatación cervical durante el trabajo de parto. (Redibujado de MacDonald PC, Casey ML. Preterm birth. *Sci Am* 3:42, 1996.)

que señala los eventos que conducen al trabajo de parto activo. En conjunto, el aumento de las concentraciones de citocinas y prostaglandinas degrada aún más la matriz extracelular, lo que debilita las membranas fetales.

■ Endotelina-1

Las endotelinas son una familia de péptidos de 21 aminoácidos que inducen de manera poderosa la contracción del miometrio (Word, 1990). El receptor de endotelina A se expresa con preferencia en el músculo liso y, cuando se activa, produce un aumento del calcio intracelular. La endotelina-1 se produce en el miometrio de gestaciones a término y es capaz de inducir la síntesis de otros mediadores contráctiles, como las prostaglandinas y los mediadores inflamatorios (Momohara, 2004; Sutcliffe, 2009). El requisito de la endotelina-1 en la fisiología del parto normal aún no se ha establecido.

■ Angiotensina II

Dos receptores de angiotensina II ligados a la proteína G se expresan en el útero AT1 y AT2. En mujeres no embarazadas, el receptor AT2 predomina, pero el receptor AT1 se expresa preferentemente en grávidas (Cox, 1993). La unión de la angiotensina II al receptor de la membrana plasmática provoca una contracción. Durante el embarazo, el músculo liso vascular que expresa el receptor AT2 es refractario a los efectos presores de la angiotensina II infundida (capítulo 4, p. 63).

FASE 4: EL PUERPERIO

Inmediatamente y durante casi 1 hora después del parto, el miometrio permanece persistentemente contraído. Esto comprime de manera directa los grandes vasos uterinos y permite la trombosis de su luz para evitar la hemorragia. Esto es típicamente aumenta-

do por agentes uterotónicos endógenos y farmacológicos (capítulo 27, p. 526).

La involución uterina y la reparación cervical son procesos rápidos de remodelación que restauran estos órganos al estado no embarazado. Estos protegen el tracto reproductivo de la invasión por microorganismos comensales y restauran la capacidad de respuesta endometrial a la ciclicidad hormonal normal.

Durante el inicio del puerperio, la lactogénesis y el descenso de la leche comienzan en las glándulas mamarias (capítulo 36, p. 656). Reinstalación de la preparación de señales de ovulación para el próximo embarazo. La ovulación por lo general ocurre de 4 a 6 semanas después del nacimiento. Sin embargo, depende de la duración de la lactancia y la anovulación inducida por la lactancia y la amenorrea mediada por la prolactina.

REFERENCIAS

- Akgul Y, Holt R, Mummert M, *et al.* Dynamic changes in cervical glycosaminoglycan composition during normal pregnancy and preterm birth. *Endocrinology* 2012;153(7):3493.
- Akgul Y, Word RA, Ensign LM, *et al.* Hyaluronan in cervical epithelia protects against infection-mediated preterm birth. *J Clin Invest* 2014;124(12):5481.
- Akins ML, Luby-Phelps K, Bank RA, *et al.* Cervical softening during pregnancy: regulated changes in collagen cross-linking and composition of extracellular matrix proteins in the mouse. *Biol Reprod* 2011;84(5):1053.
- Alperin M, Lawley DM, Esparza MC, *et al.* Pregnancy-induced adaptations in the intrinsic structure of rat pelvic floor muscles. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(2):191 e191.
- Ambrus G, Rao CV. Novel regulation of pregnant human myometrial smooth muscle cell gap junctions by human chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 1994;135(6):2772.
- Ameye L, Young MF. Mice deficient in small leucine-rich proteoglycans: novel in vivo models for osteoporosis, osteoarthritis, Ehlers-Danlos syndrome, muscular dystrophy, and corneal diseases. *Glycobiology* 2002;12(9):107R.
- Anum EA, Hill LD, Pandya A, *et al.* Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity. *Placenta* 2009;30(3):207.
- Astle S, Thornton S, Slater DM. Identification and localization of prostaglandin E2 receptors in upper and lower segment human myometrium during pregnancy. *Mol Hum Reprod* 2005;11(4):279.
- Badir S, Bajka M, Mazza E. A novel procedure for the mechanical characterization of the uterine cervix during pregnancy. *J Mech Behav Biomed Mater* 2013;27:143.
- Benedetto C, Petraglia F, Marozio L, *et al.* Corticotropin-releasing hormone increases prostaglandin F2 alpha activity on human myometrium in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(1):126.
- Berkane N, Verstraete L, Uzan S, *et al.* Use of mifepristone to ripen the cervix and induce labor in term pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:114.
- Berkowitz GS, Lapinski RH, Lockwood CJ, *et al.* Corticotropin-releasing factor and its binding protein: maternal serum levels in term and preterm deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(5):1477.
- Blanks AM, Vatsish M, Allen MJ, *et al.* Paracrine oxytocin and estradiol demonstrate a spatial increase in human intrauterine tissues with labor. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3392.
- Blaskewicz CD, Pudney J, Anderson DJ. Structure and function of intercellular junctions in human cervical and vaginal mucosal epithelia. *Biol Reprod* 2011;85(1):97.
- Bogacki M, Silvia WJ, Rekawiecki R, *et al.* Direct inhibitory effect of progesterone on oxytocin-induced secretion of prostaglandin F(2alpha) from bovine endometrial tissue. *Biol Reprod* 2002;67(1):184.
- Bollapragada S, Youssef R, Jordan F, *et al.* Term labor is associated with a core inflammatory response in human fetal membranes, myometrium, and cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(1):104.e1.
- Bygdeman M, Swahn ML, Gemzell-Danielsson K, *et al.* The use of progesterone antagonists in combination with prostaglandin for termination of pregnancy. *Hum Reprod* 1994;9 Suppl 1:121.
- Casey ML, MacDonald PC. Human parturition: Distinction between the initiation of parturition and the onset of labor. In: Ducas CA (ed.). *Seminars in Reproductive Endocrinology*. New York: Thieme; 1993.

- Casey ML, MacDonald PC. The endocrinology of human parturition. *Ann N Y Acad Sci* 1997;828:273.
- Chaiworapongsa T, Hong JS, Hull WM, *et al.* The concentration of surfactant protein-A in amniotic fluid decreases in spontaneous human parturition at term. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21(9):652.
- Challis JR, Lye SJ. Parturition. In Knobil E, Neill JD (eds.). *The Physiology of Reproduction*. 2a. ed, Vol II. New York: Raven; 1994.
- Challis JR, Matthews SG, Gibb W, *et al.* Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 2000;21(5):514.
- Challis JR, Smith SK. Fetal endocrine signals and preterm labor. *Biol Neonate* 2001;79(3-4):163.
- Cheung PY, Walton JC, Tai HH, *et al.* Immunocytochemical distribution and localization of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in human fetal membranes, decidua, and placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1445.
- Chibbar R, Miller FD, Mitchell BF. Synthesis of oxytocin in amnion, chorion, and decidua may influence the timing of human parturition. *J Clin Invest* 1993;91(1):185.
- Chwalisz K. The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labour and delivery. *Hum Reprod* 1994a;9 Suppl 1:131.
- Chwalisz K, Garfield RE. Antiprogestins in the induction of labor. *Ann N Y Acad Sci* 1994b;734:387.
- Condon JC, Jeyasuria P, Faust JM, *et al.* A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(16):9518.
- Cox BE, Ipson MA, Shaul PW, *et al.* Myometrial angiotensin II receptor subtypes change during ovine pregnancy. *J Clin Invest* 1993;92(5):2240.
- Downing SJ, Hollingsworth M. Action of relaxin on uterine contractions—a review. *J Reprod Fertil* 1993;99(2):275.
- Drewes PG, Yanagisawa H, Starcher B, *et al.* Pelvic organ prolapse in fibulin-5 knockout mice: pregnancy-induced changes in elastic fiber homeostasis in mouse vagina. *Am J Pathol* 2007;170:578.
- Erlebacher A. Mechanisms of T cell tolerance towards the allogeneic fetus. *Nat Rev Immunol* 2013;13(1):23.
- Eta E, Ambrus G, Rao CV. Direct regulation of human myometrial contractions by human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(6):1582.
- Ferguson JK. A study of the motility of the intact uterus at term. *Surg Gynecol Obstet* 1941;73.
- Frenkel RA, Muguruma K, Johnston JM. The biochemical role of platelet-activating factor in reproduction. *Prog Lipid Res* 1996;35(2):155.
- Friedman EA. Labor: Clinical Evaluation and Management. 2a. ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978.
- Frim DM, Emanuel RL, Robinson BG, *et al.* Characterization and gestational regulation of corticotropin-releasing hormone messenger RNA in human placenta. *J Clin Invest* 1988;82(1):287.
- Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, *et al.* Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 1982;215(4538):1396.
- Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, *et al.* Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150(6):734.
- Fuchs AR, Periyasamy S, Alexandrova M, *et al.* Correlation between oxytocin receptor concentration and responsiveness to oxytocin in pregnant rat myometrium: effects of ovarian steroids. *Endocrinology* 1983;113(2):742.
- Gainer H, Alstein M, Whitnall MH, *et al.* The biosynthesis and secretion of oxytocin and vasopressin. In Knobil E, Neill J (eds.). *The Physiology of Reproduction*. Vol II. New York: Raven; 1988.
- Garcia-Verdugo I, Tanfin Z, Dallot E, *et al.* Surfactant protein A signaling pathways in human uterine smooth muscle cells. *Biol Reprod* 2008;79(2):348.
- Gao L, Rabbitt EH, Condon JC, *et al.* Steroid receptor coactivators 1 and 2 mediate fetal-to-maternal signaling that initiates parturition. *J Clin Invest* 2015;125(7):2808.
- Germain AM, Smith J, Casey ML, *et al.* Human fetal membrane contribution to the prevention of parturition: uterotonin degradation. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(2):463.
- Giannoulis D, Patel FA, Holloway AC, *et al.* Differential changes in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase and prostaglandin H synthase (types I and II) in human pregnant myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1345.
- Grino M, Chrousos GP, Margioris AN. The corticotropin releasing hormone gene is expressed in human placenta. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;148(3):1208.
- Hari Kishore A, Li XH, Word RA. Hypoxia and PGE(2) regulate MiTF-CX during cervical ripening. *Mol Endocrinol* 2012;26(12):2031.
- Hassan SS, Romero R, Haddad R, *et al.* The transcriptome of the uterine cervix before and after spontaneous term parturition. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(3):778.
- Hassan SS, Romero R, Tarca AL, *et al.* The transcriptome of cervical ripening in human pregnancy before the onset of labor at term: identification of novel molecular functions involved in this process. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;33(12):1183.
- Hegar A. Diagnose der frühesten Schwangerschaftsperiode. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1895;21:565.
- Hermanns-Le T, Pierard G, Quatresooz P. Ehlers-Danlos-like dermal abnormalities in women with recurrent preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Dermatopathol* 2005;27(5):407.
- House M, Bhadelia RA, Myers K, *et al.* Magnetic resonance imaging of three-dimensional cervical anatomy in the second and third trimester. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 144, 2009;Suppl 1:S65.
- Jeyasuria P, Wetzel J, Bradley M, *et al.* Progesterone-regulated caspase 3 action in the mouse may play a role in uterine quiescence during pregnancy through fragmentation of uterine myocyte contractile proteins. *Biol Reprod* 2009;80(5):928.
- Johnson RF, Mitchell CM, Giles WB, *et al.* The in vivo control of prostaglandin H synthase-2 messenger ribonucleic acid expression in the human amnion at parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2816.
- Kandola MK, Sykes L, Lee YS, *et al.* EP2 receptor activates dual G protein signaling pathways that mediate contrasting proinflammatory and relaxatory responses in term pregnant human myometrium. *Endocrinology* 2014;155(2):605.
- Kimura T, Takemura M, Nomura S, *et al.* Expression of oxytocin receptor in human pregnant myometrium. *Endocrinology* 1996;137(2):780.
- Kishore AH, Owens D, Word RA. Prostaglandin E2 regulates its own inactivating enzyme, 15-PGDH, by EP2 receptor-mediated cervical cell-specific mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 99(3):1006, 2014.
- Konopka CK, Glanzner WG, Rigo ML, *et al.* Responsivity to PGE2 labor induction involves concomitant differential prostaglandin E receptor gene expression in cervix and myometrium. *Genet Mol Res* 2015;14(3):10877.
- Kyathanahalli C, Organ K, Moreci RS, *et al.* Uterine endoplasmic reticulum stress-unfolded protein response regulation of gestational length is caspase-3 and -7-dependent. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(45):14090.
- Lang CT, Iams JD, Tangchitnob E, *et al.* A method to visualize 3-dimensional anatomic changes in the cervix during pregnancy: a preliminary observational study. *J Ultrasound Med* 2010;29(2):255.
- Leake RD. Oxytocin in the initiation of labor. In Carsten ME, Miller JD (eds.). *Uterine Function. Molecular and Cellular Aspects*. New York: Plenum; 1990.
- Lee DC, Romero R, Kim CJ, *et al.* Surfactant protein-A as an anti-inflammatory component in the amnion: implications for human pregnancy. *J Immunol* 2010;184(11):6479.
- Leonhardt A, Glaser A, Wegmann M, *et al.* Expression of prostanoid receptors in human lower segment pregnant myometrium. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;69(5):307.
- Leung TN, Chung TK, Madsen G, *et al.* Rate of rise in maternal plasma corticotrophin-releasing hormone and its relation to gestational length. *BJOG* 2001;108(5):527.
- Li H, Yu Y, Shi Y, *et al.* HoxA13 stimulates myometrial cells to secrete IL-1 β and enhance the expression of contraction-associated proteins. *Endocrinology* 2016;157(5):2129.
- Loudon JA, Groom KM, Bennett PR. Prostaglandin inhibitors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(5):731.
- Lowder JL, Debes KM, Moon DK, *et al.* Biomechanical adaptations of the rat vagina and supportive tissues in pregnancy to accommodate delivery. *Obstet Gynecol* 2007;109(1):136.
- Lowry PJ. Corticotropin-releasing factor and its binding protein in human plasma. *Ciba Found Symp* 1993;172:108.
- Lyall F, Lye S, Teoh T, *et al.* Expression of Gs α , connexin-43, connexin-26, and EP1, 3, and 4 receptors in myometrium of prelabor singleton versus multiple gestations and the effects of mechanical stretch and steroids on Gs α . *J Soc Gynecol Investig* 2002;9(5):299.
- MacDonald PC, Casey ML. Preterm birth. *Sci Am* 1996;342. MacDonald PC, Casey ML. The accumulation of prostaglandins (PG) in amniotic fluid is an aftereffect of labor and not indicative of a role for PGE2 or PGF2 α in the initiation of human parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(5):1332.
- Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. *Reproduction* 2012;143(4):429.

- Mahendroo MS, Porter A, Russell DW, *et al.* The parturition defect in steroid 5 α -reductase type 1 knockout mice is due to impaired cervical ripening. *Mol Endocrinol* 1999;13(6):981.
- Malpas P. Postmaturity and malformations of the foetus. *BJOG* 1933;40(6):1046.
- McGrath S, McLean M, Smith D, *et al.* Maternal plasma corticotropin-releasing hormone trajectories vary depending on the cause of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(2):257.
- McLean M, Bisits A, Davies J, *et al.* A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med* 1995;1(5):460.
- Meera P, Anwer K, Monga M, *et al.* Relaxin stimulates myometrial calcium-activated potassium channel activity via protein kinase A. *Am J Physiol* 1995;269(2 Pt 1):C312.
- Mendelson CR, Montalbano AP, Gao L. Fetal-to-maternal signaling in the timing of birth. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;170:19.
- Menon R, Bonney EA, Condon J, *et al.* Novel concepts on pregnancy clocks and alarms: redundancy and synergy in human parturition. *Hum Reprod Update* 2016;22(5):535.
- Mesiano S, Chan EC, Fitter JT, *et al.* Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2924.
- Momohara Y, Sakamoto S, Obayashi S, *et al.* Roles of endogenous nitric oxide synthase inhibitors and endothelin-1 for regulating myometrial contractions during gestation in the rat. *Mol Hum Reprod* 2004;10(7):505.
- Myatt L, Lye SJ. Expression, localization and function of prostaglandin receptors in myometrium. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70(2):137.
- Myers KM, Feltovich H, Mazza E, *et al.* The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech* 2015;48(9):1511.
- Myers KM, Paskaleva AP, House M, *et al.* Mechanical and biochemical properties of human cervical tissue. *Acta Biomater* 2008;4(1):104.
- Nadeem L, Shynlova O, Matysiak-Zablocki E, *et al.* Molecular evidence of functional progesterone withdrawal in human myometrium. *Nat Commun* 2016;7:11565.
- Nancy P, Tagliani E, Tay CS, *et al.* Chemokine gene silencing in decidual stromal cells limits T cell access to the maternal-fetal interface. *Science* 2012;336(6086):1317.
- Nissen E, Lilja G, Widstrom AM, *et al.* Elevation of oxytocin levels early post partum in women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74(7):530.
- Norman JE, Marlow N, Messow CM, *et al.* Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet* 2016;387(10033):2106.
- Norwitz ER, Bonney EA, Snegovskikh VV, *et al.* Molecular regulation of parturition: the role of the decidual clock. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5(11):1.
- Olson DM, Ammann C. Role of the prostaglandins in labour and prostaglandin receptor inhibitors in the prevention of preterm labour. *Front Biosci* 2007;12:1329.
- Olson DM, Zaragoza DB, Shallow MC, *et al.* Myometrial activation and preterm labour: evidence supporting a role for the prostaglandin F receptor—a review. *Placenta* 2003;24 Suppl A:S47.
- Park JI, Chang CL, Hsu SY. New Insights into biological roles of relaxin and relaxin-related peptides. *Rev Endocr Metab Disord* 2005;6(4):291.
- Parra-Saavedra M, Gomez L, Barrero A, *et al.* Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38(1):44.
- Patel B, Elguero S, Thakore S, *et al.* Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update* 2015;21(2):155.
- Pérez GJ, Toro L, Erulkar SD, *et al.* Characterization of large-conductance, calcium-activated potassium channels from human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(2):652.
- Perkins AV, Wolfe CD, Eben F, *et al.* Corticotrophin-releasing hormone-binding protein in human fetal plasma. *J Endocrinol* 1995;146(3):395.
- Petraglia F, Florio P, Simoncini T, *et al.* Cord plasma corticotropin-releasing factor-binding protein (CRF-BP) in term and preterm labour. *Placenta* 1997;18(2-3):115, 1997.
- PrabhuDas M, Bonney E, Caron K, *et al.* Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. *Nat Immunol* 2015;16(4):328.
- Price SA, Pochun I, Phaneuf S, *et al.* Adenylyl cyclase isoforms in pregnant and non-pregnant human myometrium. *J Endocrinol* 2000;164(1):21.
- Rahman J, Rahman FZ, Rahman W, *et al.* Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan syndrome. *J Reprod Med* 2003;48(9):723.
- Rahn DD, Ruff MD, Brown SA, *et al.* Biomechanical properties of the vaginal wall: effect of pregnancy, elastic fiber deficiency, and pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(5):590 e591.
- Rea C. Prolonged gestation, acrania monstrosity and apparent placenta previa in one obstetrical case. *JAMA* 1898;30(20):1166.
- Read CP, Word RA, Ruscheinsky MA, *et al.* Cervical remodeling during pregnancy and parturition: molecular characterization of the softening phase in mice. *Reproduction* 2007;134(2):327.
- Renthal NE, Chen CC, Williams KC, *et al.* miR-200 family and targets, ZEB1 and ZEB2, modulate uterine quiescence and contractility during pregnancy and labor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(48):20828.
- Renthal NE, Williams KC, Montalbano AP, *et al.* Molecular regulation of parturition: a myometrial perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5(11):1.
- Saez JC, Retamal MA, Basilio D, *et al.* Connexin-based gap junction hemichannels: gating mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2005;1711(2):215.
- Saijonmaa O, Laatikainen T, Wahlstrom T. Corticotrophin-releasing factor in human placenta: localization, concentration and release in vitro. *Placenta* 1988;9(4):373.
- Sanborn BM, Yue C, Wang W, *et al.* G protein signalling pathways in myometrium: affecting the balance between contraction and relaxation. *Rev Reprod* 1998;3(3):196.
- Sasaki A, Shinkawa O, Margioris AN, *et al.* Immunoreactive corticotropin-releasing hormone in human plasma during pregnancy, labor, and delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(2):224.
- Shynlova O, Williams SJ, Draper H, *et al.* Uterine stretch regulates temporal and spatial expression of fibronectin protein and its alpha 5 integrin receptor in myometrium of unilaterally pregnant rats. *Biol Reprod* 2007;77(5):880.
- Smith GC, Wu WX, Nathanielsz PW, *et al.* Effects of gestational age and labor on expression of prostanoid receptor genes in baboon uterus. *Biol Reprod* 2001;64(4):1131.
- Smith R. Parturition. *N Engl J Med* 2007;356(3):271.
- Snegovskikh VV, Bhandari V, Wright JR, *et al.* Surfactant protein-A (SPA) selectively inhibits prostaglandin F2alpha (PGF2alpha) production in term decidua: implications for the onset of labor. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):E624.
- Soh YM, Tiwari A, Mahendroo M, *et al.* Relaxin regulates hyaluronan synthesis and aquaporins in the cervix of late pregnant mice. *Endocrinology* 2012;153(12):6054.
- Sparey C, Robson SC, Bailey J, *et al.* The differential expression of myometrial connexin-43, cyclooxygenase-1 and -2, and Gs alpha proteins in the upper and lower segments of the human uterus during pregnancy and labor. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(5):1705.
- Stille JA, Guan R, Santillan DA, *et al.* Differential regulation of human and mouse myometrial contractile activity by FSH as a function of FSH receptor density. *Biol Reprod* 2016;95(2):36.
- Straach KJ, Shelton JM, Richardson JA, *et al.* Regulation of hyaluronan expression during cervical ripening. *Glycobiology* 2005;15(1):55.
- Stull JT, Lin PJ, Krueger JK, *et al.* J. Myosin light chain kinase: functional domains and structural motifs. *Acta Physiol Scand* 1998;164(4):471.
- Sutcliffe AM, Clarke DL, Bradbury DA, *et al.* Transcriptional regulation of monocyte chemotactic protein-1 release by endothelin-1 in human airway smooth muscle cells involves NF-kappaB and AP-1. *Br J Pharmacol* 2009;157(3):436.
- Tattersall M, Cordeaux Y, Charnock-Jones DS, *et al.* Expression of gastrin-releasing peptide is increased by prolonged stretch of human myometrium, and antagonists of its receptor inhibit contractility. *J Physiol* 2012;590(9):2081.
- Telfer JF, Itoh H, Thomson AJ, *et al.* Activity and expression of soluble and particulate guanylate cyclases in myometrium from nonpregnant and pregnant women: down-regulation of soluble guanylate cyclase at term. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5934.
- Timmons BC, Mahendroo M. Processes regulating cervical ripening differ from cervical dilation and postpartum repair: insights from gene expression studies. *Reprod Sci* 2007;14(8 Suppl):53.
- Toyoshima K, Narahara H, Furukawa M, *et al.* Platelet-activating factor. Role in fetal lung development and relationship to normal and premature labor. *Clin Perinatol* 1995;22(2):263.
- Vink JY, Qin S, Brock CO, *et al.* A new paradigm for the role of smooth muscle cells in the human cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(4):478.e1.

- Wadhwa PD, Porto M, Garite TJ, *et al.* Maternal corticotropin-releasing hormone levels in the early third trimester predict length of gestation in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(4):1079.
- Wakle-Prabakaran M, Lorca RA, Ma X, *et al.* BKCa channel regulates calcium oscillations induced by alpha-2-macroglobulin in human myometrial smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(16):E2335.
- Wang H, Parry S, Macones G, *et al.* A functional SNP in the promoter of the SERPINH1 gene increases risk of preterm premature rupture of membranes in African Americans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(36):13463.
- Warren JE, Silver RM, Dalton J, *et al.* Collagen 1Alpha1 and transforming growth factor-beta polymorphisms in women with cervical insufficiency. *Obstet Gynecol* 2007;110(3):619.
- Wathes DC, Borwick SC, Timmons PM, *et al.* Oxytocin receptor expression in human term and preterm gestational tissues prior to and following the onset of labour. *J Endocrinol* 1999;161(1):143.
- Westergren-Thorsson G, Norman M, Bjornsson S, *et al.* Differential expressions of mRNA for proteoglycans, collagens and transforming growth factor-beta in the human cervix during pregnancy and involution. *Biochim Biophys Acta* 1998;1406(2):203.
- Williams KC, Renthal NE, Condon JC, *et al.* MicroRNA-200a serves a key role in the decline of progesterone receptor function leading to term and preterm labor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012a;109(19):7529.
- Williams KC, Renthal NE, Gerard RD, *et al.* The microRNA (miR)-199a/214 cluster mediates opposing effects of progesterone and estrogen on uterine contractility during pregnancy and labor. *Mol Endocrinol* 2012b;26(11): 1857.
- Wira CR, Grant-Tschudy KS, Crane-Godreau MA. Epithelial cells in the female reproductive tract: a central role as sentinels of immune protection. *Am J Reprod Immunol* 2005;53(2):65.
- Wolf JP, Simon J, Itskovitz J, *et al.* Progesterone antagonist RU 486 accommodates but does not induce labour and delivery in primates. *Hum Reprod* 1993;8:759.
- Woodcock NA, Taylor CW, Thornton S. Effect of an oxytocin receptor antagonist and rho kinase inhibitor on the [Ca⁺⁺]_i sensitivity of human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:222.
- Word RA, Kamm KE, Stull JT, *et al.* Endothelin increases cytoplasmic calcium and myosin phosphorylation in human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(4):1103.
- Word RA, Li XH, Hnat M, *et al.* Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med* 2007;25(1):69.
- Word RA, Stull JT, Casey ML, *et al.* Contractile elements and myosin light chain phosphorylation in myometrial tissue from nonpregnant and pregnant women. *J Clin Invest* 1993;92(1):29.
- Ying L, Becard M, Lyell D, *et al.* The transient receptor potential vanilloid 4 channel modulates uterine tone during pregnancy. *Sci Transl Med* 2015; 7(319):319ra204.
- Yoshida K, Jiang H, Kim M, *et al.* Quantitative evaluation of collagen cross-links and corresponding tensile mechanical properties in mouse cervical tissue during normal pregnancy. *PLoS One* 2014;9(11):e112391.
- You X, Gao L, Liu J, *et al.* CRH activation of different signaling pathways results in differential calcium signaling in human pregnant myometrium before and during labor. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(10):E1851.
- Young RC, Goloman G. Mechanotransduction in rat myometrium: coordination of contractions of electrically and chemically isolated tissues. *Reprod Sci* 2011;18(1):64.
- Zhang Y, Akins ML, Murari K, *et al.* A compact fiber-optic SHG scanning endomicroscope and its application to visualize cervical remodeling during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(32):12878.
- Ziecik AJ, Derecka-Reszka K, Rzucidlo SJ. Extragonadal gonadotropin receptors, their distribution and function. *J Physiol Pharmacol* 1992;43(4 Suppl 1):33.
- Zingg HH, Rozen F, Chu K, *et al.* Oxytocin and oxytocin receptor gene expression in the uterus. *Recent Prog Horm Res* 1995;50:255.

CAPÍTULO 22

Parto normal

MECANISMOS DEL PARTO	421
CARACTERÍSTICAS DEL PARTO NORMAL	431
TRATAMIENTO DEL PARTO NORMAL	434
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DEL PARTO	438

Se deduce que es necesario algún proceso de adaptación o acomodación de la cabeza en partes adecuadas de los diversos planos pélvicos para asegurar la finalización del parto. Esto es provocado por cierto movimiento de la parte presente, que pertenece a lo que se denomina mecanismo de parto.

—J. Whitridge Williams (1903)

El parto es el proceso que conduce al nacimiento de un niño. Comienza con el inicio de las contracciones uterinas regulares y termina con el alumbramiento del recién nacido y la expulsión de la placenta. La gravidez y el nacimiento son procesos fisiológicos y, por tanto, el parto y la llegada del bebé deben considerarse normales para la mayoría de las embarazadas.

MECANISMOS DEL PARTO

■ Cambios en el suelo pélvico

Se requieren muchos cambios de adaptación para el embarazo y para el trabajo de parto y el alumbramiento. Según Nygaard (2015),

el parto vaginal es un evento traumático. Para evaluar esto en parte, Staer-Jensen y colegas (2015) obtuvieron mediciones ecográficas transperineales de los músculos del suelo pélvico a las 21 y las 37 semanas de gestación, y nuevamente a las 6 semanas, y a los 6 y 12 meses después del parto. Ellos midieron en 300 nulíparas la movilidad del cuello de la vejiga y el área dentro del hiato urogenital durante la maniobra de Valsalva. Este hiato es la abertura en forma de U en los músculos del suelo **pélvico a través** de la cual pasan la uretra, la vagina y el recto (capítulo 2, p. 19). En este estudio, el área elevadora del hiato fue significativamente mayor a las 37 semanas de gestación y a las 6 semanas después del parto en comparación con el embarazo más temprano. Luego, a los 6 meses después del parto, el hiato mejoró y se redujo para volver a un área comparable a la de la gestación de 21 semanas. Sin embargo, no se observó ninguna mejora adicional a los 12 meses después del parto. Es de destacar que la ampliación del área hiatal sólo se observó en aquellas que tuvieron partos vaginales.

Estos hallazgos demuestran cambios en la estructura del suelo pélvico antes del parto que pueden reflejar las adaptaciones necesarias para el alumbramiento vaginal (Nygaard, 2015). Los cambios adicionales en el suelo pélvico se tratan en el capítulo 4 (p. 52), y las contribuciones del embarazo y el parto para el posterior prolapso de los órganos pélvicos y la incontinencia se describen en el capítulo 30 (p. 568).

■ Estática fetal

Al inicio del parto, la posición del feto con respecto al canal del parto es fundamental para la vía del parto y, por tanto, debe determinarse en el parto prematuro. Las relaciones importantes incluyen estática, presentación, actitud y posición fetales.

La estática fetal describe la relación del eje largo del feto con el de la madre. En más de 99% de los partos a término, la estática

CUADRO 22-1 Presentación fetal en 68 097 embarazos únicos en el Parkland Hospital		
Presentación	Porcentaje	Índice
Cefálica	96.8	—
Pélvica	2.7	1:36
Estática transversal	0.3	1:335
Compuesta	0.1	1:1 000
Cara	0.05	1:2 000
Frente	0.01	1:10 000

fetal es longitudinal. Una *estática transversal* es menos frecuente, y los factores que predisponen a ésta incluyen la multiparidad, la placenta previa, hidramnios y las anomalías uterinas (capítulo 23, p. 452). Ocasionalmente, los ejes fetal y materno pueden cruzarse en un ángulo de 45 grados, formando una *estática oblicua*. Dicha estática es inestable y se vuelve longitudinal o transversal durante el parto.

■ Presentación fetal

La *parte de presentación* es la porción del cuerpo fetal que se encuentra en el canal del parto o en la proximidad más cercana. Por lo general, se puede sentir a través del cuello uterino durante la exploración vaginal. Por consiguiente, en estáticas longitudinales, la parte de presentación es la cabeza o las nalgas del feto, las cuales se denominan *presentaciones cefálica y pélvica*, respectivamente. Cuando el feto se encuentra con el eje largo de forma transversal, el *hombro* es la parte de presentación. El **cuadro 22-1** describe las incidencias de estas diversas presentaciones.

Presentación cefálica

Estas presentaciones se clasifican según la relación entre la cabeza y el cuerpo del feto (**figura 22-1**). Por lo general, la cabeza se flexiona de modo que el mentón toque el tórax. La fontanela occipital es la parte de presentación, y ésta se denomina *presentación de vértice* u *occipital*. Con mucha menos frecuencia, el cuello del feto puede extenderse de repente para que el occipucio y la espal-

da entren en contacto, y la cara esté frente al canal del parto: *presentación de cara*. La cabeza del feto puede asumir una posición entre estos extremos. Cuando el cuello sólo está parcialmente flexionado, puede presentarse la fontanela anterior (grande): *presentación sincipital*. Cuando el cuello sólo está parcialmente extendido, la frente puede emerger: *presentación de frente*. Estas dos últimas suelen ser transitorias. A medida que avanza el parto, las presentaciones sincipitales y de frente casi siempre se convierten en presentaciones de vértice o de cara por flexión o extensión del cuello, respectivamente. Si esto no pasa, puede haber distocia, como se explica en el capítulo 23 (p. 452).

El feto a término se presenta por lo general con el vértice, lo que resulta lógico porque el útero es piriforme o con forma de pera. Aunque la cabeza del feto a término es ligeramente más grande que las nalgas, todo el *polo podálico* del feto —es decir, las nalgas y las extremidades— es más voluminoso y móvil que el polo cefálico. El *polo cefálico* está compuesto únicamente por la cabeza del feto. Hasta aproximadamente las 32 semanas, la cavidad amniótica es grande en comparación con la masa fetal, y el feto no está apretado por las paredes del útero. Sin embargo, con posterioridad, la proporción de volumen de líquido amniótico disminuye en relación con la masa fetal en crecimiento. Como resultado, las paredes del útero se fijan más cerca de las partes fetales. El feto orienta su polaridad para que su polo podálico más abultado y móvil quede en el fondo más amplio. La alta incidencia de presentación de nalgas en fetos hidrocefálicos está de acuerdo con esta teoría, ya que cuando el polo cefálico fetal es más grande requiere mayor espacio que el suelo podálico.

Presentación pélvica

La incidencia de la presentación pélvica disminuye con la edad gestacional y se aproxima a 3% a término. Cuando el feto se presenta de este modo, las tres configuraciones generales son las presentaciones *franca, completa y de pie*, descritas en el capítulo 28 (p. 539). La presentación pélvica puede deberse a circunstancias que impiden que tenga lugar una versión normal. Un ejemplo es un tabique que sobresale en la cavidad uterina (capítulo 3, p. 45). Las variaciones de la actitud fetal, en particular la extensión de la columna vertebral como se ve en las presentaciones pélvicas francas, también pueden evitar que el feto gire. Si la placenta se inserta en el segmento uterino inferior, puede distorsionar la anatomía intrauterina normal y provocar una presentación pélvica.

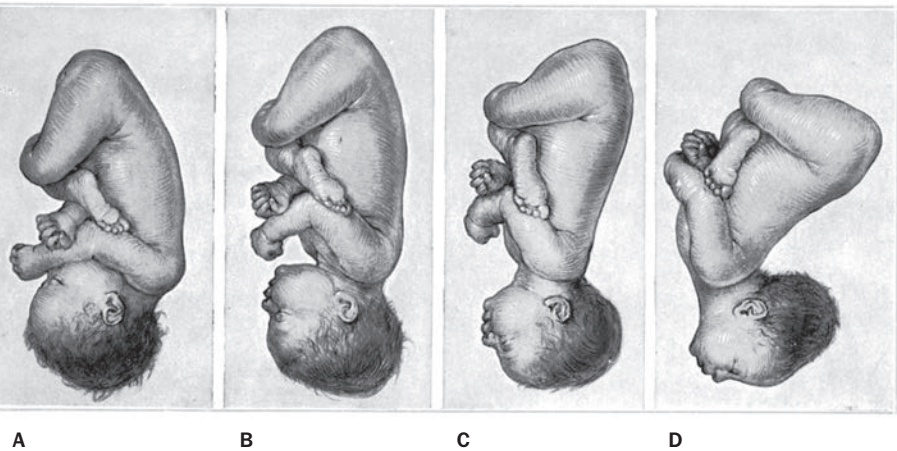


FIGURA 22-1 Estática longitudinal. Presentación cefálica. Diferencias en la actitud del cuerpo fetal en presentaciones (A) de vértice, (B) sincipital, (C) de frente y (D) de cara. Obsérvense los cambios en la actitud del feto en relación con el vértice fetal a medida que la cabeza se flexiona menos.

■ Actitud fetal

En los últimos meses del embarazo, el feto asume una postura característica descrita como actitud o hábito (véase figura 22-1). Como regla general, el feto forma una masa ovoide que corresponde aproximadamente a la forma de la cavidad uterina. El feto se dobla sobre sí mismo para crear una espalda convexa. La cabeza está fuertemente flexionada; el mentón está casi en contacto con el pecho; los muslos se flexionan sobre el abdomen y las piernas se doblan en las rodillas. En todas las presentaciones cefálicas, los brazos por lo general se encuentran en el pecho o paralelos a los lados. El cordón umbilical llena el espacio entre las extremidades. Esta postura característica es un resultado del modo de crecimiento del feto y su adaptación a la cavidad uterina.

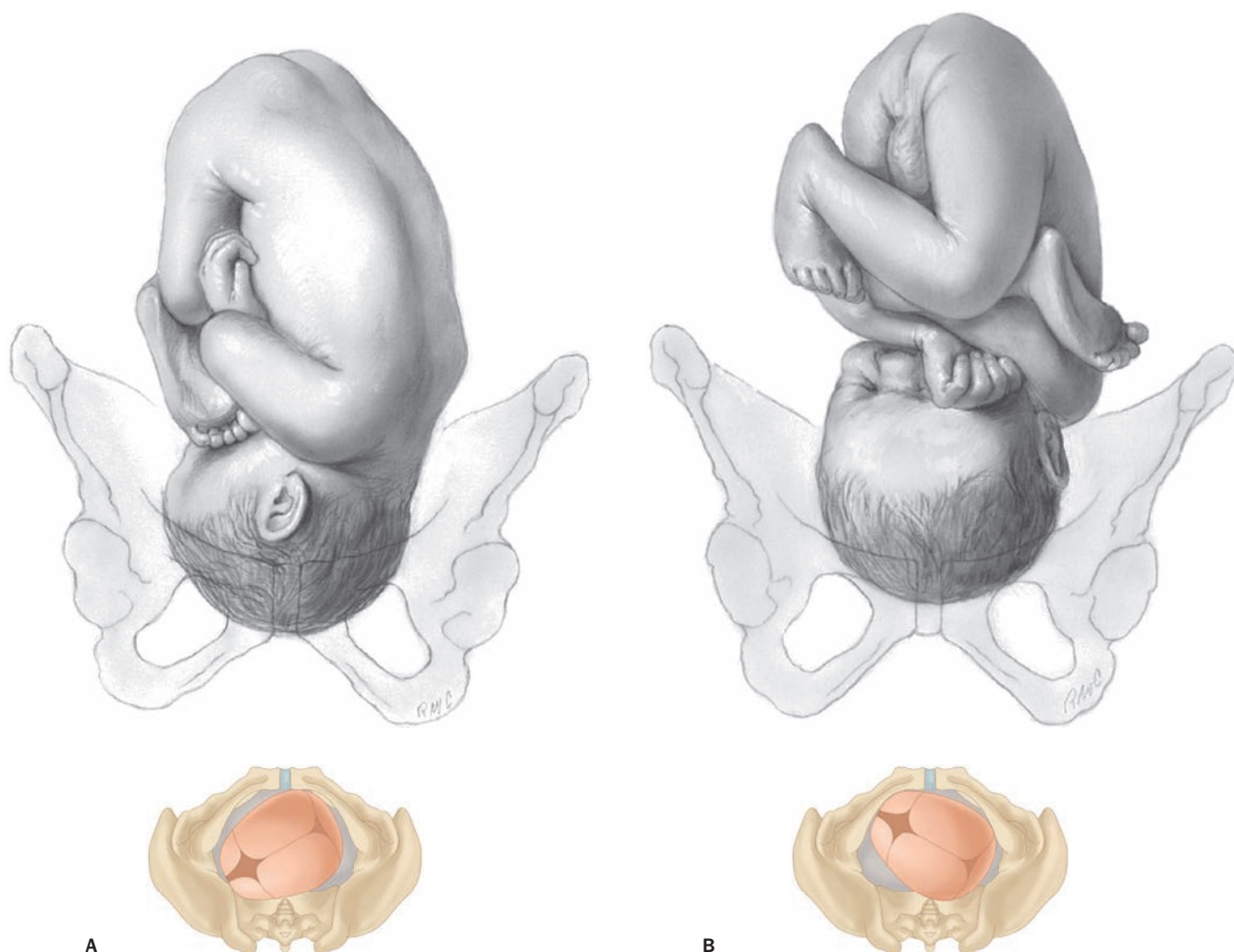


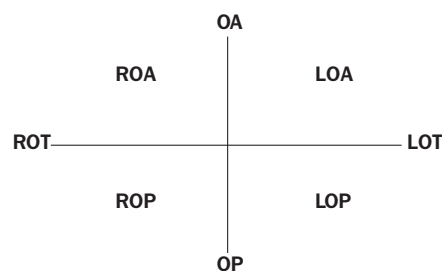
FIGURA 22-2 Estática longitudinal. Presentación de vértice. **A.** occipitoanterior izquierda (LOA, *left occiput anterior*). **B.** occipitoposterior izquierda (LOP, *left occiput posterior*).

Excepciones anormales de esta actitud se producen a medida que la cabeza fetal se extiende más, de manera progresiva, de la presentación de vértice a la de cara. Esto provoca un cambio progresivo en la actitud fetal de un contorno convexo (flexionado) a un contorno cóncavo (extendido) de la columna vertebral.

■ Posición fetal

La posición se refiere a la relación de una porción elegida arbitrariamente de la parte de presentación fetal hacia el lado derecho o izquierdo del canal del parto. Por consiguiente, con cada presentación puede haber dos posiciones—derecha o izquierda. El occipucio fetal, el mentón (*mentum*) y el sacro son los puntos determinantes en las presentaciones de vértice, cara y pelviana, respectivamente (figuras 22-2 a 22-6). Debido a que la parte de presentación puede estar en la posición izquierda o derecha, se emplean las designaciones occipital izquierda y derecha (LO y RO), de mentoniana izquierda y derecha (LM y RM), y sacra izquierda y derecha (LS y RS).

Además, se considera la relación de una porción dada de la parte de presentación con la porción anterior (A), transversal (T) o posterior (P) de la pelvis materna. Como se muestra en las figuras 22-2 a 22-6, hay seis variedades de cada una de las tres presentaciones. Por tanto, en una presentación occipital, la presentación, posición y variedad pueden abreviarse en el sentido de las agujas del reloj como:



Aproximadamente dos tercios de todas las presentaciones de vértice están en la posición occipital izquierda, y un tercio en la derecha.

En las presentaciones de hombro, el acromion (escápula) es la porción del feto elegida arbitrariamente para la orientación con la pelvis materna. Un ejemplo de la terminología que se emplea a veces para este propósito se ilustra en la figura 22-7. El acromion o la espalda del feto pueden dirigirse hacia atrás o hacia adelante y hacia arriba o hacia abajo. Debido a que es imposible diferenciar exactamente las diversas variedades de presentación del hombro con un examen clínico y porque tal diferenciación específica no tiene ningún propósito práctico, es costumbre referirse

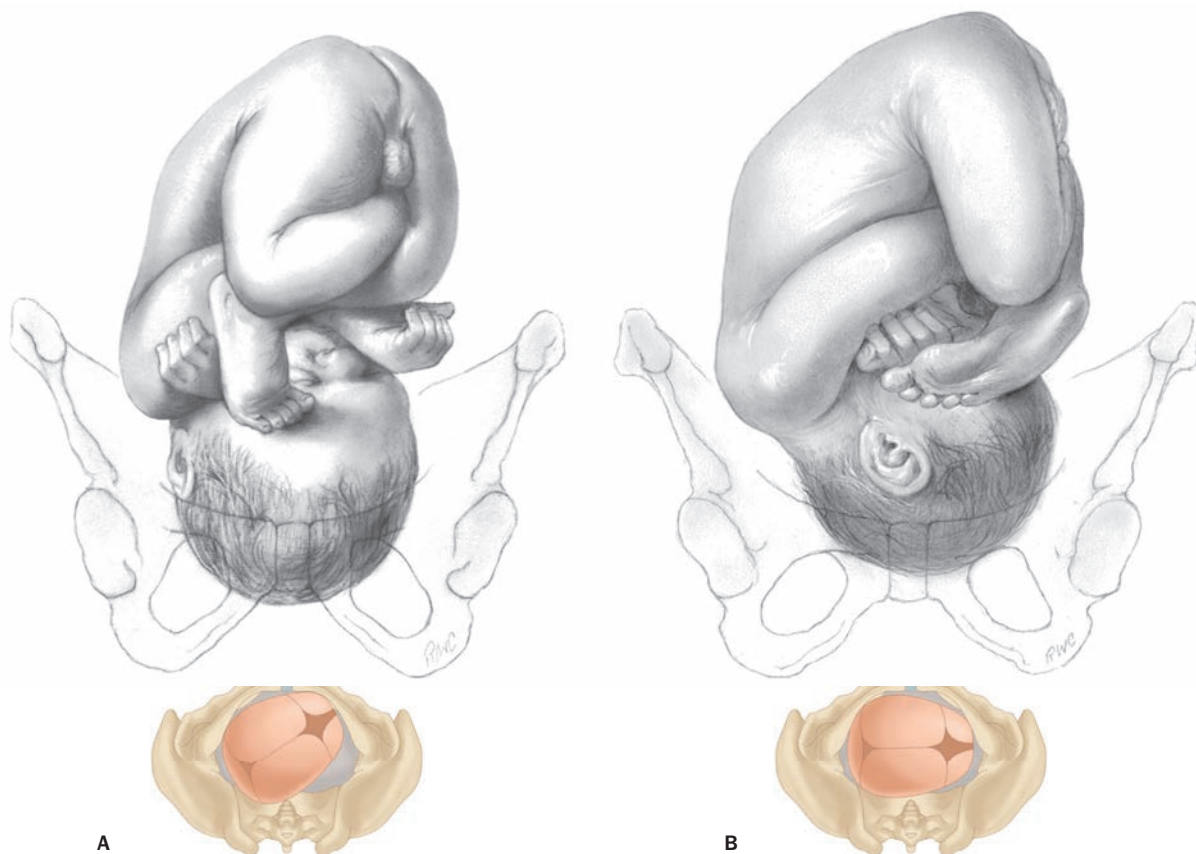


FIGURA 22-3 Estática longitudinal. Presentación de vértice. **A.** Occipitoposterior derecha (ROP, *right occiput posterior*). **B.** Occipitotransversa derecha (ROT, *right occiput transverse*).



FIGURA 22-4 Estática longitudinal. Presentación de vértice. Occipitoanterior derecha (ROA, *right occiput anterior*).

a todas las estáticas transversales simplemente como *presentaciones de hombro*. Otro término utilizado es *estática transversal*, con *espalda arriba* o *espalda abajo*, lo cual es clínicamente importante al decidir el tipo de incisión para el alumbramiento por cesárea (capítulo 23, p. 453).

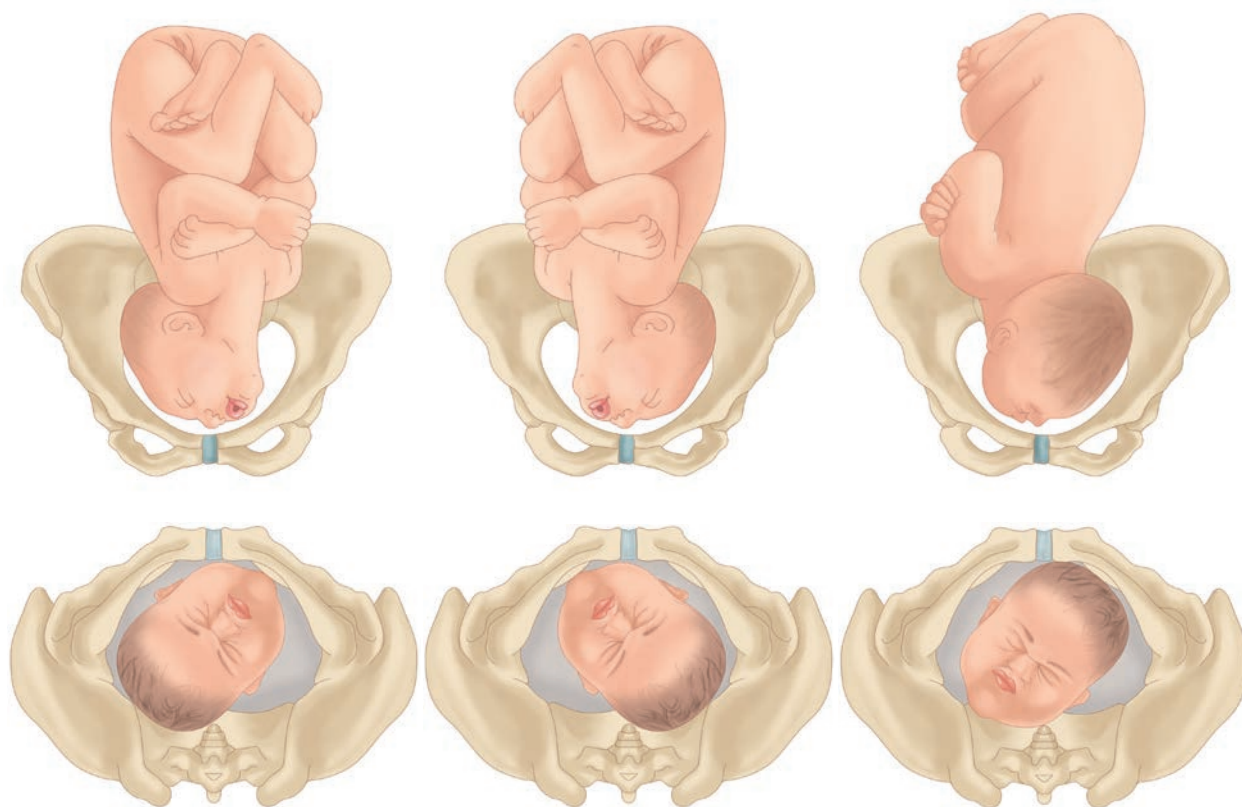
■ Diagnóstico

Maniobras de Leopold

Se pueden usar varios métodos para diagnosticar la presentación y la posición del feto. El examen abdominal se puede realizar de forma sistemática mediante el empleo de las cuatro maniobras descritas por Leopold en 1894 y que se muestran en la [figura 22-8](#). La madre se encuentra en posición supina y cómodamente situada con su abdomen descubierto. Estas maniobras pueden ser difíciles, si no imposibles, de realizar e interpretar si la paciente es obesa, si el volumen del líquido amniótico es excesivo o si la placenta está insertada de manera anterior.

La primera maniobra evalúa el fondo uterino. Permite la identificación de la estática fetal y la determinación de cuál polo fetal —es decir, cefálico o pelviano— ocupa el fondo. La parte de las nalgas da la sensación de una gran masa nodular, mientras que la cabeza se siente dura y redonda y es más móvil.

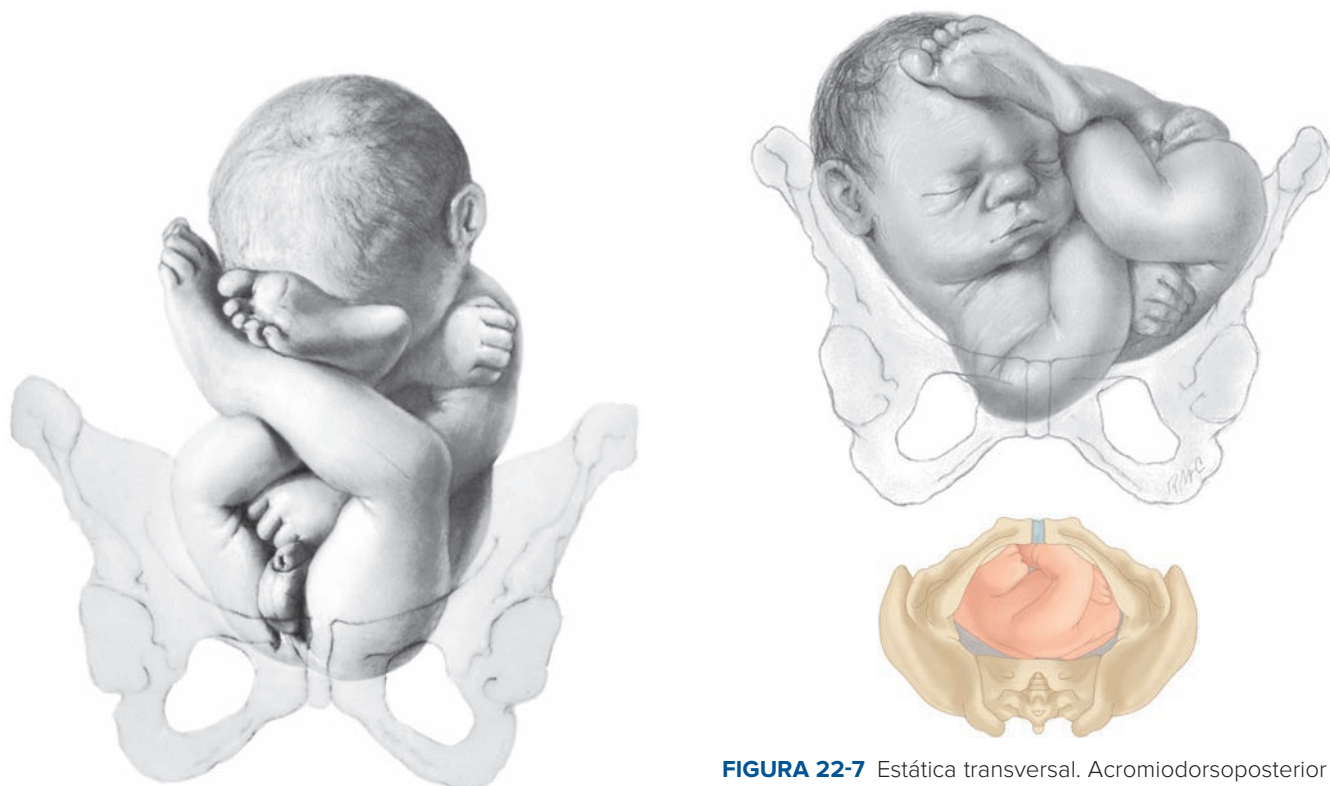
La segunda maniobra se realiza cuando las palmas se colocan a ambos lados del abdomen materno y se ejerce una presión suave pero profunda. Por un lado, se siente una estructura dura y resistente, la espalda. Por el otro, se sienten numerosas partes móviles pequeñas e irregulares, las extremidades fetales. Cuando se comprueba si la espalda está en dirección anterior, transversal o posterior, se puede determinar la orientación fetal.



Mentoanterior izquierda

Mentoanterior derecha

Mentoposterior derecha

FIGURA 22-5 Estática longitudinal. Presentación de cara. Posiciones mentoanterior izquierda y derecha y mentoposterior derecha.**FIGURA 22-6** Estática longitudinal. Presentación pelviana. Sacroposterior izquierda (LSP, *Left sacrum posterior*).**FIGURA 22-7** Estática transversal. Acromiodorsoposterior derecha (RADP, *Right acromiodorsoposterior*). El hombro del feto está a la derecha de la madre y la espalda está en posición posterior.

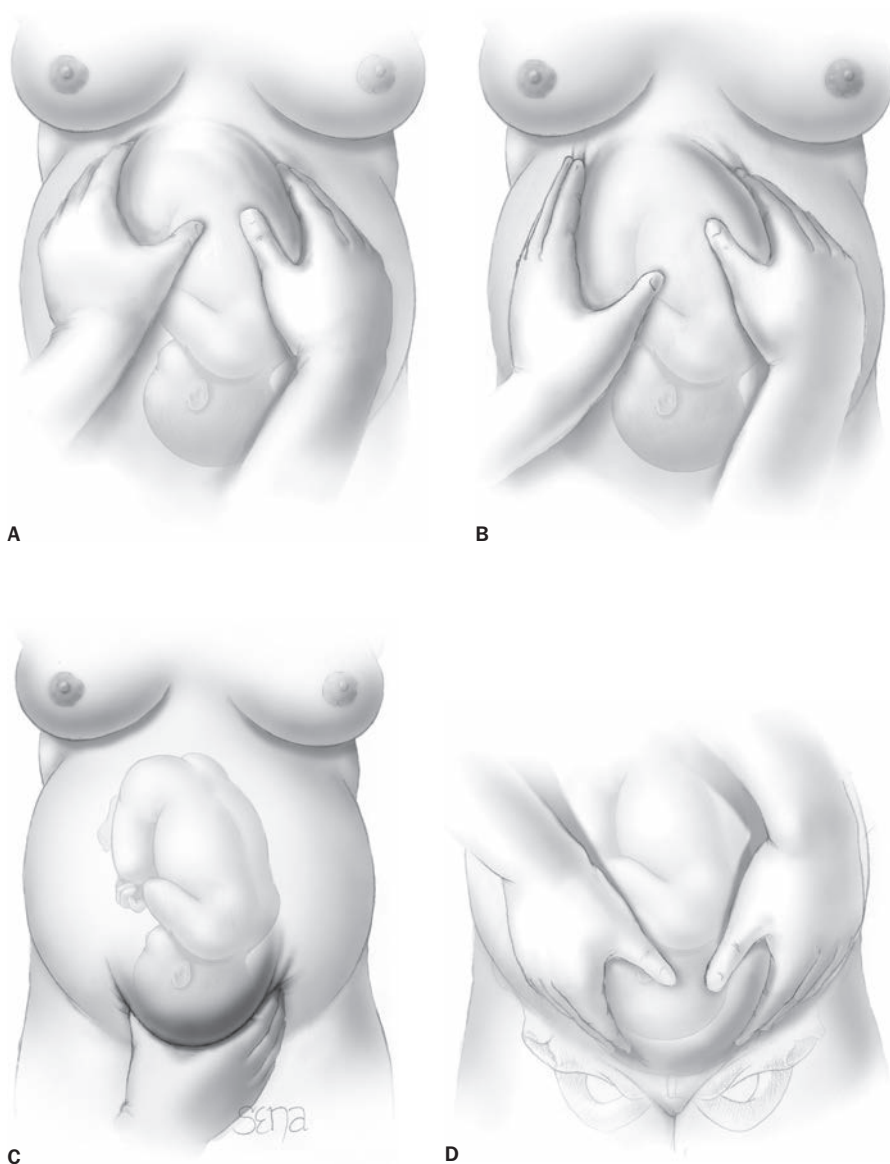


FIGURA 22-8 Maniobras de Leopold (A-D) realizadas en fetos con una estática longitudinal en la posición occipitoanterior izquierda (LOA).

La tercera maniobra ayuda en la confirmación de la presentación fetal. El pulgar y los dedos de una mano agarran la parte inferior del abdomen materno justo por encima de la sínfisis del pubis. Si la parte de presentación no está encajada, se sentirá una masa móvil, por lo general la cabeza. La diferenciación entre cabeza y nalgas se realiza como en la primera maniobra.

La cuarta maniobra ayuda a determinar el grado de descenso. El examinador se coloca frente a los pies de la madre y los dedos de ambas manos se colocan en los lados de la parte de presentación. Ejerciendo una presión profunda en dirección del eje de la entrada pélvica. En muchos casos, cuando la cabeza ha descendido a la pelvis, el hombro anterior o el espacio creado por el cuello pueden diferenciarse con facilidad de la cabeza dura.

La palpación abdominal se puede realizar durante los últimos meses del embarazo así como durante y entre las contracciones del

parto. Al menos en el pasado, de acuerdo con Lydon-Rochelle y colegas (1993), los clínicos experimentados han identificado con precisión la mala representación fetal utilizando maniobras de Leopold con una alta sensibilidad —88%, especificidad —94%, valor predictivo positivo —74% y valor predictivo negativo —97%. Con la experiencia, es posible estimar el tamaño del feto mediante estas maniobras (Field, 1995). Sin embargo, las estimaciones por palpación y los pesos reales al nacer, especialmente en una mujer obesa, guardan poca correlación (Fox, 2009; Goetzinger, 2014; Noumi, 2005).

Examen vaginal

Antes del parto, el diagnóstico de la presentación fetal y la posición mediante examen vaginal no es a menudo concluyente porque la parte de presentación debe palparse a través de un cuello uterino cerrado y un segmento uterino inferior. Con el inicio del trabajo de parto y después de la dilatación cervical, las presentaciones de vértice y sus posiciones se reconocen por la palpación de las diversas suturas y fontanelas fetales. Las presentaciones faciales y de nalgas se identifican mediante la palpación de los rasgos faciales o el sacro y el perineo fetales, respectivamente. Durante este examen vaginal, es aconsejable seguir una rutina definida, la cual comprende cuatro movimientos. Primero, el examinador inserta dos dedos en la vagina y se encuentra la parte de presentación. La diferenciación de vértice, cara y nalgas se logra con facilidad. En segundo lugar, si la presentación es de vértice, los dedos se dirigen hacia atrás y posteriormente se deslizan hacia adelante sobre la cabeza del feto hacia la sínfisis materna (figura 22-9). Durante este movimiento, los dedos cruzan necesariamente la sutura sagital y su curso lineal está trazado. A continuación, se determinan las posiciones de las dos fontanelas, que se encuentran en cada extremo de la sutura sagital. Para esto, los dedos pasan a la extensión más anterior de la sutura sagital, y se examina e identifica la fontanela encontrada allí. Luego, los dedos pasan a lo largo

de la sutura al otro extremo de la cabeza hasta que se siente y se diferencia la otra fontanela (figura 22-10). Por último, la estación, o el grado en que la parte de presentación ha descendido a la pelvis, también se pueden establecer en este momento (p. 436). Con el uso de estas maniobras, se determinan las diversas suturas y fontanelas (figura 29-1, p. 554).

Ecografía y radiografía

Las técnicas ecográficas pueden ayudar a identificar la posición fetal, especialmente en pacientes con paredes abdominales musculares u obesas. En comparación con los exámenes dactilares, la ecografía para la determinación de la posición de la cabeza del feto durante el parto en la segunda etapa es más precisa (Ramphul, 2014; Wiafe, 2016).

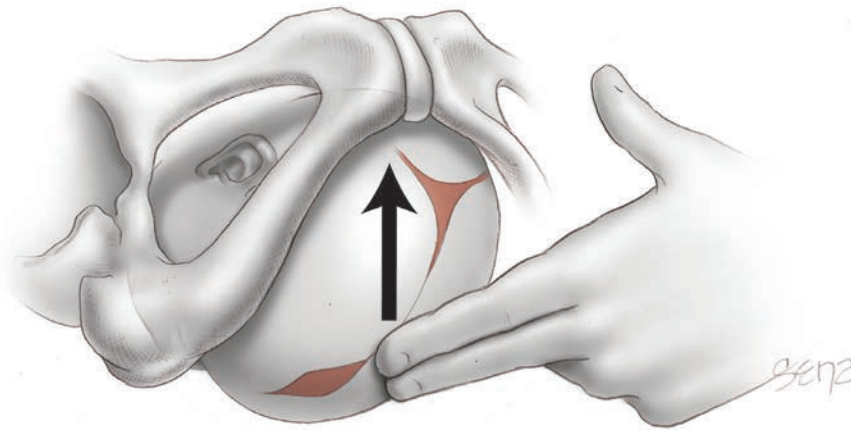


FIGURA 22-9 Localización de la sutura sagital mediante examen vaginal.

■ Presentación occipitoanterior

En la mayoría de los casos, el vértice entra en la pelvis con la sutura sagital que se encuentra en el diámetro pélvico transverso. El feto ingresa a la pelvis en la posición *occipitotransversa izquierda* (LOT, *left occiput transverse*) con una mayor frecuencia que en la posición *occipitotransversa derecha* (ROT) (Caldwell, 1934). En las posiciones *occipitoanterior* —LOA o ROA— la cabeza puede entrar en la pelvis con el occipucio ya girado 45 grados de forma anterior desde la posición transversal, aunque esta rotación puede ocurrir posteriormente. El mecanismo de parto en todas estas presentaciones suele ser similar.

Los cambios necesarios en la posición de la parte de presentación para desplazarse por el canal pélvico constituyen los *mecanismos del parto*. Los *movimientos cardinales del parto* son el encajamiento, el descenso, la flexión, la rotación interna, la extensión, la rotación externa y la expulsión (**figura 22-11**). Durante el parto, estos movimientos no sólo son secuenciales sino que también muestran una gran superposición temporal. Por ejemplo, en el encajamiento, hay flexión y descenso de la cabeza. Es imposible que los movimientos se completen a menos que la parte de presentación descienda de manera simultánea. De forma conjunta, las contracciones uterinas producen modificaciones importantes en la actitud o el hábito fetal, en especial después de que la cabeza ha descendido a la pelvis. Estos cambios consisten principalmente en la extensión fetal, con pérdida de convexidad dorsal y en un

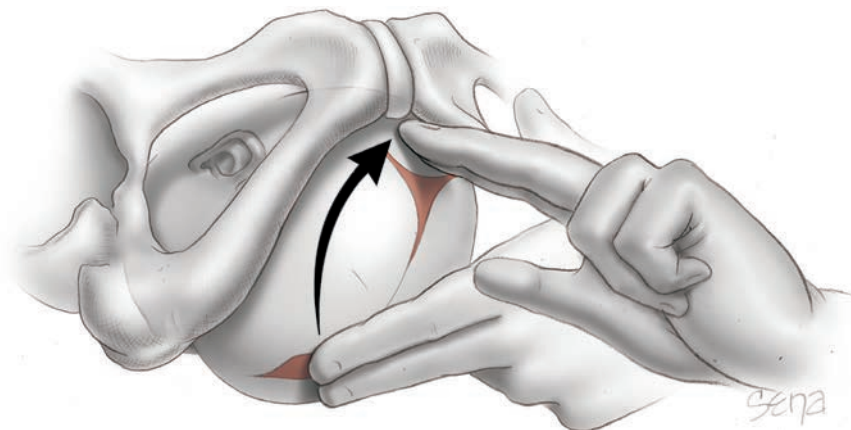


FIGURA 22-10 Diferenciación de las fontanelas mediante examen vaginal.

plegamiento mayor de las extremidades sobre el tronco. Como resultado, el ovoide fetal se transforma en un cilindro, con una sección transversal lo más pequeña posible que pasa típicamente a través del canal del parto.

Encajamiento

El mecanismo mediante el cual el diámetro biparietal —el mayor diámetro transversal en una presentación occipital— pasa a través de la entrada pélvica, se denomina *encajamiento*. La cabeza del feto puede encajarse durante las últimas semanas de embarazo o no hacerlo hasta después del comienzo del parto. En muchas multíparas y algunas nulíparas, la cabeza del feto puede moverse con libertad por encima de la entrada de la pelvis al inicio del parto.

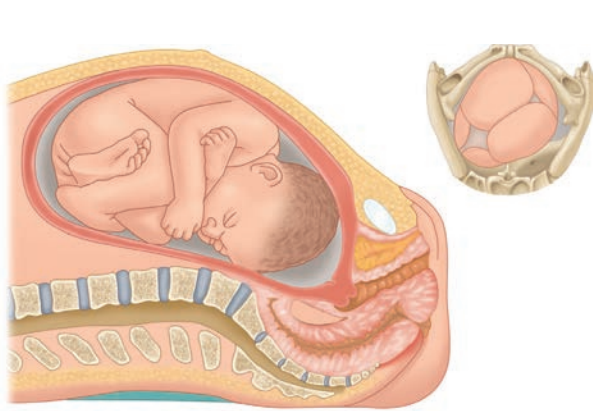
En esta circunstancia, se dice algunas veces que la cabeza “flota”. Una cabeza de tamaño normal no se encaja con su sutura sagital en dirección anteroposterior. En cambio, como se comentó, la cabeza del feto penetra casi siempre en la entrada de la pelvis ya sea de forma transversal u oblicua. Segel y colaboradores (2012) analizaron el trabajo de parto en 5 341 pacientes nulíparas y descubrieron que el encajamiento de la cabeza del feto antes del inicio del parto no afectó las tasas de alumbramiento vaginal en el parto espontáneo o inducido.

La cabeza del feto tiende a acomodarse al eje transversal de la entrada pélvica, en tanto que la sutura sagital, si bien permanece paralela a este eje, puede que no esté exactamente a medio camino entre la sínfisis y el promontorio sacro. La sutura sagital está deflexionada a menudo en dirección posterior hacia el promontorio, o anterior hacia la sínfisis del pubis (**figura 22-12**). Esta deflexión lateral a una posición anterior o posterior en la pelvis se denomina *asinclitismo*. Si la sutura sagital se acerca al promontorio sacro, una mayor parte del hueso parietal anterior entra en contacto con los dedos del examinador, y la condición se denomina *asinclitismo anterior*. Sin embargo, si la sutura sagital se encuentra cerca de la sínfisis, se presentará una mayor parte del hueso parietal posterior, y la condición se denomina *asinclitismo posterior*. Con asinclitismo posterior extremo, puede palparse fácilmente el oído posterior.

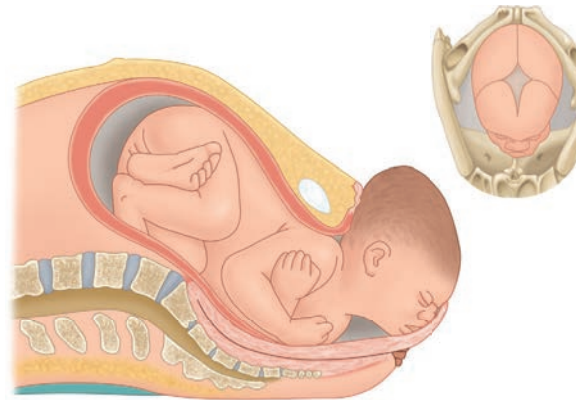
En el trabajo de parto normal los grados moderados de asinclitismo son la regla. Sin embargo, si son intensos, la condición es una razón común para la desproporción cefalopélvica aun con una pelvis de tamaño normal. El desplazamiento sucesivo de la cabeza del feto del asinclitismo posterior a anterior ayuda al descenso.

Descenso

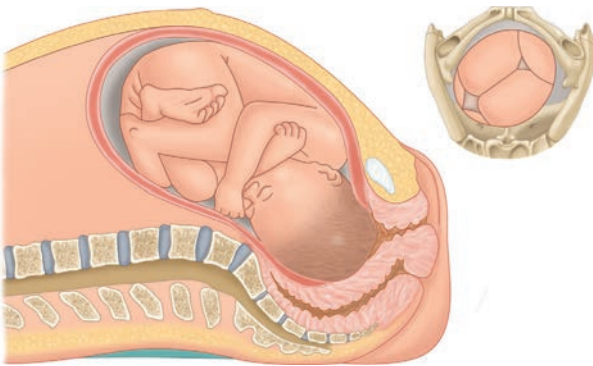
Este movimiento es el primer requisito para el nacimiento del recién nacido. En las nulíparas, el encajamiento puede tener lugar antes del inicio del parto, y puede que no le siga un descenso adicional hasta el inicio de la segunda etapa. En multíparas, el descenso suele comenzar con el encajamiento. El descenso se produce por una o más fuerzas de un total de cuatro: 1) presión del líquido amniótico, 2) presión directa del fondo sobre la pelvis durante las contracciones, 3) esfuerzos de compresión de los músculos abdominales maternos y 4) extensión y enderezamiento del cuerpo fetal.



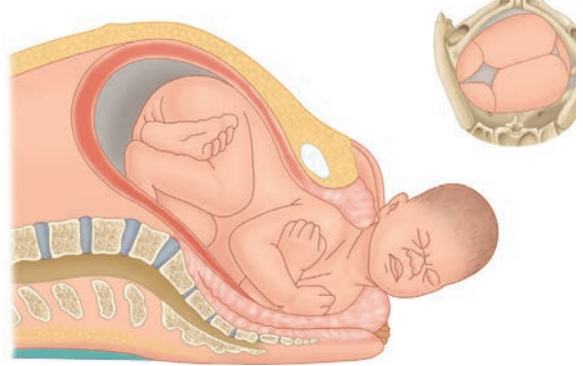
1. Cabeza flotante, antes del encajamiento.



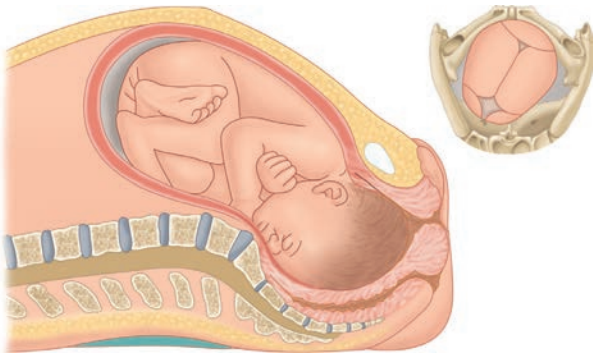
5. Extensión completa



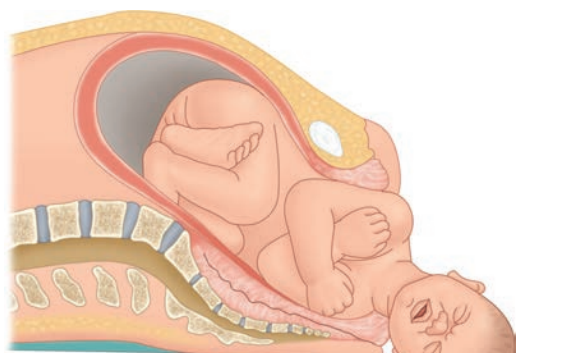
2. Encajamiento, descenso, flexión.



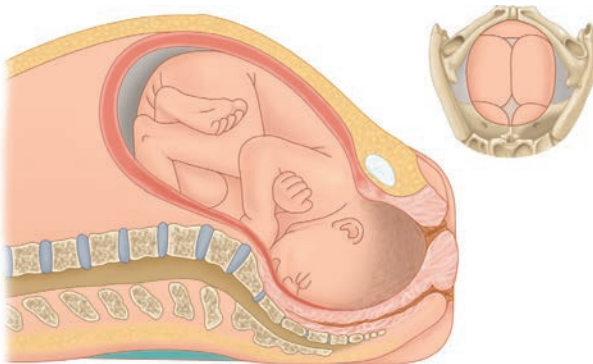
6. Restitución (rotación externa)



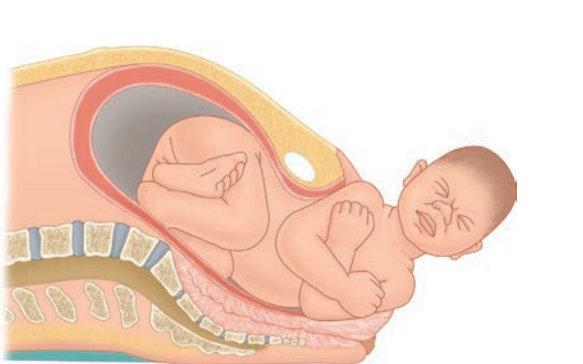
3. Descenso adicional, rotación interna.



7. Salida del hombro anterior.



4. Rotación completa, extensión inicial.



8. Salida del hombro posterior.

FIGURA 22-11 Movimientos cardinales de trabajo de parto y alumbramiento desde una posición occipitoanterior izquierda.

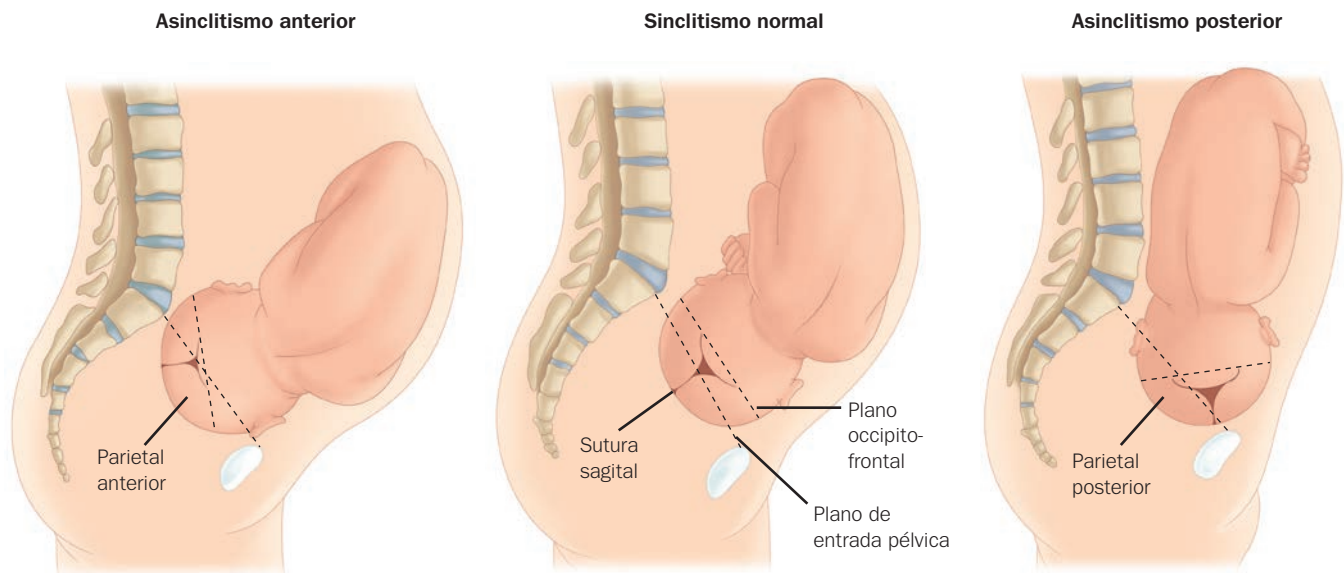


FIGURA 22-12 Sinclitismo y asinclitismo.

Flexión

En cuanto la cabeza descendente encuentra resistencia, ya sea desde el cuello uterino, las paredes pélvicas o el suelo pélvico, por lo regular se flexiona. Con este movimiento, el mentón se pone en contacto de una forma más cercana con el tórax del feto, y el diámetro suboccipitobregmático apreciablemente más corto se sustituye por el diámetro occipitofrontal más largo (figura 22-13).

Rotación interna

Este movimiento hace que el occipucio se aleje de manera gradual del eje transversal. Por lo general, el occipucio gira en dirección anterior hacia la sínfisis del pubis pero, con menos frecuencia,

rota en dirección posterior hacia el hueco del sacro (figuras 22-14 y 22-15). La rotación interna es esencial para completar el trabajo de parto, excepto cuando el feto es inusualmente pequeño.

Calkins (1939) estudió a más de 5 000 pacientes en trabajo de parto para determinar el tiempo de rotación interna. Llegó a la conclusión de que, en aproximadamente dos tercios, la rotación interna se completa en el momento en que la cabeza llega al suelo pélvico; en alrededor de otro cuarto, la rotación interna se completa poco después de que la cabeza alcance el suelo pélvico; y en 5% restante, la rotación no tiene lugar. Cuando la cabeza no gira hasta alcanzar el suelo pélvico, rota normalmente durante las siguientes contracciones en multiparas. En las nulíparas, la rotación ocurre de forma regular durante las siguientes tres a cinco contracciones.

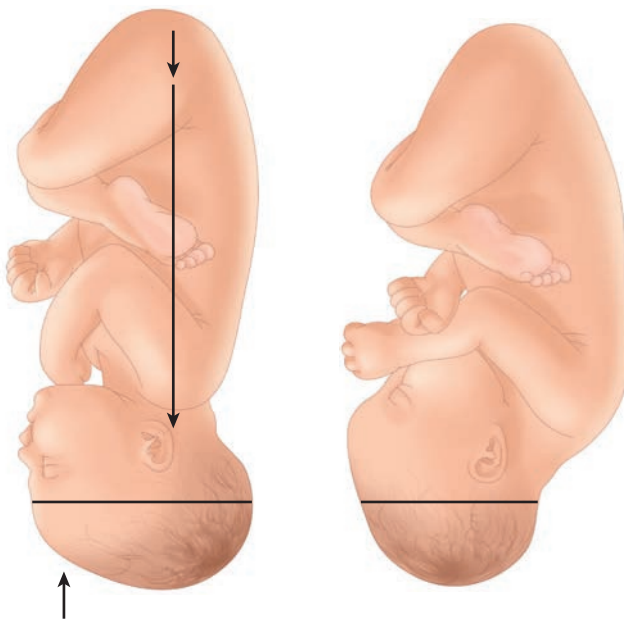


FIGURA 22-13 La acción de palanca produce la flexión de la cabeza. La conversión de diámetro occipitofrontal (izquierda) a suboccipitobregmático (derecha) reduce típicamente el diámetro anteroposterior de casi 12 a 9.5 cm.

Extensión

Después de la rotación interna, la cabeza flexionada de forma angulosa alcanza la vulva y experimenta una extensión. Si la cabeza angulosamente flexionada no se extendiera al alcanzar el suelo pélvico, sino que se adentrara más, impactaría en la porción posterior del perineo y de manera eventual sería forzada a través de los tejidos perineales. Sin embargo, cuando la cabeza presiona el piso pélvico, entran en juego dos fuerzas. La primera, ejercida por el útero, actúa más posteriormente, y la segunda, efectuada por el suelo pélvico resistente y la sínfisis, actúa más anteriormente. El vector resultante está en la dirección de la abertura vulvar, lo que provoca la extensión de la cabeza. Esto pone la base del occipucio en contacto directo con el margen inferior de la sínfisis del pubis (véase figura 22-14).

Con la distensión progresiva del perineo y la abertura vaginal, aparece gradualmente una porción cada vez más grande del occipucio. La cabeza emerge a medida que el occipucio, el bregma, la frente, la nariz, la boca y, finalmente, el mentón, pasan de manera sucesiva sobre el borde anterior del perineo. Inmediatamente después del alumbramiento, la cabeza cae hacia abajo para que el mentón quede sobre el ano materno.

Rotación externa

Después de que la cabeza emerge ésta sufre una *restitución* (véase figura 22-11). Si el occipucio se dirigió en un inicio hacia la izquier-

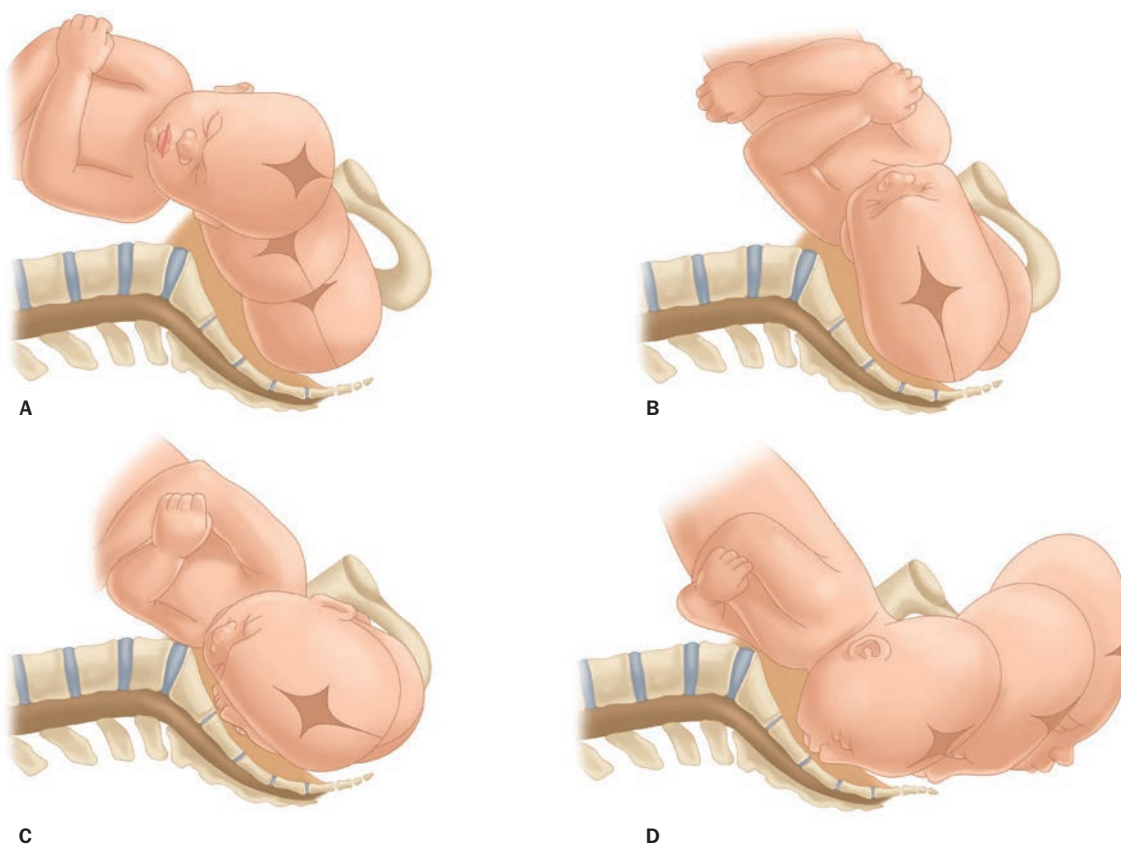


FIGURA 22-14 Mecanismo de parto para la posición occipitotransversa izquierda, vista lateral. **A.** Encajamiento con asinclitismo posterior en el borde pélvico. Durante el descenso, la sutura sagital se desvía hacia el sacro. **B.** Esto conduce al asinclitismo anterior. **C.** Rotación interna y descenso. **D.** Mayor rotación interna y descenso con extensión del cuello.

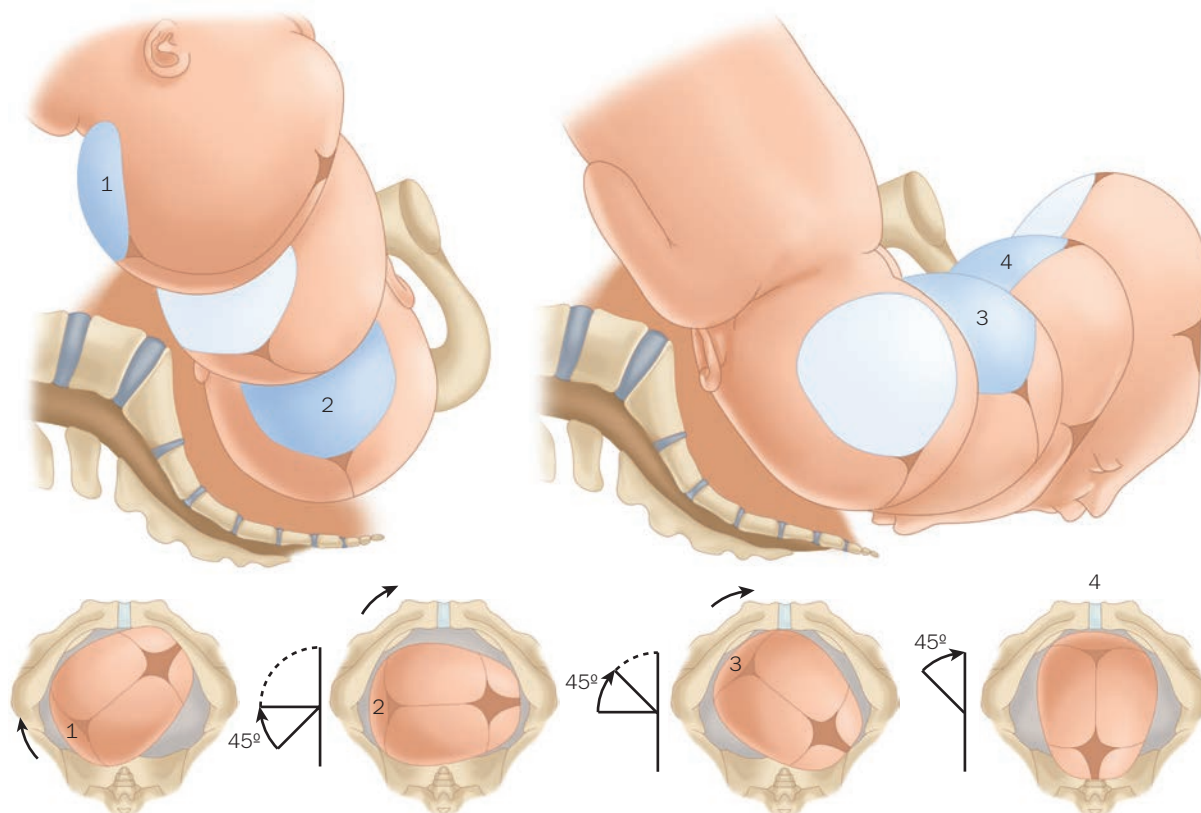


FIGURA 22-15 Mecanismo de parto para la posición occipitoposterior derecha que muestra rotación anterior.

da, gira entonces hacia la tuberosidad isquiática izquierda. Si originalmente se trasladó hacia la derecha, el occipucio rota a la derecha. La restitución de la cabeza a la posición oblicua es seguida por una rotación externa completa para alcanzar nuevamente una posición transversal. Este movimiento corresponde a la rotación del cuerpo del feto y sirve para relacionar su diámetro bisacromial con el diámetro anteroposterior de la salida pélvica. Así, un hombro es anterior detrás de la sínfisis y el otro es posterior. Este movimiento es provocado aparentemente por los mismos factores pélvicos que produjeron la rotación interna de la cabeza.

Expulsión

Casi inmediatamente después de la rotación externa, el hombro anterior aparece bajo la sínfisis del pubis, y el perineo pronto se dilata por el hombro posterior. Después de la salida de los hombros, el resto del cuerpo pasa con rapidez. Cuando el hombro anterior está fuertemente encajado debajo de la sínfisis, se diagnostica *distocia de hombro*, la cual se describe en el capítulo 27 (p. 520).

Presentación occipitoposterior

En aproximadamente 20% de los partos, el feto ingresa a la pelvis en una posición occipitoposterior (OP, *occiput posterior*) (Caldwell, 1934). La posición occipitoposterior derecha (ROP) es un poco más frecuente que la izquierda (LOP). Parece probable, a partir de las pruebas radiográficas, que las posiciones posteriores se asocian más a menudo con un diámetro pélvico anterior reducido. También se ven más comúnmente en relación con la placentación anterior (Gardberg, 1994a).

En la mayoría de las presentaciones occipitoposteriores, el mecanismo de parto es idéntico al observado en las variedades transversales y anteriores, excepto que el occipucio debe rotar internamente hacia la sínfisis del pubis hasta 135 grados, en lugar de 90 y 45 grados, respectivamente (véase figura 22-15).

Las contracciones efectivas, la flexión adecuada de la cabeza y el tamaño promedio del feto en conjunto permiten que los occipucios que se colocan en la parte más posterior giren con rapidez tan pronto como alcancen el suelo pélvico, y que de esta forma el parto no se alargue de modo apreciable. Sin embargo, en 5 a 10% de los casos, la rotación puede ser incompleta o no producirse en lo absoluto, en especial si el feto es grande (Gardberg, 1994b). Las contracciones deficientes, la flexión defectuosa de la cabeza o la analgesia epidural, las cuales disminuyen la presión muscular abdominal y relajan los músculos del suelo pélvico, pueden predisponer a una rotación incompleta. Si la rotación es incompleta, puede producirse una *detención en el plano transversal*. Si no se produce una rotación hacia la sínfisis, el occipucio puede permanecer en la posición occipitoposterior directa, una condición conocida como *variedad posterior persistente del occipucio*. Ambas pueden llevar a la distocia y al parto por cesárea. Las técnicas para hacer la rotación manualmente desde las posiciones OP a OA se ilustran en el capítulo 29 (p. 560).

Cambios en la forma de la cabeza del feto

En presentaciones de vértice, las fuerzas del parto alteran la forma de la cabeza del feto. En partos prolongados antes de la dilatación cervical completa, la porción del cuero cabelludo fetal que se encuentra justo sobre el orificio cervical se vuelve edematosa. Esta hinchazón se conoce como *caput succedaneum* (figura 22-16). Por lo general, alcanza un grosor de sólo unos pocos milímetros, pero en partos prolongados puede ser lo suficientemente extenso para evitar la diferenciación de las diversas suturas y fontanelas. El ca-



FIGURA 22-16 Moldeo considerable de la cabeza y la formación de succión en un recién nacido que acaba de salir.

put se forma por lo regular cuando la cabeza está en la parte inferior del canal del parto y con frecuencia sólo después de que se encuentra la resistencia de una salida vaginal rígida. Debido a que se desarrolla sobre el área más dependiente de la cabeza, se puede deducir la posición original de la cabeza del feto al observar la ubicación del *caput succedaneum*.

El *moldeo* se refiere a cambios en la forma de la cabeza ósea del feto como resultado de fuerzas compresivas externas (véase figura 22-16). Algunos moldeos se desarrollan antes del parto lo que posiblemente esté relacionado con las contracciones de Braxton Hicks. La mayoría de los estudios indican que los huesos parietales se superponen pocas veces. Un mecanismo de “cierre” en las suturas coronal y lambdoideas impiden tal superposición (Carlan, 1991). El moldeo da como resultado un diámetro suboccipitobregmático reducido y un diámetro mentovertical alargado. Estos cambios son de la mayor importancia en pacientes con pelvis contraída o presentaciones asinclíticas. En estas circunstancias, el grado en que la cabeza es capaz de moldearse puede marcar la diferencia entre el parto vaginal espontáneo o quirúrgico. Algunas publicaciones más antiguas se refirieron a la deformación grave de la cabeza como la causa de un posible trauma cerebral. Debido a la gran cantidad de factores asociados, por ejemplo, el parto prolongado con sepsis fetal y acidosis, es imposible vincular el moldeo con alguna supuesta secuela neurológica fetal o neonatal. La mayoría de los casos de moldeo se resuelve en la semana posterior al parto, aunque se han descrito casos persistentes (Graham, 2006). En el capítulo 33 (p. 628) se analiza la diferenciación del moldeo, el *caput succedaneum* y el *cefalohematoma*.

CARACTERÍSTICAS DEL PARTO NORMAL

El mayor impedimento para comprender el parto normal es reconocer su inicio. La definición estricta de parto es: *contracciones uterinas que provocan un desgaste y una dilatación del cuello uterino demostrables*. Lo anterior no ayuda fácilmente al médico en la determinación del comienzo del trabajo de parto, ya que este diagnóstico se confirma sólo de forma retrospectiva. Se pueden usar varios métodos para marcar su inicio. Uno define el inicio como la hora en que las contracciones dolorosas se vuelven regulares. Desafortunadamente, la actividad uterina que causa molestias, pero que no representa un trabajo de parto real, puede desarrollarse en cualquier momento durante el embarazo. El trabajo de parto falso a menudo se detiene de manera espontánea, o puede proceder con rapidez a contracciones efectivas.

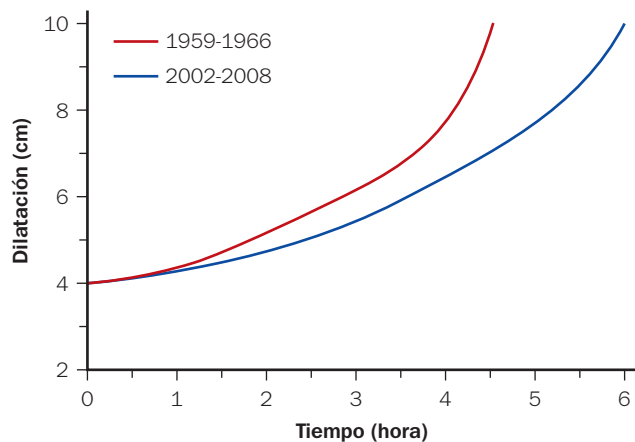


FIGURA 22-17 Curvas de trabajo de parto promedio para pacientes con embarazos únicos a término que se presentan en un parto espontáneo con alumbramiento vaginal para nulíparas de 1959-1966 en comparación con las de 2002-2008. (Redibujado de Laughon SK, Branch W, Beaver J, *et al.* Changes in labor patterns over 50 years. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:419. e1.9.)

Un segundo método define el inicio del trabajo de parto a partir del ingreso a la unidad de atención a éste. En Estados Unidos, el ingreso para el parto con frecuencia se basa en la extensión de la dilatación cervical acompañada de contracciones dolorosas. Si una mujer tiene membranas intactas, se presume que una dilatación cervical de 3 a 4 cm o más es un umbral razonablemente confiable para el diagnóstico del trabajo de parto. En este caso, se inicia el trabajo de parto con el momento de ingreso hospitalario. Este método basado en presunciones evita muchas de las incertidumbres en el diagnóstico del trabajo de parto durante las etapas más tempranas de la dilatación cervical. Laughon y colegas (2012) compararon la duración del parto espontáneo a término en nulíparas que dieron a luz en Estados Unidos entre 1959 y 1966 con la duración en las que concibieron de 2002 a 2008. Como se muestra en la **figura 22-17**, durante esos 50 años, la duración del parto aumentó en alrededor de 2 horas.

■ Primera etapa del parto

Para el parto, Friedman (1954) describió un patrón sigmoideo característico al representar la dilatación cervical en función del tiempo. Este enfoque gráfico, que se basó en observaciones estadísticas, cambió el tratamiento del parto. Friedman desarrolló el concepto de tres divisiones funcionales del parto para describir los objetivos fisiológicos de cada división (**figura 22-18**). Primero, durante la *división preparatoria*, aunque el cuello uterino se dilata poco, los componentes de su tejido conjuntivo cambian considerablemente (capítulo 21, p. 413). La sedación y la analgesia de conducción son capaces de detener esta división. La *división de dilatación*, durante la cual se produce la dilatación a su ritmo más rápido, no se ve afectada por la sedación. Por último, la *división pélvica* comienza con la fase de desaceleración de la dilatación cervical. Los mecanismos de parto clásicos que involucran los movimientos cardinales fetales de la presentación cefálica tienen lugar principalmente durante esta división pélvica. En la práctica real, sin embargo, el inicio de la división pélvica pocas veces se identifica con claridad.

Como se muestra en la **figura 22-18**, el patrón de dilatación cervical durante la división preparatoria y de dilatación del trabajo de parto normal es una curva sigmoidea. Se definen dos fases de dilatación cervical. La *fase latente* corresponde a la división preparatoria y la *fase activa* a la división dilacional. Friedman subdividió

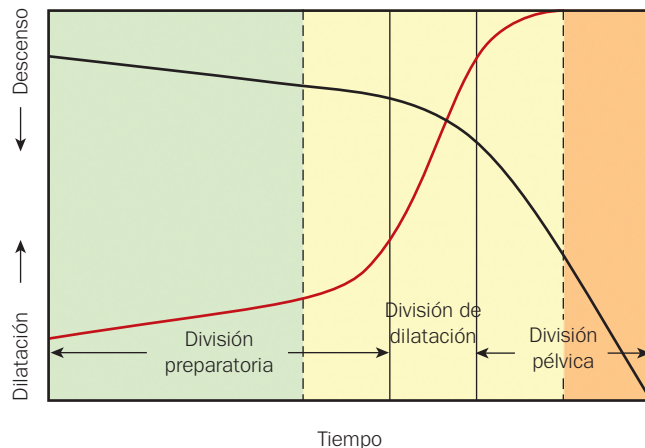


FIGURA 22-18 Curso de parto dividido funcionalmente sobre la base de las curvas de dilatación y descenso en: 1) una división preparatoria, incluidas las fases latente y de aceleración; 2) una división de dilatación, que ocupa la fase de máxima pendiente, y 3) una división pélvica, que abarca tanto la fase de desaceleración como la segunda etapa concurrentes con la fase de máxima pendiente de descenso. (Redibujado de Friedman EA. *Labor: Clinical Evaluation and Management*. 2a. ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978.)

además la fase activa en la *fase de aceleración, de pendiente máxima y de desaceleración* (**figura 22-19**).

Fase latente

El comienzo del parto latente, según lo definió Friedman (1972), es el punto en el que la madre percibe contracciones regulares. La fase latente para la mayoría de las pacientes termina una vez que se alcanza la dilatación de 3 a 5 cm. Este umbral puede ser clínicamente

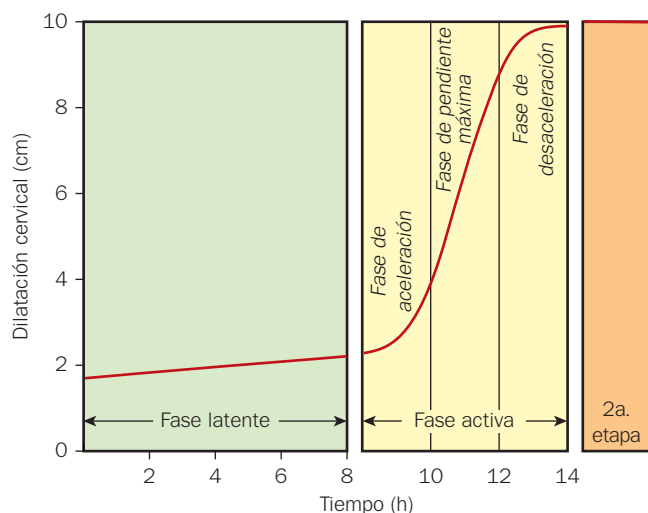


FIGURA 22-19 Combinación de la curva de dilatación media para el parto de nulíparas. La primera etapa se divide en una fase latente relativamente plana y una fase activa rápidamente progresiva. En la fase activa, hay tres partes componentes identificables que incluyen una fase de aceleración, una de pendiente máxima y una de desaceleración. (Redibujado de Friedman EA. *Labor: Clinical Evaluation and Management*. 2a. ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978.)

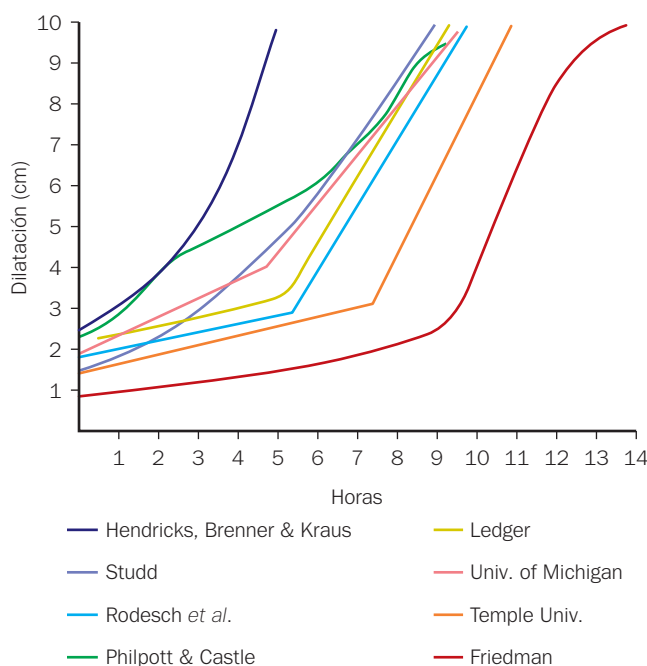


FIGURA 22-20 Progreso del parto en pacientes primíparas desde el momento del ingreso. Cuando el punto de inicio de la abscisa comienza con el ingreso en el hospital, no se observa una fase latente.

útil, ya que define límites de dilatación más allá de los cuales se puede esperar un parto activo. Más recientemente, un Comité de Consenso del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal (2016c) han redefinido que el parto activo comienza con 6 cm de dilatación. Una discusión más completa de estos cambios con relación al parto se encuentra en el capítulo 23 (p. 445).

Este concepto de fase latente tiene una gran importancia en la comprensión del trabajo de parto humano normal, porque el parto es considerablemente más largo cuando se incluye una fase latente. Para ilustrar mejor esto, la **figura 22-20** muestra ocho curvas de trabajo de parto de nulíparas en las que se diagnosticó el parto desde el momento de su admisión, en lugar de hacerlo a partir de la aparición de contracciones regulares. Cuando el parto se define de manera similar, las curvas individuales de parto son notablemente comparables.

Friedman y Sachtleben (1963) definieron una *fase latente prolongada* como aquella que supera las 20 horas en las nulíparas y las 14 en las múltiparas. Estos tiempos correspondieron a los percentiles 95. Los factores que afectaron la duración de la fase latente incluyen sedación excesiva o analgesia epidural; afeción cervical desfavorable, es decir, la existencia de tejido grueso o sin dilatación, y trabajo de parto falso. De las embarazadas a las que se les había administrado sedación intensa, 85% entró finalmente en parto activo. En otro 10%, las contracciones uterinas cesaron, lo que sugiere que tenían un trabajo de parto falso. Un 5% restante experimentó la persistencia de una fase latente anormal y requirió la estimulación con la oxitocina. Se evitó la amniotomía debido a la incidencia de 10% de trabajo de parto falso. Sokol y colaboradores (1977) informaron una incidencia de 3 a 4% de fase latente prolongada, independientemente de la paridad. Friedman (1972) informó que la prolongación de la fase latente no influyó negativamente en las tasas de morbilidad o mortalidad fetal o materna. Sin embargo, Chelmon y colaboradores (1993) refuta-

ron la creencia sostenida de que la prolongación de la fase latente es benigna.

Fase activa

El progreso del trabajo de parto en nulíparas tiene un significado particular porque todas estas curvas revelan un cambio rápido en la pendiente de las tasas de dilatación cervical entre 3 y 5 cm (véase figura 22-20). Por tanto, se puede considerar que la dilatación cervical de 3 a 6 cm o más, en presencia de contracciones uterinas, representa el umbral para el parto activo. Del mismo modo, estas curvas proporcionan guías útiles para el tratamiento del parto.

De vuelta a Friedman (1955), la duración media del parto en fase activa en nulíparas fue de 4.9 horas. Pero la desviación estándar de 3.4 horas es grande, por tanto, se informó que la fase activa tiene un máximo estadístico de 11.7 horas. De hecho, las tasas de dilatación cervical oscilaron entre un mínimo de 1.2 y 6.8 cm/h. Friedman (1972) también descubrió que las múltiparas progresan algo más rápido en el parto en fase activa, con una tasa normal mínima de 1.5 cm/h. Su análisis del parto en fase activa describe conjuntamente las tasas de descenso fetal y dilatación cervical (véase figura 22-18). El descenso comienza en la etapa posterior de la dilatación activa, a partir de 7 a 8 cm en nulíparas y se vuelve más rápido después de 8 cm.

Hendricks y colaboradores (1970) cuestionaron las conclusiones de Friedman sobre el curso del parto humano normal. Sus principales diferencias incluyeron: 1) ausencia de una fase latente, 2) fase sin desaceleración, 3) brevedad del parto y 4) dilatación a tasas similares para nulíparas y múltiparas después de 4 cm. Ellos cuestionaron el concepto de una fase latente porque observaron que el cuello uterino se dilató y borró lentamente durante las 4 semanas previas al parto. Sostuvieron que la *fase latente* en realidad progresó durante varias semanas. También informaron que el parto fue relativamente rápido. Específicamente, el tiempo promedio desde el ingreso hasta la dilatación completa fue de 4.8 horas para nulíparas y de 3.2 horas para múltiparas.

Otros han reevaluado las curvas de parto de Friedman. Zhang y colaboradores (2010) estudiaron registros de parto electrónico de 62 415 parturientas con parto espontáneo a término y vaginal. Para las nulíparas, el tiempo medio para progresar de 4 a 5 cm fue de 1.3 horas, de 5 a 6 cm 0.8 horas y posteriormente, se obtuvieron centímetros adicionales alrededor de cada 0.5 horas. Descubrieron que el parto normal puede tardar más de 6 horas en progresar de 4 a 5 cm y más de 3 horas de 5 a 6 cm de dilatación. Las tasas para múltiparas fueron similares de 4 a 6 cm. Luego, el parto se aceleró mucho más rápido en múltiparas. Los datos de este estudio constituyen la base de las nuevas pautas con respecto a las indicaciones de nacimiento por cesárea para la detención del parto presentadas en el documento de Consenso de Cuidado Obstétrico del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal (2016c) y se describen en el capítulo 23 (p. 444).

En un estudio realizado en el Parkland Hospital, se descubrió que la analgesia epidural alarga la fase activa de la curva de trabajo de Friedman en 1 hora (Alexander, 2002). Este aumento fue el resultado de un ligero, pero significativo descenso en la tasa de dilatación cervical: 1.4 cm/h en las pacientes que recibieron analgesia epidural comparada con 1.6 cm/h en las que no la recibieron. Varios otros informes señalan también que la obesidad de la madre alarga las primeras etapas del parto entre 30 y 60 minutos (Chin, 2012; Kominiarek, 2011). Finalmente, Adams y colaboradores (2012) descubrieron que el miedo materno prolongaba el parto en aproximadamente 45 minutos.

Se ha notificado que las *anomalías de la fase activa* ocurren en los partos de 25% de nulíparas y 15% de múltiparas (Sokol, 1977). Friedman (1972) subdividió los problemas de fase activa en *tras-*

tornos de prolongación y detención. Los patrones anormales de parto, los criterios de diagnóstico y los métodos de tratamiento se resumen en el capítulo 23 (p. 442).

■ Segunda etapa del parto

Esta etapa comienza con la dilatación cervical completa y finaliza con la salida del feto. La duración media es de aproximadamente 50 minutos para nulíparas y alrededor de 20 para multíparas, pero es muy variable (Kilpatrick, 1989). En una paciente de paridad superior con una vagina y perineo previamente dilatados, dos o tres esfuerzos de expulsión después de la dilatación cervical completa pueden ser suficientes para el parto completo. Por el contrario, en una con una pelvis contraída, con un feto grande o con esfuerzos de expulsión afectados por la analgesia de conducción o la sedación, la segunda etapa puede ser más prolongada. Un mayor índice de masa corporal materna no interfiere con la duración del parto en la segunda etapa (Carlhäll, 2013; Robinson, 2011). Las anomalías de esta etapa se describen en el capítulo 23 (p. 446).

■ Duración del parto

La duración normal del parto puede verse alterada por las numerosas variables clínicas que afectan la conducta del parto en las unidades obstétricas modernas. Kilpatrick y Laros (1989) informaron que la duración media del parto de primera y segunda etapa fue de alrededor de 9 horas en nulíparas sin analgesia regional, y que el límite superior del percentil 95 era de 18.5 horas. Los tiempos correspondientes para los multíparas fueron una media de 6 horas y un 95% máximo de 13.5 horas. Estos autores definieron el inicio del parto como el momento en que una mujer recordaba las contracciones regulares y dolorosas cada 3 a 5 minutos que conducían a un cambio cervical.

El trabajo de parto espontáneo se analizó en cerca de 25 000 pacientes que dieron a luz a término en el Parkland Hospital a principios de los años noventa. Casi 80% de las embarazadas ingresaron con una dilatación cervical de 5 cm o menos. La paridad (nulíparas versus multíparas) y la dilatación cervical en el ingreso fueron determinantes reveladores de la duración del parto espontáneo. La mediana de tiempo desde la admisión hasta el parto espontáneo para todas las parturientas fue de 3.5 horas, y 95% de todas las grávidas dieron a luz en 10.1 horas. Estos resultados sugieren que el parto normal humano es relativamente corto.

■ Resumen del parto normal

El parto se caracteriza por la brevedad y considerable variación biológica. El parto activo puede diagnosticarse de manera confiable cuando la dilatación cervical es ≥ 3 cm en presencia de contracciones uterinas. Una vez que se alcanza este umbral de dilatación cervical, se puede esperar una progresión normal, según la paridad, en las siguientes 4 a 6 horas. El progreso anticipado durante una segunda etapa de 1 a 3 horas se monitorea para garantizar la seguridad del feto. Finalmente, la mayoría de las pacientes en trabajo de parto espontáneo, independientemente de la paridad, si no son asistidas, darán a luz dentro de aproximadamente 10 horas después del ingreso para el trabajo de parto espontáneo. La actividad uterina insuficiente es una causa común y corregible del progreso anormal del parto. Por tanto, cuando la duración del parto normal supera la norma esperada, deben considerarse primero las intervenciones distintas de la cesárea —por ejemplo, la administración de oxitocina.

TRATAMIENTO DEL PARTO NORMAL

El tratamiento ideal del trabajo de parto y el parto requiere dos puntos de vista potencialmente opuestos por parte de los médicos.

Primero, el parto debe ser reconocido como un proceso fisiológico normal que la mayoría de las embarazadas experimenta sin complicaciones. En segundo lugar, deben anticiparse las complicaciones intraparto, que a menudo surgen de forma rápida e inesperada. Por tanto, los médicos deben hacer que todas las pacientes y sus acompañantes se sientan cómodos al mismo tiempo que garanticen la seguridad de la madre y el recién nacido en caso de que surjan complicaciones de forma repentina. La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) han colaborado en el desarrollo de las Pautas para la atención perinatal. Estos proporcionan información detallada sobre el contenido apropiado de la atención intraparto, incluidos los requisitos del personal y de las instalaciones (cuadro 22-2).

El trabajo de parto y el parto fuera del hospital son elegidos por algunas parturientas. Esta opción y sus riesgos y beneficios se analizan en el capítulo 27 (p. 524).

■ Tratamiento médico de urgencia y ley de parto. EMTALA

El Congreso promulgó EMTALA en 1986 para garantizar el acceso público a los servicios de emergencia, independientemente de la capacidad de pago. Todos los hospitales que participan en el Medicare con servicios de emergencia deben proporcionar un examen de detección apropiado para cualquier mujer embarazada que experimente contracciones y se presente al departamento de emergencias para su evaluación.

La definición de una condición de emergencia hace referencia específica a una mujer embarazada que tiene contracciones. El parto se define como “el proceso de parto que comienza con la fase latente del parto y continúa hasta la salida de la placenta. Una mujer que experimenta contracciones tiene un parto verdadero, a menos que un médico certifique que después de un tiempo razonable de observación, la mujer tiene un trabajo de parto falso”. Una mujer con trabajo de parto verdadero se considera “inestable” para su traslado interhospitalario hasta que el recién nacido y la placenta hayan salido. Sin embargo, una mujer estable puede ser transferida bajo la dirección de la paciente o por un médico que certifique que los beneficios del tratamiento en otra instalación superan los riesgos del traslado. Los médicos y hospitales que violen estos requisitos federales están sujetos a sanciones civiles y la terminación de su participación en el programa Medicare.

CUADRO 22-2 Proporciones recomendadas de enfermera/paciente para el parto y el alumbramiento	
Proporción	Entorno clínico
2:1	Nacimiento.
1:2	Pacientes en trabajo de parto sin complicaciones.
1:1	Pacientes en trabajo de parto de segunda etapa.
1:1	Pacientes con complicaciones médicas/obstétricas.
1:1	Inducción/aumento de oxitocina.
1:1	Durante la iniciación de la analgesia epidural.
1:1	Circulación para el parto por cesárea.

■ Identificación del trabajo de parto

Se insta a las mujeres embarazadas a que informen al inicio del trabajo de parto en lugar de postergar el aviso hasta que el mismo sea inminente por temor a que puedan estar experimentando uno falso. La admisión temprana es especialmente importante si durante la atención previa al parto la paciente, el feto o ambos tienen factores de riesgo para complicaciones intraparto.

Aunque la diferenciación entre trabajo de parto falso y verdadero es difícil a veces, el diagnóstico por lo general se puede aclarar por la frecuencia e intensidad de las contracciones y por la dilatación cervical. Pates y colegas (2007) estudiaron una recomendación comúnmente utilizada para parturientas. Es decir, en ausencia de rotura de membranas o sangrado, las contracciones uterinas con 5 minutos de diferencia durante 1 hora —o sea, ≥ 12 contracciones en 1 hora— pueden representar el inicio del trabajo de parto. Entre las 768 pacientes de este estudio en el Parkland Hospital, el parto activo definido como dilatación cervical ≥ 4 cm se diagnosticó dentro de las 24 horas en tres cuartos de las grávidas con ≥ 12 contracciones por hora. Bailit y colaboradores (2005) compararon los resultados de 6 121 grávidas que presentaron un trabajo de parto activo definido como contracciones uterinas más dilatación cervical ≥ 4 cm con los de 2 697 parturientas que se presentaron en la fase latente. Las pacientes que fueron ingresadas durante el trabajo de parto en fase latente tuvieron más detenciones en la fase activa, una necesidad más frecuente de estimulación del parto con la oxitocina y tasas más altas de corioamnionitis. Se llegó a la conclusión de que las intervenciones médicas en grávidas que se presentaban en la fase latente podrían haber sido la causa de anomalías de parto posteriores.

En aquellos casos en que no se puede establecer con certeza un diagnóstico de trabajo de parto, la observación durante un periodo más largo es a menudo prudente. Las grávidas que acuden al Parkland Hospital por síntomas de parto a las 24^{0/7} semanas de gestación o más son evaluadas de forma sistemática en una unidad de asistencia al parto de urgencia contigua a una unidad de trabajo de parto y parto. Todas las embarazadas en el área de urgencias son evaluadas por enfermeras practicantes y parteras certificadas utilizando protocolos por escrito. Las mujeres con embarazos sin complicaciones, con membranas intactas y dilatación cervical < 4 cm, reciben un control fetal externo continuo por hasta 2 horas. Se admiten parturientas diagnosticadas con trabajo de parto por un cambio cervical o por contracciones uterinas persistentes. Después de la revisión del médico, aquellas pacientes sin cambio cervical o con disminución de las contracciones regresan a casa con un diagnóstico de trabajo de parto falso. En un estudio reciente, un total de 3 949 pacientes con embarazos sin complicaciones entre las 37^{0/7} y 41^{6/7} semanas de gestación fueron diagnosticadas con trabajo de parto falso. El intervalo medio desde el alta hospitalaria hasta el momento en que se volvieron a presentar fue de 4.9 días (Nelson, 2017). En este protocolo, el alta hospitalaria con trabajo de parto falso a término no se asoció con tasas más altas de resultados neonatales adversos o parto por cesárea. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a) ha aprobado unidades de clasificación obstétrica en hospitales.

■ Evaluación inicial

Se registran la presión sanguínea materna, la temperatura, el pulso y la frecuencia respiratoria. El ritmo cardíaco fetal se evalúa mediante un dispositivo Doppler portátil, ecografía o fetoscopia. El registro de embarazo se revisa rápidamente para identificar las complicaciones. Los problemas identificados o anticipados durante la atención prenatal deben destacarse en el registro de embarazo. La mayoría de las veces, a menos que haya sangrado en exceso, se realiza un examen cervical. El índice y los dedos del medio cubier-

tos por un guante se introducen en la vagina, evitando la región anal.

Membranas rotas

Durante la atención prenatal se instruye a la paciente para que sea consciente de la fuga de líquido de la vagina e informe de tal evento con prontitud. La rotura de las membranas es significativa por tres razones. Primero, si la parte de presentación no está fija en la pelvis, el cordón umbilical puede experimentar un prolapso y comprimirse. En segundo lugar, es probable que el parto comience pronto si el embarazo está en o cerca del término. En tercer lugar, si el parto se retrasa después de la rotura de la membrana, es más probable que haya la infección intrauterina y neonatal a medida que aumenta el intervalo (Herbst, 2007).

Durante el examen con espéculo estéril, las membranas rotas se diagnostican si el líquido amniótico se acumula en el fornix posterior o si fluye un líquido claro del canal cervical. Aunque se han recomendado varias pruebas de diagnóstico para la detección de rotura de membranas, ninguna es completamente confiable. Si el diagnóstico sigue siendo incierto, otro método implica la determinación del pH del fluido vaginal. El pH de las secreciones vaginales normalmente oscila entre 4.5 y 5.5, mientras que el del líquido amniótico suele ser > 7.0 . El uso del indicador *nitrazina* para identificar membranas rotas es un método simple y bastante confiable. Los papeles de prueba están impregnados con el tinte, y el color de la reacción entre estas tiras de papel y los fluidos vaginales se interpreta en comparación con una tabla de colores estándar. Un pH por encima de 6.5 es consistente con la rotura de las membranas. Pueden producirse resultados de pruebas falsos positivos con sangre, semen o vaginosis bacteriana coexistentes, mientras que las pruebas falsas negativas pueden ocurrir con poco líquido.

Otras pruebas para identificar el líquido amniótico incluyen la arborización o *ferning* del líquido vaginal, lo que sugiere un líquido amniótico en lugar de cervical. El líquido amniótico se cristaliza para formar un patrón similar a un helecho debido a sus concentraciones relativas de cloruro de sodio, proteínas y carbohidratos. La detección de alfa-fetoproteína en la bóveda vaginal se ha utilizado para identificar el líquido amniótico (Yamada, 1998). Aunque se requiere pocas veces, la identificación también puede seguir a la inyección de índigo carmín en el saco amniótico a través de la amniocentesis abdominal. Por último, pueden buscarse proteínas específicas del fluido amniótico utilizando ensayos de punto de atención. Estos incluyen AmniSure, que se une a la alfa microglobulina-1 placentaria, y ROM Plus, que detecta la proteína de unión al factor de crecimiento de la insulina-1 más alfa-fetoproteína (Doret, 2013; Igbinsosa, 2017).

Evaluación cervical

El grado de *borramiento cervical* refleja la longitud del canal cervical en comparación con la de un cuello uterino sin borramiento. Cuando la longitud del cuello uterino se reduce a la mitad, se desvanece en un 50%. Cuando el cuello uterino se vuelve tan delgado como el segmento uterino inferior adyacente, se desvanece completamente, o a 100%.

La *dilatación cervical* se determina estimando el diámetro promedio de la abertura cervical mediante un recorrido con el dedo llevado a cabo por el examinador desde el margen de la abertura cervical en un lado hasta el margen del lado opuesto. El diámetro recorrido se estima en centímetros. Se dice que el cuello uterino está completamente dilatado cuando el diámetro mide 10 cm, porque la parte que se presenta de un recién nacido con tamaño a término puede pasar generalmente a través de un cuello uterino que está con amplitud dilatado.

La *posición* del cuello uterino está determinada por la relación del sistema cervical con la cabeza del feto y se clasifica como posterior, posición media o anterior. La posición determina que la *consistencia* del cuello uterino sea suave, firme o entre suave y firme.

La *estación fetal*, es decir, el nivel de la parte del feto que se presenta en el canal del parto, se describe en relación con las espinas isquiáticas. Estas espinas se encuentran a medio camino entre la entrada y la salida de la pelvis. Cuando la porción más baja de la parte fetal que se presenta está al nivel de las espinas, se designa como una estación cero (0).

En el pasado, el eje largo del canal del parto por encima y por debajo de las espinas isquiáticas estaba dividido arbitrariamente en tercios por algunos grupos y en quintos (aproximadamente 1 cm) por otros. En 1989, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos adoptó la clasificación de estación que divide la pelvis por encima y por debajo de las espinas en quintos. Cada quinto representa 1 cm por encima o por debajo de las espinas. Por tanto, a medida que la parte fetal que se presenta desciende desde la entrada *hacia* las espinas isquiáticas, la designación es -5, -4, -3, -2, -1, y luego estación 0. Debajo de las espinas, a medida que la parte fetal presente desciende, ésta pasa +1, +2, +3, +4 y +5 estaciones hacia la salida. La estación +5 cm corresponde a la cabeza fetal visible en el introito.

Si la parte delantera de la cabeza fetal se encuentra en la estación 0 o más abajo, la mayoría de las veces ha encajado, por lo que el plano biparietal ha pasado a través de la entrada de la pelvis. *Si la cabeza se encuentra moldeada de manera inusual o si la formación del caput succedaneum es amplia, o ambas cosas, a la vez, es posible que no se haya realizado el encajamiento, aunque la cabeza parece estar en la estación 0.*

En un estudio realizado en cinco centros de enseñanza en Denver, se encuestó a residentes, enfermeras y profesores para determinar qué definiciones se estaban utilizando para describir la estación fetal (Carollo, 2004). Cuatro definiciones diferentes estaban en uso. ¿De manera inquietante, estos investigadores descubrieron que pocos cuidadores sabían que otros estaban usando diferentes definiciones de estación! Dupuis y colegas (2005) probaron la confiabilidad de las estimaciones clínicas de la estación usando la posición de la parte principal en centímetros por encima o por debajo de las espinas. Se utilizó un simulador de nacimiento en el que la estación podía medirse con precisión y compararse con el examen vaginal realizado por los médicos. Informaron que los examinadores clínicos tenían imprecisiones un tercio del tiempo.

Estas cinco características: dilatación cervical, desvanecimiento, consistencia, posición y estación fetal, se evalúan al tabular el puntaje de Bishop. Este puntaje se usa comúnmente para predecir el resultado de la inducción del parto y se analiza en el capítulo 26 (p. 505). En conjunto, estos factores sugieren la “favorabilidad” subjetiva del cuello uterino para el éxito de la inducción.

Estudios de laboratorio

Cuando una paciente ingresa para el parto, la mayoría de las veces se controla la concentración de hematócrito o hemoglobina. El hematócrito se puede medir con facilidad y rapidez. En el Parkland Hospital, la sangre se recoge en un tubo de recolección estándar con anticoagulante. A partir de esto, se llena un tubo capilar heparinizado para girar en una centrifuga de microhematócrito en la unidad de parto y alumbramiento. Esto ofrece un valor de hematócrito en 3 minutos. El tubo de recolección inicial también se envía al laboratorio de hematología para su evaluación si el hematócrito en el punto de atención tiene un volumen <30%. Se permite que otro tubo de sangre etiquetado se coagule y se envía al banco de sangre para determinar el tipo sanguíneo y la prueba de anticuerpos, si es necesario. Se recoge una muestra final para la serología de la sífilis y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En algunas unidades de parto, se examina una muestra

anulada de captura limpia en todas las pacientes para detectar proteínas y glucosa. Sin embargo, en el Parkland Hospital se obtiene una muestra de orina para la determinación de proteínas sólo en grávidas hipertensas (cuadro 40-1, p. 712).

Se considera que las parturientas sin atención prenatal corren riesgo de contraer sífilis, hepatitis B y VIH, y se realizan estudios de detección de estos, así como análisis de tipo de sangre y anticuerpos (American Academy of Pediatrics y American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017). Algunos estados, por ejemplo, Texas, exigen pruebas de rutina para la sífilis, la hepatitis B y el VIH en todas las pacientes ingresadas en unidades de parto y alumbramiento, incluso si se realizaron durante la atención prenatal.

■ Tratamiento del parto de primera etapa

Tan pronto como sea posible después de la admisión, el resto de un examen general se completa. La mejor manera de determinar si un embarazo es normal resulta cuando se completan todos los exámenes, incluidos los registros y las revisiones de laboratorio. Luego se puede establecer un plan racional para monitorear el parto en función de las necesidades del feto y de la madre. Debido a que el lapso del parto varía notablemente entre las mismas, las afirmaciones precisas sobre la duración anticipada del parto son imprudentes.

En general, el alivio del dolor debe depender de las necesidades y deseos de la mujer. El American Academy of Pediatrics y American College of Obstetricians and Gynecologists (2017) ha especificado objetivos óptimos para la atención de pacientes con anestesia en obstetricia. Esto se trata en detalle en el capítulo 25. En algunas unidades, las embarazadas pueden optar por pasar parte del parto de primera etapa en una gran bañera con agua. Los riesgos y beneficios se describen en el capítulo 27 (p. 524).

Monitoreo fetal intraparto

Este tema se discute en detalle en el capítulo 24. Brevemente, la American Academy of Pediatrics y American College of Obstetricians and Gynecologists (2017) recomiendan que, durante el parto de primera etapa, en ausencia de cualquier anomalía, debe comprobarse el ritmo cardíaco fetal inmediatamente después de una contracción al menos cada 30 minutos y luego cada 15 minutos durante la segunda etapa. Si se usa monitoreo electrónico continuo, el rastro se evalúa mínimo cada 30 minutos durante la primera etapa y al menos cada 15 minutos durante el parto de la segunda etapa. Para las pacientes con embarazos en riesgo, la auscultación del corazón fetal se realiza al menos cada 15 minutos durante la primera etapa del parto y cada 5 minutos durante la segunda etapa. El monitoreo electrónico continuo se puede utilizar con la evaluación del rastro cada 15 minutos durante la primera etapa del parto, y cada 5 minutos durante la segunda etapa.

Monitoreo materno

La temperatura, el pulso y la presión arterial se evalúan al menos cada 4 horas. Si las membranas se rompieron muchas horas antes del inicio del parto o si hay una elevación de la temperatura límite, ésta se verifica cada hora.

Si bien las contracciones uterinas por lo general se evalúan con monitoreo electrónico, se pueden examinar cuantitativa y cualitativamente de forma manual (capítulo 24, p. 478). Con la palma de la mano apoyada ligeramente sobre el útero, se determina el tiempo de inicio de la contracción. Su intensidad se mide a partir del grado de firmeza que logra el útero. A la altura de las contracciones efectivas, el dedo o pulgar no puede marcar fácilmente el útero durante una contracción “firme”. El momento en que desaparece

la contracción se señala a continuación. Esta secuencia se repite para evaluar la frecuencia, duración e intensidad de las contracciones.

Durante la primera etapa del trabajo de parto, la necesidad de exámenes vaginales posteriores para monitorear el cambio cervical y la posición actual de la parte variará de manera considerable. Cuando las membranas se rompen, se realiza un examen para excluir el prolapso del cordón de manera expedita si la cabeza del feto no estaba definitivamente encajada en el examen anterior. El ritmo cardíaco fetal también se controla de inmediato y durante la siguiente contracción uterina para ayudar a detectar la compresión oculta del cordón umbilical. En el Parkland Hospital, los exámenes pélvicos periódicos se realizan casi siempre en intervalos de 2 a 3 horas para evaluar el progreso del parto. Las pruebas que implican el número de exámenes vaginales para la morbilidad relacionada con la infección resultan conflictivas (Cahill, 2012; So-per, 1989).

Ingesta oral

Los alimentos y líquidos con partículas no se deben consumir durante el trabajo de parto activo y el parto. El tiempo de vaciado gástrico se prolonga notablemente una vez que se establece el parto y se administran analgésicos. Como consecuencia, los alimentos ingeridos y la mayoría de los medicamentos permanecen en el estómago y no se absorben. En cambio, pueden ser vomitados y aspirados (capítulo 25, p. 499). De acuerdo con la Academia Americana de Pediatría y el American Academy of Pediatrics y American College of Obstetricians and Gynecologists (2017), la ingesta oral de cantidades moderadas de líquidos claros resulta razonable para las pacientes con un parto sin complicaciones. Se permiten cantidades moderadas de líquidos claros como agua, té claro, café negro, bebidas carbonatadas, paletas y jugos de fruta sin pulpa en quienes paren sin complicaciones. En aquellas con riesgos apreciables para la aspiración o con peligros significativos para el nacimiento por cesárea, se puede establecer una restricción adicional. Por ejemplo, para las parturientas con cesárea planificada, los líquidos se prohíben 2 horas y los sólidos de 6 a 8 horas antes de la cirugía (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b).

Líquidos intravenosos

Aunque un sistema de infusión intravenosa (IV, *intravenous*) se establece a menudo de manera sistemática al inicio del parto, la necesidad real de este sistema en la mujer embarazada normal es limitada, al menos hasta que se administre analgesia. Sin embargo, el acceso venoso es ventajoso durante el puerperio inmediato para administrar de manera profiláctica la oxitocina y, en ocasiones, terapéuticamente cuando persiste la atonía uterina. Además, con trabajo de parto más prolongados, la administración de glucosa, sodio y agua a una velocidad de 60 a 120 mL/h a las grávidas que de otra manera ayunan evita la deshidratación y la acidosis. Shrivastava y colegas (2009) observaron partos más breves en nulíparas que parieron por vía vaginal a las que se les proporcionó una solución salina intravenosa normal con solución de dextrosa en comparación con las que sólo recibieron solución salina. En otro estudio, 195 pacientes en trabajo de parto recibieron Ringer con lactato o solución de cloruro de sodio isotónica a una velocidad de 125 o 250 mL/h. El volumen medio del líquido IV total fue de 2 008 mL en el grupo de 125 mL/h y de 2 487 mL en el grupo de 250 mL/h (Garite, 2000). El parto duró más de 12 horas en un número significativamente mayor de parturientas que recibieron una infusión de 125 mL/h en comparación con aquellas que recibieron 250 mL/h, 26 frente a 13%, respectivamente. En otro estudio, 311 nulíparas con embarazos sin complicaciones en el parto

espontáneo a término recibieron una de tres infusiones intravenosas (Edwards, 2014). Al grupo 1 se le administraron 125 mL/h de solución de Ringer con lactato con 5% de dextrosa (D5LR), el grupo 2 recibió 250 mL/hora de la misma solución (D5LR) y al grupo 3 se le dispusieron 25 mL/h de D5LR. Se permitió a las pacientes de los grupos 1 y 2 que consumieran trocitos de hielo, paletas y caramelos duros, y las del grupo 3 también recibieron Gatorade. La ingesta oral fue limitada en los grupos 1 y 2, pero se permitió *ad libitum* en el grupo 3. Los autores concluyeron que cualesquiera de los regímenes estudiados era seguro, pero ninguno era superior para el desempeño del parto.

Posición materna

En la cama, la paciente que se encuentra en trabajo de parto puede asumir la posición que le resulte más cómoda y, a menudo, esta será la reclinación lateral. La posición supina por lo general se evita para impedir la compresión aortocava y su potencial para disminuir la perfusión uterina (capítulo 4, p. 62). Sin embargo, la paciente con un parto normal no necesita estar confinada a la cama durante una fase temprana. Una silla cómoda puede ser beneficiosa psicológica y quizás fisiológicamente. Otros alientan la ambulancia.

Los defensores de la ambulancia informan que ésta acorta el parto, disminuye las tasas de aumento de la oxitocina, disminuye la necesidad de analgesia y reduce la frecuencia del parto vaginal quirúrgico (Flynn, 1978; Read, 1981). En su revisión Cochrane, Lawrence y colaboradores (2013) descubrieron que el parto en posiciones ambulantes o verticales acortaba el trabajo de parto en la primera etapa en aproximadamente 1 hora y reducía las tasas de parto por cesárea y analgesia epidural. Sin embargo, Lupe y Gross (1986) llegaron a la conclusión de que no hay pruebas concluyentes que respalden las afirmaciones de que la posición vertical de la madre o la ambulancia mejoren el parto. Informaron que las embarazadas preferían acostarse de lado o sentarse en la cama. Pocas optaron por caminar, menos por ponerse en cuclillas, y ninguna quiso la posición de rodilla-pecho. Las parturientas tendían a asumir posiciones fetales en el parto posterior. La mayoría de las pacientes entusiasmadas con la ambulancia volvieron a la cama cuando comenzó el trabajo de parto activo (Carlson, 1986; Williams, 1980).

Bloom y colegas (1998) realizaron un ensayo aleatorio para estudiar los efectos de la ambulancia durante la primera etapa del parto. En 1 067 pacientes con embarazos a término sin complicaciones en el Parkland Hospital, estos investigadores informaron que la deambulancia no afectó la duración del parto. Tampoco redujo la necesidad de analgesia, ni fue perjudicial para el recién nacido. Debido a estas observaciones, se les da a las embarazadas sin complicaciones la opción de elegir una posición reclinada o una ambulancia supervisada durante el parto.

Rotura de membranas

Si las membranas están intactas, la práctica de una amniotomía resulta muy tentadora, incluso durante el parto normal. Los supuestos beneficios son un parto más rápido, la detección temprana del líquido amniótico teñido de meconio y la oportunidad de aplicar un electrodo al feto o insertar un catéter de presión en la cavidad uterina para el monitoreo. Las ventajas y desventajas de la amniotomía se analizan en el capítulo 26 (p. 511). Es importante destacar que la cabeza del feto debe aplicarse bien al cuello uterino y no debe desprenderse de la pelvis durante el procedimiento para evitar el prolapso del cordón umbilical.

En los casos con rotura prolongada de la membrana, que se defina como una rotura de más de 18 horas, se recomienda la administración de antimicrobianos para la prevención de infecciones

estreptocócicas del grupo B. Esto se discute en el capítulo 64 (p. 1221). Esta práctica también reduce las tasas de corioamnionitis y endometritis (Saccone, 2015).

Función de la vejiga urinaria

La distensión de la vejiga puede dificultar el descenso de la parte fetal anterior y provocar hipotonía e infección de la vejiga. Durante el parto, la región suprapúbica se inspecciona y se palpa periódicamente para detectar la distensión. Si se ve o se palpa con facilidad la vejiga por encima de la sínfisis, se debe alentar a la paciente para que orine. A veces, aquellas que no pueden hacerlo en una cuña tienen la posibilidad de desplazarse con ayuda a un inodoro y orinar con éxito. Si la vejiga está distendida y no es posible evacuar, se indica la cateterización. Carley y colaboradores (2002) descubrieron que 51 de 11 332 partos vaginales (1 en 200) se complicaron debido a la retención urinaria posparto. La mayoría de las pacientes reanudó la evacuación normal antes del alta hospitalaria. Musselwhite y colegas (2007) informaron retenciones en 4.7% de aquellas que tenían analgesia epidural del parto. Los factores de riesgo de la retención fueron primiparidad, parto inducido con la oxitocina o aumentado, laceraciones perineales, parto vaginal quirúrgico, cateterización durante el parto, y una duración >10 horas.

■ Tratamiento del parto de segunda etapa

Con la dilatación cervical completa, lo que significa el inicio de la segunda etapa, la paciente comienza por lo general a pujar. Con el descenso de la parte de presentación, ella desarrolla la necesidad de defecar. Las contracciones uterinas y las fuerzas de expulsión acompañantes pueden durar ahora 1 minuto y repetirse en un intervalo de no más de 90 segundos. Como se mencionó con anterioridad, la duración media de la segunda etapa es de 50 minutos en nulíparas y de 20 minutos en multíparas, aunque el intervalo puede variar. Los intervalos de monitoreo del ritmo cardíaco fetal se analizaron en la página 436 y la interpretación de los patrones electrónicos de ritmo cardíaco fetal en la segunda etapa se analiza en el capítulo 24 (p. 469).

En la mayoría de los casos, el acto de pujar es reflexivo y espontáneo durante el trabajo de segunda etapa. Ocasionalmente, una paciente no puede emplear sus fuerzas de expulsión para obtener una buena ventaja y es posible que se requiera un entrenamiento. Sus piernas deben estar medio flexionadas para que pueda empujar con ellas contra el colchón. Cuando comienza la siguiente contracción uterina, se le indica que ejerza presión hacia abajo como si estuviera esforzándose para defecar. No se alienta a una paciente para que puxe más allá de la finalización de cada contracción. En cambio, a ella y al feto se les permite descansar y recuperarse. Durante este periodo de disminución activa, es probable que el ritmo cardíaco fetal auscultado durante la contracción sea lento, pero debería recuperarse al rango normal antes del siguiente esfuerzo de expulsión. Los resultados fetales y obstétricos parece que no se ven afectados, ya sea que haya un entrenamiento o no para el empuje durante la labor de parto en la segunda etapa (Bloom, 2006; Tuuli, 2012). Bloom y colegas (2006) estudiaron los efectos del entrenamiento activo de los esfuerzos de expulsión en parturientas sin analgesia epidural. Informaron que aunque la segunda etapa fue ligeramente más corta en aquellas entrenadas, no se obtuvieron otras ventajas para la madre.

Se han recomendado varias posiciones durante la segunda etapa para aumentar los esfuerzos de empuje. Eason y colegas (2000) revisaron varias posiciones y su efecto en la incidencia de traumatismo perineal. Descubrieron que la posición vertical apoyada no

tenía ventajas sobre la reclinada. Las posiciones verticales incluyen sentarse, arrodillarse, ponerse en cuclillas o descansar con la espalda a una elevación de 30 grados. En pacientes con analgesia regional, un estudio aleatorio reciente encontró tasas más altas de parto vaginal en aquellas que estaban en una posición reclinada comparadas con las que se encontraban en posición vertical, 41 frente a 35% (*The Epidural and Position Trial Collaborative Group*, 2017). En grávidas sin analgesia epidural, Gupta (2017) comparó las posiciones verticales con las posiciones supinas o de litotomía y su efecto en el parto. Las posiciones verticales ofrecieron un intervalo un poco más corto para el parto, así como menos episiotomías y partos vaginales operatorios. Sin embargo, aumentaron las tasas de pérdida de sangre >500 mL y quizás de laceraciones de segundo grado. Berghella y colaboradores (2008) plantearon la hipótesis de que la paridad, la compresión aortocava menos intensa, la mejor alineación fetal y los diámetros de salida pélvica más grandes podrían explicar estos hallazgos. En un estudio anterior, se observó un aumento de 20 a 30% en el área de salida pélvica en la posición de cuclillas en comparación con la supina (Russell, 1969). Finalmente, Babayer y sus colaboradores (1998) advirtieron que sentarse o agacharse en la segunda etapa durante un tiempo prolongado puede causar neuropatía del nervio fibular común (antes peroneo).

A medida que la cabeza desciende a través de la pelvis, el perineo comienza a hincharse y la piel suprayacente se estira. Ahora el cuero cabelludo del feto se puede ver a través de la abertura vulvar. En este momento, la embarazada y su feto están preparados para el parto, el cual se describe en el capítulo 27 (p. 516).

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DEL PARTO

Un enfoque ordenado y sistemático del parto repercute en resultados maternos y perinatales beneficiosos reproducibles (Althabe, 2008). Posteriormente se presentan varios protocolos de tratamiento del trabajo de parto. Estos incluyen los del Hospital Materno Nacional en Dublín, la Organización Mundial de la Salud y el Parkland Hospital.

En Dublín, hace más de 30 años, O'Driscoll y colaboradores (1984) fueron pioneros en el concepto de que un protocolo de tratamiento del parto disciplinado y estandarizado reducía el número de alumbramientos mediante cesárea por distocia. Su tasa general de cesárea fue de 5% en las décadas de 1970 y 1980 con dicho tratamiento. El enfoque se conoce actualmente como *tratamiento activo del parto*. Dos de sus componentes —la amniotomía y la oxitocina— se han utilizado de forma amplia, especialmente en países de habla inglesa fuera de Estados Unidos. Con este protocolo, el parto se diagnostica cuando las contracciones dolorosas van acompañadas de un desgarro cervical completo, un “show” sangriento o membranas rotas. Las pacientes con tales hallazgos se comprometen a dar a luz dentro de las 12 horas. El examen pélvico se realiza cada hora durante las siguientes 3 horas, y luego a intervalos de 2 horas. Cuando la dilatación no ha aumentado al menos 1 cm/h, se realiza una amniotomía. El progreso se evalúa nuevamente a las 2 horas y se inicia la infusión de la oxitocina en dosis altas, descrita en el capítulo 26 (p. 509), a menos que se logre una dilatación de al menos 1 cm/h. Las parteras atienden constantemente a las grávidas. Si las membranas se rompen antes del ingreso, la oxitocina se inicia sin progreso en la marca de 1 hora.

López-Zeno y colegas (1992) compararon prospectivamente dicho tratamiento activo con su enfoque “tradicional” para el tratamiento del parto en el Northwestern Memorial Hospital en Chicago. Asignaron aleatoriamente a 705 nulíparas con embara-

zos no complicados en un parto espontáneo a término. La tasa de alumbramientos por cesárea fue significativamente más baja con el tratamiento activo frente al tratamiento tradicional, 10.5 frente a 14.1%, de manera respectiva. Los estudios posteriores no mostraron esto. Wei y asociados (2013), en una revisión de la base de datos Cochrane, encontraron una modesta reducción en las tasas de parto por cesárea cuando se comparó el tratamiento activo del parto con la atención estándar. Frigoletto y colegas (1995) informaron sobre otro estudio aleatorio con 1 934 pacientes nulíparas en el Brigham and Women's Hospital de Boston. A pesar de que encontraron que el tratamiento de esta forma acortaba el parto, no se vio modificada la tasa de nacimientos por cesárea. Estas observaciones ya han sido reportadas por otros especialistas (Brown, 2013).

La Organización Mundial de la Salud (WHO, *World Health Organization*) diseñó un *partograma* para su uso en países en desarrollo (Dujardin, 1992). Según Orji (2008), el partograma es similar para nulíparas y multíparas. El parto se divide en una fase latente, que no debe durar más de 8 horas, y una fase activa. Esta última comienza con una dilatación de 3 cm, y el progreso no debe ser más lento que 1 cm/h. Se recomienda una espera de 4 horas antes de la intervención cuando la fase activa es lenta. El parto se grafica, y el análisis incluye el uso de líneas de alerta y acción. Lavender y colegas (2006) asignaron al azar a 3 000 pacientes nulíparas para intervenciones de parto a las 2 horas frente a 4 horas según lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud. Su tasa de parto por cesárea no se vio afectada, y llegaron a la conclusión de que las intervenciones como la amniotomía y la oxitocina se incrementaron innecesariamente utilizando el intervalo de 2 horas. Desde su revisión de la base de datos Cochrane, Lavender y colegas (2013) no recomiendan el uso del partograma para el tratamiento estándar del parto.

En el Parkland Hospital, las embarazadas son admitidas si se diagnostica un parto activo o si se confirma la rotura de las membranas. El parto se define como una dilatación cervical de 3 a 4 cm o más en presencia de contracciones uterinas. Las pautas de tratamiento indican que se realice un examen pélvico aproximadamente cada 2 horas. Se sospecha de un parto ineficaz cuando el cuello uterino no se dilata alrededor de 2 horas después de la admisión. Luego se realiza una amniotomía y el progreso de parto se determina en la siguiente evaluación de 2 horas. En aquellas cuyo parto no progresa, se coloca un catéter de presión intrauterino para evaluar la función uterina. Las contracciones hipotónicas y la ausencia de dilatación cervical después de 2 a 3 horas adicionales resultan en una estimulación del parto con la utilización del régimen de dosis altas de la oxitocina descrito en el capítulo 26 (p. 509). El objetivo es la actividad uterina de 200 a 250 unidades de Montevideo durante 2 a 4 horas antes de que se pueda diagnosticar la distocia. Si se sospecha plenamente de contracciones hipotónicas, se pueden colocar monitores internos con amniotomía y se evalúan de nuevo el cambio cervical y el patrón de contracciones en 2 horas. La confirmación de las unidades deficientes de Montevideo en ese momento puede incitar al aumento de la oxitocina para las indicaciones maternas o fetales.

Se aceptan tasas de dilatación de 1 a 2 cm/h como evidencia de progreso después de que se haya establecido una actividad uterina satisfactoria con la oxitocina. Esto puede requerir hasta 8 horas o más antes del parto por cesárea para la distocia. El tiempo acumulado requerido para llevar a cabo este enfoque de tratamiento gradual permite a muchas embarazadas llevar a cabo un parto efectivo. Este protocolo de tratamiento se ha evaluado en más de 20 000 pacientes con embarazos sin complicaciones. Es importante destacar que estas intervenciones de parto y la práctica relativamente poco frecuente del alumbramiento por cesárea no pusieron en peligro al feto-recién nacido.

REFERENCIAS

- Adams SS, Eberhard-Gran M, Eskild A, *et al.* Fear of childbirth and duration of labour: a study of 2206 women with intended vaginal delivery. *BJOG* 2012;119(10):1238.
- Alexander JM, Sharma SK, McIntire DD, *et al.* Epidural analgesia lengthens the Friedman active phase of labor. *Obstet Gynecol* 2002;100:46.
- Althabe F, Buekens P, Bergel E, *et al.* A behavioral intervention to improve obstetrical care. *N Engl J Med* 2008;358:1929.
- American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care. 8a. ed. Elk Grove Village: AAP; 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric forceps. *Committee Opinion* 71, August 1989.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Hospital-based triage of obstetric patients. *Committee Opinion* núm. 667, July 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Oral intake during labor. *Committee Opinion* núm. 441, September 2009, Reaffirmed 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric analgesia and anesthesia. *Committee Opinion* núm. 177, April 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Obstetric Care Consensus* núm. 1, March 2014, Reaffirmed 2016c.
- Babayer M, Bodack MP, Creatura C, *et al.* Common peroneal neuropathy secondary to squatting during childbirth. *Obstet Gynecol* 1998;91:830.
- Bailit JL, Dierker L, Blanchard MH, *et al.* Outcomes of women presenting in active versus latent phase of spontaneous labor. *Obstet Gynecol* 2005;105:77.
- Berghella V, Baxter JK, Chauhan SP, *et al.* Evidence-based labor and delivery management. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:445.
- Bloom SL, Casey BM, Schaffer JL, *et al.* A randomized trial of coached versus uncoached maternal pushing during the second stage of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:10.
- Bloom SL, McIntire DD, Kelly MA, *et al.* Lack of effect of walking on labor and delivery. *N Engl J Med* 1998;339:76.
- Brown HC, Paranjothy S, Dowswell T, *et al.* Package of care for active management in labour for reducing caesarean section rates in low-risk women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD004907.
- Cahill AG, Duffy CR, Odibo AO, *et al.* Number of cervical examinations and risk of intrapartum maternal fever. *Obstet Gynecol* 2012;119(6):1096.
- Caldwell WE, Moloy HC, D'Esopo DA, *et al.* A roentgenologic study of the mechanism of engagement of the fetal head. *Am J Obstet Gynecol* 1934;28:824.
- Calkins LA. The etiology of occiput presentations. *Am J Obstet Gynecol* 1939;37:618.
- Carlan SJ, Wyble L, Lense J, *et al.* Fetal head molding: diagnosis by ultrasound and a review of the literature. *J Perinatol* 1991;11:105.
- Carley ME, Carley JM, Vasdev G, *et al.* Factors that are associated with clinically overt postpartum urinary retention after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:430.
- Carlhäll S, Källén K, Blomberg M, *et al.* Maternal body mass index and duration of labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;171(1):49.
- Carlson JM, Diehl JA, Murray MS, *et al.* Maternal position during parturition in normal labor. *Obstet Gynecol* 1986;68:443.
- Carollo TC, Reuter JM, Galan HL, *et al.* Defining fetal station. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1793.
- Chelmsow D, Kilpatrick SJ, Laros RK Jr, *et al.* Maternal and neonatal outcomes after prolonged latent phase. *Obstet Gynecol* 1993;81:486.
- Chin JR, Henry E, Holmgren CM, *et al.* Maternal obesity and contraction strength in the first stage of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:129.e1.
- Doret M, Cartier R, Miribel J, *et al.* Premature preterm rupture of the membrane diagnosis in early pregnancy: PAMG-1 and IGFBP-1 detection in amniotic fluid with biochemical tests. *Clin Biochem* 2013;46(18):1816.
- Dujardin B, De Schampheleire I, Sene H, *et al.* Value of the alert and action lines on the partogram. *Lancet* 1992;339:1336.
- Dupuis O, Silveira R, Zentner A, *et al.* Birth simulator: Reliability of transvaginal assessment of fetal head station as defined by the American College of Obstetricians and Gynecologists classification. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:868.
- Eason E, Labrecque M, Wells G, *et al.* Preventing perineal trauma during childbirth: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2000;95:464.
- Edwards RK, Reed CA, Villano KS, *et al.* Effect of hydration on spontaneous labor outcomes in nulliparous pregnant women: a multicenter

- randomized controlled trial comparing three methods. *Am J Perinatol* 2014;31(6):455.
- Field NT, Piper JM, Langer O, *et al.* The effect of maternal obesity on the accuracy of fetal weight estimation. *Obstet Gynecol* 1995;86(1):102.
- Flynn AM, Kelly J, Hollins G, *et al.* Ambulation in labour. *BMJ* 1978;2:591.
- Fox NS, Bhavsar V, Saltzman DH, *et al.* Influence of maternal body mass index on the clinical estimation of fetal weight in term pregnancies. *Obstet Gynecol* 2009;113(3):641.
- Friedman E: The graphic analysis of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1954;68:1568.
- Friedman EA. An objective approach to the diagnosis and management of abnormal labor. *Bull N Y Acad Med* 1972;48:842.
- Friedman EA. Labor: Clinical Evaluation and Management. 2a. ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978.
- Friedman EA. Primigravid labor: a graphicostatistical analysis. *Obstet Gynecol* 1955;6:567.
- Friedman EA, Sachtleben MR. Amniotomy and the course of labor. *Obstet Gynecol* 1963;22:755.
- Frigoletto FD Jr, Lieberman E, Lang JM, *et al.* A clinical trial of active management of labor. *N Engl J Med* 1995;333:745.
- Gardberg M, Tuppurainen M. Anterior placental location predisposes for occiput posterior presentation near term. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994a;73:151.
- Gardberg M, Tuppurainen M. Persistent occiput posterior presentation—a clinical problem. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994b;73:45.
- Garite TJ, Weeks J, Peters-Phair K, *et al.* A randomized controlled trial of the effect of increased intravenous hydration on the course of labor in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1544.
- Goetzinger KR, Odibo AO, Shanks AL, *et al.* Clinical accuracy of estimated fetal weight in term pregnancies in a teaching hospital. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(1):89.
- Graham JM Jr, Kumar A. Diagnosis and management of extensive vertex birth molding. *Clin Pediatr (Phila)* 2006;45(7):672.
- Gupta JK, Sood A, Hofmeyr GJ, *et al.* Position in the second stage of labour for women without epidural anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD002006.
- Hendricks CH, Brenner WE. Cardiovascular effects of oxytocic drugs used postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 1970;108:751.
- Herbst A, Källén K. Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates. *Obstet Gynecol* 2007;110:612.
- Igbinosa I, Moore FA 3rd, Johnson C, *et al.* Comparison of rapid immunoassays for rupture of fetal membranes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17(1):128.
- Kilpatrick SJ, Laros RK Jr. Characteristics of normal labor. *Obstet Gynecol* 1989;74:85.
- Kominiarek MA, Zhang J, VanVeldhuisen P, *et al.* Contemporary labor patterns: the impact of maternal body mass index. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:244.e1.
- Laughon SK, Branch W, Beaver J, *et al.* Changes in labor patterns over 50 years. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:419.e1.9.
- Lavender T, Alfirevic A, Walkinshaw S, *et al.* Effect of different partogram action lines on birth outcomes. *Obstet Gynecol* 2006;108:295.
- Lavender T, Hart A, Smyth RM, *et al.* Effect of partogram use on outcomes for women in spontaneous labour at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD005461.
- Lawrence A, Lewis L, Hofmeyr GJ, *et al.* Maternal positions and mobility during first stage labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD003934.
- Leopold J. Conduct of normal births through external examination alone. *Arch Gynaekol* 1894;45:337.
- López-Zeno JA, Peaceman AM, Adashek JA, *et al.* A controlled trial of a program for the active management of labor. *N Engl J Med* 1992;326:450.
- Lupe PJ, Gross TL. Maternal upright posture and mobility in labor: a review. *Obstet Gynecol* 1986;67:727.
- Lydon-Rochelle M, Albers L, Gorwoda J, *et al.* Accuracy of Leopold maneuvers in screening for malpresentation: a prospective study. *Birth* 1993;20:132.
- Musselwhite KL, Faris P, Moore K, *et al.* Use of epidural anesthesia and the risk of acute postpartum urinary retention. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:472.
- Nelson DB, McIntire DD, Leveno KJ, *et al.* False labor at term in singleton pregnancies: Discharge after a standardized assessment and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2017;130(1):139.
- Noumi G, Collado-Khoury F, Bombard A, *et al.* Clinical and sonographic estimation of fetal weight performed in labor by residents. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1407.
- Nygaard I: Pelvic floor recovery after childbirth. *Obstet Gynecol* 2015;125(3):529.
- O'Driscoll K, Foley M, MacDonald D, *et al.* Active management of labor as an alternative to cesarean section for dystocia. *Obstet Gynecol* 1984;63:485.
- Orji E. Evaluating progress of labor in nulliparas and multiparas using the modified WHO partograph. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102:249.
- Pates JA, McIntire DD, Leveno KJ, *et al.* Uterine contractions preceding labor. *Obstet Gynecol* 2007;110:566.
- Ramphul M, Ooi PV, Burke G, *et al.* Instrumental delivery and ultrasound: a multicentre randomised controlled trial of ultrasound assessment of the fetal head position versus standard care as an approach to prevent morbidity at instrumental delivery. *BJOG* 2014;121(8):1029.
- Read JA, Miller FC, Paul RH, *et al.* Randomized trial of ambulation versus oxytocin for labor enhancement: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139(6):669.
- Robinson BK, Mapp DC, Bloom SL, *et al.* Increasing maternal body mass index and characteristics of the second stage of labor. *Obstet Gynecol* 2011;118:1309.
- Russell JG. Moulding of the pelvic outlet. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1969;76:817.
- Saccone G, Berghella V. Antibiotic prophylaxis for term or near-term premature rupture of membranes: metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2015 May;212(5):627.e1.
- Segel SY, Carreño CA, Weiner MS, *et al.* Relationship between fetal station and successful vaginal delivery in nulliparous women. *Am J Perinatol* 2012;29:723.
- Shrivastava VK, Garite TJ, Jenkins SM, *et al.* A randomized, double-blind, controlled trial comparing parenteral normal saline with and without dextrose on the course of labor in nulliparas. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(4):379. e1.
- Sokol RJ, Stojkov J, Chik L, *et al.* Normal and abnormal labor progress: I. A quantitative assessment and survey of the literature. *J Reprod Med* 1977;18:47.
- Soper DE, Mayhall CG, Dalton HP, *et al.* Risk factors for intraamniotic infection: a prospective epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(3):562.
- Staer-Jensen J, Siafarikas F, Hilde G, *et al.* Postpartum recovery of levator hiatus and bladder neck mobility in relation to pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;125(3):531.
- Tuuli MG, Frey HA, Odibo AO, *et al.* Immediate compared with delayed pushing in the second stage of labor. *Obstet Gynecol* 2012;120:660.
- Wei S, Wo BL, Qi HP, *et al.* Early amniotomy and early oxytocin for prevention of, or therapy for, delay in first stage spontaneous labour compared with routine care. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD006794.
- Wiafe YA, Whitehead B, Venables H, *et al.* The effectiveness of intrapartum ultrasonography in assessing cervical dilatation, head station and position: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound* 2016;24(4):222.
- Williams RM, Thom MH, Studd JW, *et al.* A study of the benefits and acceptability of ambulation in spontaneous labor. *BJOG* 1980;87:122.
- Yamada H, Kishida T, Negishi H, *et al.* Silent premature rupture of membranes, detected and monitored serially by an AFP kit. *J Obstet Gynaecol Res* 1998;24:103.
- Zhang J, Landy HJ, Branch DW, *et al.* Contemporary patterns of spontaneous labor with normal neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2010;116:1281.

CAPÍTULO 23

Trabajo de parto anómalo

DISTOCIA	441
ANOMALÍAS DE LAS FUERZAS EXPULSIVAS	442
ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS A TÉRMINO	447
TRABAJO DE PARTO Y PARTO PRECIPITADO	448
DESPROPORCIÓN FETOPÉLVICA	448
COMPLICACIONES CON LA DISTOCIA	454

. Los dolores se vuelven menos frecuentes y menos intensos, aunque dan lugar a tanto o incluso más sufrimiento que antes. Al mismo tiempo, el cuello uterino que se estaba obliterando y dilatando de manera satisfactoria, deja de progresar y el parto aparentemente se detiene.

—J. Whitridge Williams (1903)

El término *distocia* tal como lo describe Williams en la primera edición de este texto todavía se aplica. Literalmente significa *trabajo de parto difícil* y se caracteriza por un progreso anormalmente lento del trabajo de parto. De manera similar a los factores descritos por Williams, la distocia surge de tres categorías distintas de anomalías. En primer lugar, las contracciones uterinas pueden ser insuficientemente fuertes o coordinadas de manera inadecuada para dilatar el cuello uterino de forma eficaz: *disfunción uterina*. Además, el esfuerzo muscular voluntario de la madre durante la segunda etapa del trabajo de parto puede ser inadecuado. En segundo lugar,

las anomalías fetales de presentación, posición o anatomía pueden retardar el progreso. Por último, los cambios estructurales pueden contraer la pelvis ósea materna. O bien, las anomalías de los tejidos blandos del tracto reproductivo pueden constituir un obstáculo para el descenso fetal. Más simplemente, estas alteraciones pueden simplificarse mecánicamente en tres categorías que incluyen anomalías de la *fuerza*: contractilidad uterina y el esfuerzo de expulsión materna; del *producto*, el feto; y del *canal*: la pelvis y el tracto reproductivo inferior.

DISTOCIA

■ Descriptores

Las anomalías que se muestran en el **cuadro 23-1** a menudo interactúan individualmente o en combinación para producir un parto disfuncional. Las expresiones de uso común en la actualidad, como la *desproporción cefalopélvica* y la *falta de progreso*, se utilizan para

CUADRO 23-1 Hallazgos clínicos comunes en mujeres con trabajo de parto ineficaz

Dilatación cervical o descenso fetal inadecuado
Trabajo de parto prolongado: progreso lento
Trabajo de parto detenido, sin progreso
Esfuerzo de expulsión inadecuado: empuje ineficaz
Desproporción fetopélvica
Tamaño fetal excesivo
Capacidad pélvica inadecuada
Mala presentación o posición del feto
Anatomía fetal anómala
Rotura de membranas sin labor de parto

describir trabajos ineficaces. De estos, la *desproporción cefalopélvica* es un término que entró en uso antes del siglo xx para describir el trabajo de parto obstruido que resulta de la disparidad entre el tamaño de la cabeza fetal y la pelvis materna. Pero, el término se originó en un momento en que la principal indicación para el parto por cesárea era una contractura pélvica manifiesta debido al raquitismo (Olah, 1994). Tal desproporción absoluta es ahora rara, y la mayoría de los casos se debe a una mala posición de la cabeza fetal dentro de la pelvis (asinclitismo) o por contracciones uterinas ineficaces. La verdadera desproporción es un diagnóstico tenue porque muchas mujeres que se someten a cesárea por este motivo posteriormente dan a luz recién nacidos aún más grandes en embarazos posteriores. Una segunda frase, la *falta de progreso* en el trabajo espontáneo o estimulado, se ha convertido en una descripción cada vez más popular del trabajo ineficaz. Este término refleja la falta de dilatación cervical progresiva o la falta de descenso fetal. Ninguno de estos dos términos es específico.

■ Mecanismos de distocia

Al final del embarazo, la cabeza del feto se encuentra con un segmento uterino inferior relativamente grueso y un cuello uterino no dilatado. Con el inicio del parto, los factores que influyen en el progreso son las contracciones uterinas, la resistencia cervical y la presión hacia adelante ejercida por la parte fetal principal.

Después de la dilatación cervical completa, la relación mecánica entre el tamaño y la posición de la cabeza fetal y la capacidad pélvica, es decir, la *proporción fetopélvica*, se aclara a medida que el feto intenta descender. Debido a esto, las anomalías en las proporciones fetopélvicas se hacen más evidentes una vez que se alcanza la segunda etapa.

El mal funcionamiento del músculo uterino puede deberse a una sobredistensión uterina, parto obstruido o ambos. *Por tanto, el trabajo de parto ineficaz generalmente se acepta como una posible señal de advertencia de desproporción fetopélvica.* Aunque la separación artificial de las anomalías del parto en la *disfunción uterina* pura y la *desproporción fetopélvica* simplifica la clasificación, es una caracterización incompleta porque estas dos anomalías están estrechamente relacionadas entre sí. De hecho, la pelvis ósea rara vez limita el parto vaginal. En ausencia de medios objetivos para distinguir con precisión estas dos causas del fracaso del parto, los médicos deben confiar en una *prueba de trabajo de parto* para determinar la efectividad de la labor de parto en el parto vaginal.

ANOMALÍAS DE LAS FUERZAS EXPULSIVAS

La dilatación cervical, así como la propulsión y expulsión del feto se producen por contracciones uterinas. Durante la segunda etapa del parto, estas contracciones se ven reforzadas por la acción muscular voluntaria o involuntaria de la pared abdominal: "empujar". El diagnóstico de disfunción uterina en la fase latente es difícil y, a veces, sólo se puede realizar en retrospectiva. Las mujeres que todavía no están en trabajo de parto activo son tratadas erróneamente por esta disfunción.

A partir de la década de 1960, al menos tres avances significativos han ayudado al tratamiento de la disfunción uterina. La primera es la comprensión de que la prolongación indebida del parto puede contribuir a las tasas de morbilidad y mortalidad maternas y perinatales. En segundo lugar, la infusión intravenosa diluida de oxitocina se administra para tratar ciertos tipos de disfunción uterina. Por último, se selecciona el parto por cesárea en lugar del parto por medio de fórceps cuando la oxitocina falla o su uso es inadecuado.

■ Tipos de disfunción uterina

Reynolds y colaboradores (1948) enfatizaron que las contracciones uterinas del parto normal se caracterizan por un gradiente de actividad miométrial. Estas fuerzas son las más grandes y duran más tiempo en el fondo, considerada *dominación del fondo*, y disminuyen hacia el cuello uterino. Caldeyro-Barcia y sus colegas (1950) de Montevideo, Uruguay, insertaron pequeños globos en el miometrio en varios niveles (capítulo 24, p. 478). Informaron que, además de un gradiente de actividad, el inicio de las contracciones difería en el fondo, la zona media y los segmentos uterinos inferiores. Larks (1960) describió el estímulo como comenzando en un cuerno y luego, varios milisegundos más tarde, en el otro. Las ondas de excitación se unen y barren el fondo y bajan por el útero. Las contracciones espontáneas normales a menudo ejercen presiones que se aproximan a 60 mm Hg (Hendricks, 1959). Aun así, el grupo de Montevideo comprobó que el límite inferior de presión de contracción requerido para dilatar el cuello uterino es de 15 mm Hg.

A partir de estas observaciones, se definen dos tipos fisiológicos de disfunciones uterinas. En la *disfunción uterina hipotónica* más común, no hay hipertonia basal, y las contracciones uterinas tienen un patrón de gradiente normal (síncrono). Sin embargo, la presión durante una contracción es insuficiente para dilatar el cuello uterino.

En el segundo tipo, la *disfunción uterina hipertónica* o *disfunción uterina incoordinada*, se eleva apreciablemente el tono basal o se distorsiona el gradiente de presión. La distorsión de gradiente puede resultar de una contracción más fuerte del segmento medio uterino que la del fondo, de la asincronía completa de los impulsos que se originan en cada cuerno, o de una combinación de estos dos.

■ Trastornos del trabajo de parto

Prolongación de fase latente

Estos tipos de disfunción uterina que se acaban de describir pueden, a su vez, conducir anomalías del trabajo de parto (**cuadro 23-2**). Primero, la fase latente puede prolongarse, lo que se define como más de 20 horas en la nulípara y 14 horas en la multípara. En algunas, cesan las contracciones uterinas, lo que sugiere un trabajo de parto falso. En el resto, una fase latente anormalmente larga persiste y con frecuencia se trata con estimulación con oxitocina.

Trastornos de fase activa

En el trabajo de parto activo, los trastornos se dividen en un progreso más lento de lo normal, un *trastorno de prolongación*, o el cese completo del progreso, un *trastorno de detención*. Los términos presentados en el cuadro 23-2 y sus criterios diagnósticos describen con más precisión el trabajo de parto anómalo. Para ser diagnosticado con cualesquiera de estos, una mujer debe estar en la fase activa del trabajo de parto que se define por el cambio cervical.

Estos criterios y el manejo del parto anómalo han sufrido recientemente un cambio. En 2014, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal emitieron su primer Consenso de atención obstétrica titulado *Prevención segura de parto por cesárea primaria*. Se reafirmó en 2016. Esta declaración de consenso fue una respuesta a las preocupaciones sobre el uso excesivo de cesáreas en Estados Unidos. Es decir, aproximadamente una de cada tres mujeres que dan a luz cada año se somete a esta cirugía (figura 31-1, p. 592). Las nuevas recomendaciones del Comité de consenso se basan en "datos más recientes utilizados para revisar la definición contemporánea de progreso del trabajo de

CUADRO 23-2 Patrones de trabajo de parto anómalo, criterios de diagnóstico y métodos de tratamiento

Patrón de trabajo de parto	Criterios de diagnóstico		Tratamiento preferido	Tratamiento excepcional
	Nulíparas	Múltiparas		
Trastorno de prolongación				
Fase latente prolongada	>20 h	>14 h	Reposo en cama	Oxitocina o cesárea por problemas urgentes
Trastornos de retraso				
Retraso de la dilatación en la fase activa.	<1.2 cm/h	1.5 cm/hr	Expectante y apoyo	Cesárea por CPD
Descenso retrasado	<1 cm/h	<2 cm/h		
Trastornos de la detención				
Fase de desaceleración prolongada	>3 h	>1 h	Evaluar CPD: CPD: cesárea Sin CPD: oxitocina	Descansar si está agotada Parto por cesárea
Detención secundaria de la dilatación	>2 h	>2 h		
Detención del descenso	>1 h	>1 h		
Falla de descenso	Sin descenso en la fase de desaceleración o segunda etapa			

CPD (*cephalopelvic disproportion*): desproporción cefalopélvica.
Modificado de Cohen, 1983.

parto normal” y reflejan una revisión significativa de la comprensión preexistente de parto anómalo.

Prolongación de la fase activa. De los trastornos de fase activa, los trastornos de la prolongación están menos descritos, y el tiempo necesario antes del diagnóstico de progreso lento no está definido. La Organización Mundial de la Salud (1994) ha propuesto un *partograma* de manejo del trabajo de parto en el que la prolongación se define como una dilatación cervical <1 cm/h durante un mínimo de 4 horas. Estos criterios se adaptaron de los de Cohen y Friedman (1983) y se muestran en el cuadro 23-2. Para este trastorno, la observación de un progreso adicional es un tratamiento

apropiado. Si se notan unidades de Montevideo insuficientes, se inicia el aumento de oxitocina. Según el Comité de consenso (2016), el parto lento pero progresivo en la primera etapa no debe ser una indicación para el parto por cesárea.

Detención de fase activa. Handa y Laros (1993) diagnosticaron detención en la fase activa, definida como la no dilatación durante 2 horas o más, en 5% de las nulíparas a término. Esta incidencia no ha cambiado desde la década de 1950 (Friedman, 1978). Las contracciones uterinas inadecuadas, definidas como menos de 180 unidades de Montevideo, calculadas como se muestra en la **figura 23-1**, se diagnosticaron en 80% de las mujeres con deten-

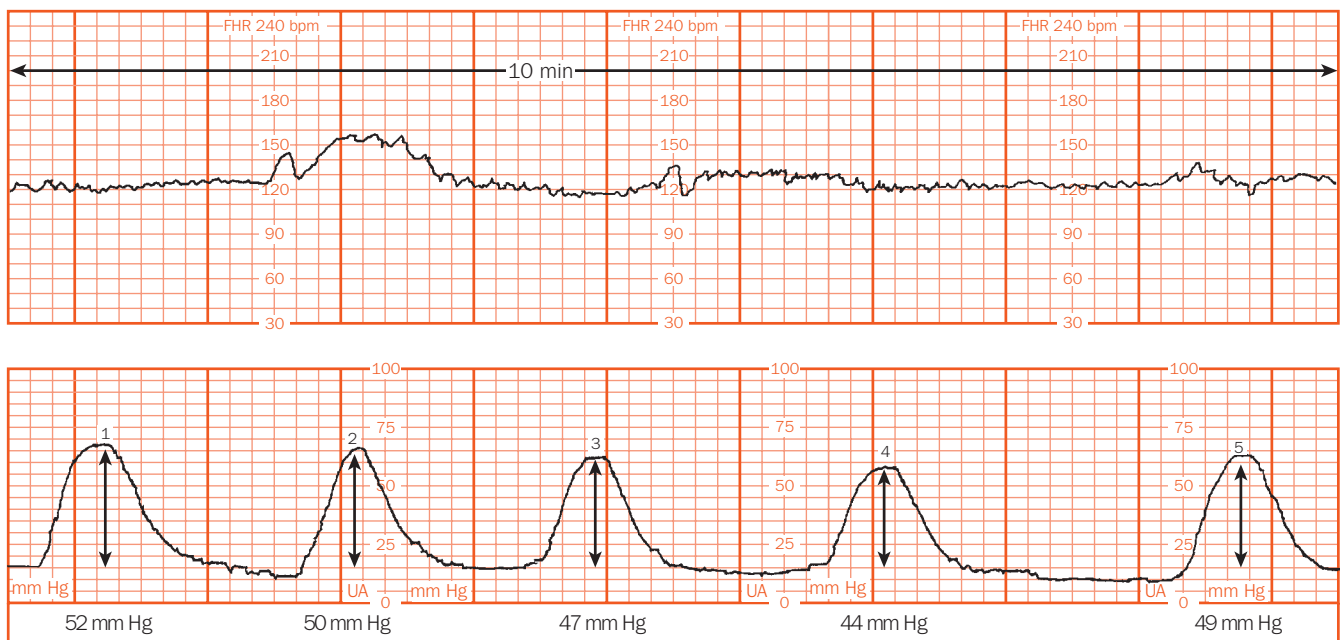


FIGURA 23-1 Las unidades de Montevideo se calculan restando la presión uterina basal de la presión de contracción máxima para cada contracción en una ventana de 10 minutos y agregando las presiones generadas por cada contracción. En el ejemplo mostrado, hubo cinco contracciones que produjeron cambios de presión de 52, 50, 47, 44 y 49 mm Hg, respectivamente. La suma de estas cinco contracciones es de 242 unidades de Montevideo.

ción en fase activa. Hauth y colaboradores (1986, 1991) informaron que cuando el parto se induce o aumenta efectivamente con oxitocina, 90% de las mujeres alcanza de 200 a 225 unidades de Montevideo, y 40% logra al menos 300 unidades de Montevideo. Estos resultados sugieren que deben alcanzarse ciertos mínimos de actividad uterina antes de realizar un parto por cesárea para la distocia.

También deben cumplirse otros criterios. Primero, la fase latente debe completarse, y el cuello uterino esté dilatado ≥ 4 cm. Además, un patrón de contracción uterina de 200 unidades de Montevideo o más en un periodo de 10 minutos haya estado presente durante 2 o más horas sin cambio cervical. Rouse y asociados (1999) impugnaron la “regla de las 2 horas” sobre la base de que es necesario un tiempo más largo, es decir, al menos 4 horas, antes de concluir que la fase activa del parto ha fracasado. Se está de acuerdo. El Comité de consenso (2016) ha ampliado los criterios, como se describe a continuación.

Comité de consenso de atención obstétrica. Hay cuatro recomendaciones del Comité de consenso (2016) aplicables al manejo del trabajo de parto en la primera etapa. La primera advierte contra el parto por cesárea en la fase latente del parto. Específicamente, una fase latente prolongada no es una indicación de parto por cesárea. Esta guía no es nueva y es rastreable a la obra de Friedman (1954), en la que se basan los principios tradicionales.

La segunda directiva, también, es la práctica convencional. Recomendación contra el parto por cesárea si el parto es progresivo pero lento, un *trastorno de prolongación*. Esta instancia generalmente se maneja con observación, evaluación de la actividad uterina y estimulación de las contracciones según sea necesario.

Una tercera instrucción aborda el umbral de dilatación cervical que sirve para anunciar el trabajo de parto activo. Es decir, una dilatación cervical de 6 cm (no 4 cm) es ahora el umbral recomendado. Por tanto, antes de este umbral, no se deben aplicar estándares para el progreso de la fase activa.

Una cuarta estipulación señala que el parto por cesárea, por la detención de la fase activa “debe reservarse para mujeres en dilatación de 6 cm o más con rotura de membranas que no progresan a pesar de 4 horas de actividad uterina adecuada, o al menos 6 horas de administración de oxitocina con contracciones inadecuadas y no hay cambio cervical”.

Según el Comité de consenso (2016), la “regla de 6 cm” se deriva de los datos de partos del estudio Consorcio sobre parto seguro (Zhang, 2010). Este estudio derivó sus números a partir de un conjunto de datos de una observación retrospectiva construido a partir de información resumida sobre el trabajo de parto y el parto de 19 hospitales en Estados Unidos. Se utilizaron varios métodos estadísticos y grandes manipulaciones de estos números (Cohen, 2015b). Como se muestra en la **figura 23-2**, se analizaron un total de 62 415 mujeres después de excluir a todas las mujeres con partos por cesárea o recién nacidos asfíxiados. El Comité de consenso (2016) fue explícito en que “el Consorcio de datos sobre parto seguro, en lugar de los estándares propuestos por Friedman debería informar el manejo del parto basado en evidencia”. Descrito en el capítulo 21 (p. 432), estas últimas son curvas del trabajo de parto que han sido utilizadas desde la primera propuesta por Friedman (1955).

Los críticos de las recomendaciones del Comité de consenso (2016) señalan que los datos del Consorcio sobre el parto seguro se derivaron de entornos clínicos con una tasa neta de cesáreas del 30%. Por tanto, la adhesión a las nuevas recomendaciones puede no lograr las reducciones de tasa de cesárea deseadas. Además, el estudio no se centró en la seguridad neonatal, dado que se excluyó a todos los recién nacidos asfíxiados. Los partidarios señalan que el estudio de las labores de parto prolongadas de la primera etapa

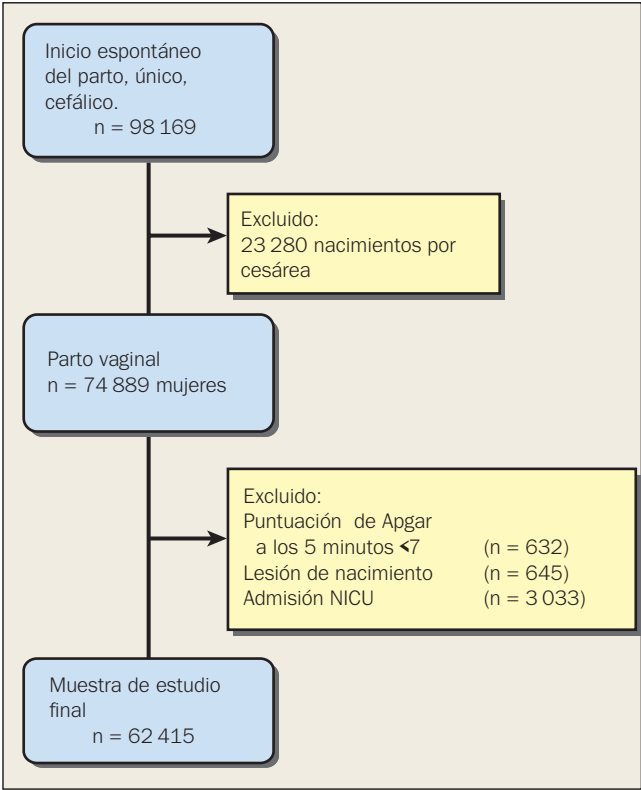


FIGURA 23-2 Cohorte de estudio para el análisis del trabajo de parto espontáneo en el estudio del Consorcio sobre Trabajo de Parto Seguro. NICU (*neonatal intensive care unit*): unidad de cuidados intensivos neonatales. (Datos de Zhang, 2010.)

por Cheng y colaboradores (2010) encontró tasas más altas de cesárea y corioamnionitis, pero no tasas más altas de morbilidad neonatal. Sin embargo, Harper y asociados (2014) analizaron los resultados adversos maternos y neonatales relacionados con la duración del parto en la primera etapa. En 5 030 mujeres, las duraciones del parto en la primera etapa se dividieron en aquellas con percentil <90 o con percentil ≥ 90 , con incrementos a partir de entonces. Estos autores concluyeron que un parto más prolongado en la primera etapa se asociaba con complicaciones maternas y neonatales, y que éstas debían equilibrarse con los riesgos del parto por cesárea. Cohen y Friedman (2015a, b) se hicieron eco de esta preocupación por los efectos adversos fetales y maternos resultantes de las nuevas directrices del Comité de Consenso.

CUADRO 23-3 Comparación de las poblaciones de estudio analizadas para definir curvas de partos normales

	Friedman (n = 500)	Zhang ^a (n = 1 162)
Año de recopilación de datos	Principios de la década de 1950	1992-1996
Analgesia caudal/epidural (%)	8	48
Aumento de oxitocina (%)	9	50

^a Tripler Army Hospital.
Datos de Friedman, 1955; Zhang, 2002.

CUADRO 23-4 Tasa de cambio en cada etapa de la dilatación cervical

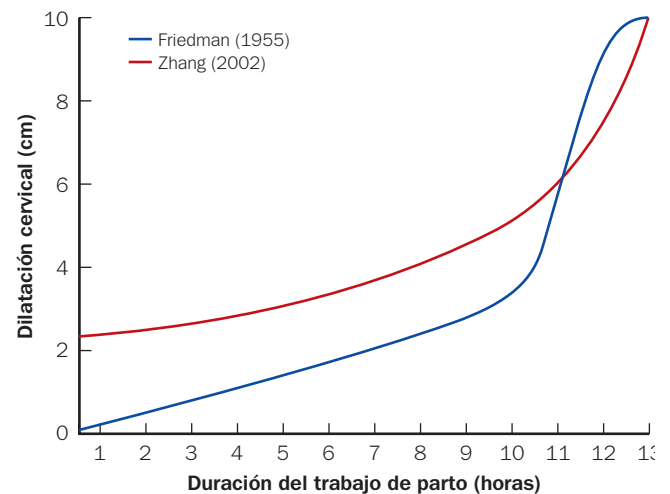
Dilatación cervical (cm)	Tasa de dilatación cervical (cm/h) ^a
2	0.3 (0.1, 1.8)
3	0.4 (0.1, 1.8)
4	0.6 (0.2, 1.8)
5	1.2 (0.3, 5.0)
6	1.7 (0.5, 6.3)
7	2.2 (0.7, 7.1)
8	2.4 (0.8, 7.7)
9	2.4 (0.7, 8.3)

^a Mediana (percentiles 5 y 95).

Datos de Zhang, 2002.

Otra advertencia señala que la eficacia de estas recomendaciones para lograr su objetivo principal es limitada. En apoyo, un estudio de cohorte retrospectivo de 200 mujeres sometidas a inducción o aumento antes y 200 después de los cambios de la guía encontró una caída en la tasa de partos por cesárea de 35 a 25% (Wilson-Leedy, 2016). Sin embargo, aunque el estudio no tuvo poder para evaluar los resultados neonatales adversos, se observaron tasas no significativas pero más altas de gases de la arteria umbilical con pH <7 y déficit de base >12 mEq/L en el grupo de las posdirectrices (Marte, 2016). En otra evaluación de los resultados antes y después de la implementación de la guía, las tasas de parto por cesárea se mantuvieron sin cambios. En general, no hubo asociaciones entre la duración de la detención y la morbilidad materna o neonatal, pero las tasas de morbilidad respiratoria neonatal aumentaron en los recién nacidos de mujeres con periodos más largos de dilatación detenida (Rosenbloom, 2017). Por tanto, se necesitan estudios adicionales para definir los riesgos y beneficios de las nuevas directrices.

Antecedentes de la regla de 6 cm. La revisión de las publicaciones seleccionadas ayuda a explicar la evolución del Comité de consenso (2016) a una regla de 6 cm. Primero, Zhang y sus colaboradores (2002) compararon las poblaciones de estudio de un informe de Friedman (1955) con uno de 1992 a 1996 en el Tripler Army Hospital, Hawái (cuadro 23-3). Las curvas de trabajo de parto de Friedman reflejaron a las mujeres en el trabajo de parto espontáneo con el uso poco frecuente de analgesia neuroaxial de trabajo de parto o aumento de oxitocina. En contraste, en la cohorte del Tripler, cerca

**FIGURA 23-3** Curvas de dilatación cervical. (Tomado de Friedman, 1955 y Zhang, 2002.)

del 50% de las mujeres tenía analgesia o aumento neuroaxial. La tasa de cambio cervical durante la hora siguiente en cada dilatación cervical entre 2 y 9 cm en el grupo del Tripler se muestra en el **cuadro 23-4**. El progreso es lento entre 4 y 6 cm, pero se acelera a partir de entonces. Esto podría interpretarse razonablemente como la fase activa que comienza a los 6 cm. En la **figura 23-3** se muestran las curvas de trabajo de parto de Friedman (1955) en comparación con la cohorte del Tripler. Éstas difieren en un aplanamiento de la fase activa que comienza en 3 a 4 cm en el grupo del Tripler. Esto es consistente con los resultados obtenidos de partos en el estudio de parto seguro del consorcio (Zhang, 2010). A saber, la regla de 6 cm para el trabajo de parto activo se deriva de una disminución de la velocidad o el aplanamiento de la pendiente del cambio cervical en el trabajo de parto de la primera etapa.

La analgesia neuroaxial retrasa la fase activa del parto espontáneo y aplanar la pendiente. Por ejemplo, Gambling y asociados (1998) compararon la analgesia de trabajo de parto epidural combinada (CSE, *combined spinal epidural*) con bolos intravenosos (IV) intermitentes de 50 mg de meperidina en 1 223 nulíparas en trabajo de parto espontáneo a término. La fase activa del parto se diagnosticó cuando la dilatación cervical era de 4 cm en presencia de contracciones uterinas regulares. Como se muestra en el **cuadro 23-5**, la dilatación cervical media en el primer alivio del dolor fue de 5 cm en ambos grupos de estudio. Las tasas de aumento de oxitocina fueron significativamente mayores en el grupo de CSE.

CUADRO 23-5 Analgesia combinada epidural (CSE) en comparación con meperidina para nulíparas en trabajo de parto espontáneo a término

Progreso del parto	CSE (n = 616)	Meperidina ^a (n = 607)	Valor p
Dilatación cervical en primera analgesia ^b	5	5	No estimado
Aumento de oxitocina posanalgesia ^c	132 (22%)	97 (16%)	.01
Primera analgesia al parto (h) ^d	5.0 ± 3.3	4.0 ± 3.1	.0001
Parto por cesárea ^c	39 (6%)	34 (6%)	No estimado

^a Administrada como bolos intravenosos intermitentes.^b Valor medio.^c Presentado como número (%).^d Presentado como media ± desviación estándar.

Datos de juego, 1998.

CUADRO 23-6 9 000 mujeres sometidas a cesárea primaria por distocia

Característica del parto	Porcentaje de mujeres con características notables	Mediana 1er, 3er cuartiles)
Nulíparas	83	—
Membranas rotas	99	—
Estimulación de oxitocina	99	—
Catéter de presión intrauterina	85	—
≥200 unidades de Montevideo	62	—
Trabajo de parto de fase activa (dilatación >4 cm)	92	—
Dilatación cervical	—	6 cm (5, 8)
Aumento al tiempo del parto	—	9.3 hr (6, 13)

Datos de Alejandro, 2003.

Además, se alargó el primer intervalo de analgesia a administración (5 versus 4 horas). Sin embargo, las tasas de parto por cesárea no difirieron significativamente.

Es importante destacar que el efecto de la analgesia neuroaxial para retrasar el trabajo de la fase activa no debe afectar negativamente el uso del alivio del dolor neuroaxial. Como se describe en el capítulo 25 (p. 495), los investigadores del Parkland Hospital completaron cinco ensayos aleatorios con un total de 2 703 nulíparas en trabajo de parto espontáneo a término (Sharma, 2004). Se compararon varias técnicas neuroaxiales con meperidina para el alivio del dolor. La primera etapa del parto se prolongó significativamente con la analgesia neuroaxial (8.1 versus 6.6 horas) pero las tasas de parto por cesárea para la distocia no se vieron afectadas (9.1 versus 8.1%).

En resumen, la analgesia neuroaxial retrasa la fase activa del parto en primera etapa. Esto actualmente se corrige empíricamente mediante el aumento de las contracciones uterinas. Por tanto, las recomendaciones del Comité de consenso con respecto a los trastornos de prolongación son correctas. En segundo lugar, el Comité de consenso (2016) sugiere que se realizan partos por cesárea para la distocia antes de la dilatación cervical de 6 cm. Sin embargo, hay buenas razones para creer que todas las recomendaciones de la primera etapa del Comité ya están en uso empíricamente, pero son concurrentes con una tasa general de cesáreas en exceso del 30%. Por ejemplo, el cuadro 23-6 enumera las características de partos en 9 000 mujeres con partos por cesárea primaria por distocia en 13 hospitales universitarios entre 1999 y 2000 (Alexander, 2003). En particular, la dilatación cervical media en el momento de la cesárea para distocia fue de 6 cm. Además, la figura 23-4 muestra las tasas de partos por cesárea primaria para distocia en el Parkland Hospital entre 1988 y 2017. La tasa no ha cambiado significativamente en 28 años. Por tanto, las pautas del Comité de consenso (2016) pueden no prevenir las cesáreas adicionales para la distocia. Una vez más, se necesitan estudios adicionales.

Trastornos de descenso en la segunda etapa

El descenso fetal sigue en gran medida la dilatación completa. Además, la segunda etapa incorpora muchos de los movimientos cardinales necesarios para que el feto negocie el canal del parto (capítulo 22, p. 428). En consecuencia, la desproporción del feto y la pelvis con frecuencia se hace evidente durante el parto en la segunda etapa.

Al igual que en la primera etapa del parto, los límites de tiempo han sido apoyados para limitar la duración de la segunda etapa para minimizar los resultados adversos maternos y fetales. La segunda

etapa en nulíparas se limita a 2 horas y se extiende a 3 horas cuando se usa la analgesia regional. Para multíparas, 1 hora es el límite, extendido a 2 horas con analgesia regional.

Cohen (1977) investigó los efectos fetales de la duración del parto en la segunda etapa en el hospital Beth de Israel. Incluyó a 4 403 nulíparas a término a las que se realizó un monitoreo electrónico de la frecuencia cardíaca fetal. La tasa de mortalidad neonatal no aumentó en las mujeres cuyo trabajo de parto en la segunda etapa superó las 2 horas. La analgesia epidural se usó comúnmente, y esto probablemente explica la gran cantidad de embarazos con una segunda etapa prolongada. Estos datos influyeron en las decisiones para permitir una hora adicional para la segunda etapa cuando se usa la analgesia regional.

Menticoglou y colaboradores (1995a, b) también desafiaron los dictámenes prevalecientes relacionados con la duración de la segunda etapa. Su preocupación provino de lesiones neonatales graves asociadas con rotaciones de fórceps para acortar el parto en la segunda etapa. Como resultado, permitieron una segunda etapa más larga para disminuir la tasa de parto vaginal operatorio. Entre 1988 y 1992, el trabajo de parto de segunda etapa superó las 2 horas en un cuarto de 6 041 nulíparas a término. Se utilizó analgesia epi-

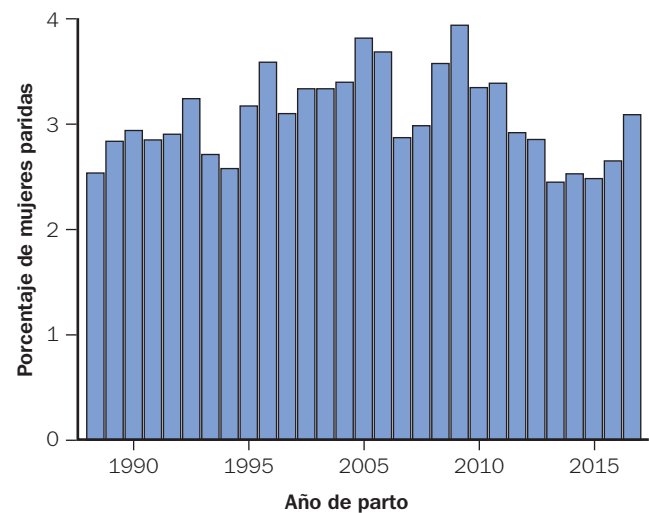


FIGURA 23-4 Tasas de partos por cesárea primaria para distocia en mujeres de bajo riesgo a término en el Parkland Hospital de 1988 a 2017.

dural para el trabajo de parto en el 55%. La duración de la segunda etapa, incluso en aquellas que duraron hasta 6 horas o más, no se relacionó con el resultado neonatal. Estos resultados se atribuyeron al uso cuidadoso del monitoreo electrónico y las mediciones del pH del cuero cabelludo. Estos investigadores concluyeron que no hay una razón convincente para intervenir con un fórceps posiblemente difícil o una extracción al vacío porque haya transcurrido cierto número de horas. Sin embargo, observaron que después de 3 horas en la segunda etapa, el parto por cesárea u otro método quirúrgico aumentaban progresivamente. A las 5 horas, las perspectivas de parto espontáneo en la hora subsiguiente eran sólo de 10 a 15%.

El Comité de consenso (2016) ha promovido directrices más recientes para el trabajo de parto de segunda etapa. Estos recomiendan permitir que una nulípara empuje durante al menos 3 horas y una múltipara empuje durante al menos 2 horas antes de que se diagnostique la detención del parto en la segunda etapa. Una advertencia es que el estado materno y fetal debe ser tranquilizador. Estos autores ofrecen opciones para estos momentos antes de que se realice el parto por cesárea. Es decir, las duraciones más largas pueden ser apropiadas siempre que se documente el progreso. Además, no se ha identificado una duración máxima específica del tiempo dedicado al trabajo de parto en la segunda etapa, más allá del cual todas las mujeres deben someterse a un parto operatorio.

Intuitivamente, el objetivo de reducir las tasas de parto por cesárea se equilibra mejor con uno para garantizar la seguridad neonatal, y es problemático que no haya datos sólidos sobre los resultados neonatales que apoyen la seguridad de permitir el trabajo de parto prolongado en la segunda etapa. Los datos de muchas evaluaciones revelan que las consecuencias graves en los recién nacidos se producen en trabajo de parto de la segunda etapa durante más de 3 horas (Allen, 2009; Bleich, 2012; Laughon, 2014; Leveno, 2016; Rosenbloom, 2017). Otros datos, cuando se ajustan para las variables del trabajo de parto, no muestran diferencias en las complicaciones neonatales para estas segundas etapas más largas (Cheng, 2004; Le Ray, 2009; Rouse, 2009). Grobman y sus colegas (2016) han argumentado que el número absoluto de tales resultados adversos es pequeño y que “los resultados generales siguen siendo buenos”. Dicho esto, algunas de las complicaciones son graves. Por tanto, para determinar completamente el efecto específico de estas directrices sobre las tasas de morbilidad, se necesitan ensayos controlados aleatorios.

Es posible que el parto prolongado en la primera etapa presagie lo de la segunda etapa. Nelson y asociados (2013) estudiaron las relaciones entre la duración de la primera y la segunda etapas del parto en 12 523 nulíparas a término con partos en el Parkland Hospital. La segunda etapa se alargó significativamente concomitantemente con el aumento de la duración de la primera etapa. El percentil 95 fue de 15.6 y 2.9 horas para la primera y la segunda etapas, respectivamente. Las mujeres con primeras etapas que duraron más de 15.6 horas (percentil >95) tuvieron una tasa de 16% de trabajo de parto de segunda etapa que duró 3 horas (percentil 95). Esto se compara con una tasa de 4.5% de segundas etapas prolongadas en mujeres con trabajo de parto de primera etapa que duran percentil <95th.

■ Esfuerzos maternos para pujar

Con la dilatación cervical completa, la mayoría de las mujeres no puede resistir la tentación de “presionar” o “empujar” cada vez que el útero se contrae (capítulo 22, p. 438). La fuerza combinada creada por las contracciones del útero y la musculatura abdominal impulsa al feto hacia abajo. A veces, la fuerza creada por la musculatura abdominal se compromete lo suficiente como para retardar o incluso prevenir el parto vaginal espontáneo. La sedación intensa o la analgesia regional pueden reducir el impulso reflejo de empujar y pueden afectar la capacidad de contraer los múscu-

los abdominales de manera efectiva. En otros casos, el impulso inherente a empujar se ve superado por el intenso dolor creado al agacharse. Dos enfoques para el empuje de segunda etapa en mujeres con analgesia epidural han arrojado resultados contradictorios. El primero aboga por empujar con fuerza con las contracciones después de la dilatación completa, independientemente de la necesidad de empujar. Con el segundo, la infusión de analgesia se detiene y el empuje comienza sólo después de que la mujer recupera el impulso de pujar. Fraser y colaboradores (2000) encontraron que el retraso en el empuje redujo los partos operativos difíciles, mientras que Manyonda y asociados (1990) informaron lo contrario. Hansen y sus colegas (2002) asignaron al azar a 252 mujeres con analgesia epidural a cada uno de los dos enfoques. No se asociaron resultados adversos maternos o neonatales al empuje retrasado a pesar de prolongar significativamente el parto en la segunda etapa. Plunkett y colaboradores (2003), en un estudio similar, confirmaron estos hallazgos.

■ Estática fetal al inicio del parto

El descenso del borde anterior de la parte de presentación al nivel de las espinas isquiáticas (estación 0) se define como el compromiso. Una presentación alta al inicio del parto está significativamente relacionada con la distocia posterior (Friedman, 1965, 1976; Handa, 1993). Roshanfekr y asociados (1999) analizaron la estación fetal en 803 nulíparas a término en trabajo de parto activo. En el momento de la admisión, el tercio con la cabeza fetal en 0 por debajo de 0 estaciones tuvo una tasa de parto por cesárea del 5%. Esto se compara con una tasa del 14% para aquellos con estaciones más altas. Sin embargo, el pronóstico para la distocia no está relacionado con el incremento de las estaciones de la cabeza fetal por encima del plano medio pélvico (estación 0). Es importante destacar que en 86% de las mujeres nulíparas sin compromiso de la cabeza fetal en el momento del diagnóstico de parto activo se realizó por vía vaginal. Estas observaciones se aplican especialmente a las mujeres con paridad anterior porque la cabeza generalmente desciende más tarde en el parto.

■ Riesgos por disfunción uterina

Varios factores del trabajo de parto han sido implicados como causas de disfunción uterina. Como se describió, la analgesia neuroaxial puede retardar el trabajo de parto y se ha asociado con el alargamiento de la primera y la segunda etapas del trabajo de parto y la disminución de la tasa de descenso fetal.

La *corioamnionitis* se asocia con un parto prolongado, y algunos médicos han sugerido que esta infección materna intraparto contribuye a la actividad uterina anómala. Satin y colaboradores (1992) estudiaron los efectos de la corioamnionitis sobre la estimulación con oxitocina en 266 embarazos. Se descubrió que la infección diagnosticada en el último momento del parto era un marcador de parto por cesárea realizada por la distocia. Específicamente, el 40% de las mujeres que desarrollaron corioamnionitis después de requerir oxitocina para un parto disfuncional más tarde requirió un parto por cesárea por la distocia. Sin embargo, este no fue un marcador en las mujeres diagnosticadas con corioamnionitis en las primeras etapas del parto. Es probable que la infección uterina en este contexto clínico sea una consecuencia de un trabajo de parto disfuncional y prolongado en lugar de una causa de distocia.

ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS A TÉRMINO

La rotura de la membrana a término sin contracciones uterinas espontáneas complica aproximadamente el 8% de los embarazos. En

el pasado, se iniciaba la estimulación del parto si las contracciones no comenzaban después de 6 a 12 horas. La investigación que cambió la práctica incluyó las de Hannah (1996) y Peleg (1999) y sus asociados que reclutaron un total de 5 042 embarazos con membranas rotas en una investigación aleatoria. Midieron los efectos de la inducción *versus* el manejo expectante y también compararon la inducción usando oxitocina intravenosa contra la que usa el gel de prostaglandina E₂. Hubo cerca de 1 200 embarazos en cada uno de los cuatro brazos del estudio. Llegaron a la conclusión de que la inducción del parto con oxitocina intravenosa era el tratamiento preferido. Esto se basó en una cantidad significativamente menor de infecciones intraparto y posparto en mujeres cuyo trabajo de parto fue inducido. No hubo diferencias significativas en las tasas de parto por cesárea. El análisis posterior de Hannah y colaboradores (2000) indicó tasas más altas de resultados adversos cuando se comparó el manejo expectante en el hogar con la observación hospitalaria. Mozurkewich y sus colaboradores (2009) informaron tasas más bajas de hospitalizaciones en unidades de cuidados intensivos neonatales, corioamnionitis y metritis para pacientes con rotura de membrana a término, cuyos partos fueron inducidos en comparación con las que se realizaron con manejo expectante. En el Parkland Hospital, el parto se induce poco después del ingreso cuando se confirman las roturas a término. En aquellos con contracciones hipotónicas o con dilatación cervical avanzada, la oxitocina se selecciona para disminuir el riesgo potencial de hiperestimulación. En aquellos con un cuello uterino desfavorable y poca o ninguna contracción, la prostaglandina E₁ (misoprostol) se elige para promover la maduración y las contracciones cervicales. El beneficio de los antibióticos profilácticos en mujeres con rotura de membranas antes del parto a término no está claro (Passos, 2012). Sin embargo, en aquellas con membranas rotas durante más de 18 horas, se instituyen antibióticos para la profilaxis de la infección estreptocócica del grupo B (capítulo 64, p. 1221).

TRABAJO DE PARTO Y PARTO PRECIPITADO

El parto puede ser demasiado lento, pero también puede ser anormalmente rápido. *El trabajo de parto y el parto precipitados* son un trabajo de parto y un parto extremadamente rápidos. Puede ser el resultado de una resistencia anormalmente baja de las partes blandas del canal del parto, de contracciones uterinas y abdominales anormalmente fuertes, o raramente de la ausencia de sensaciones dolorosas y, por tanto, de la falta de conciencia del trabajo de parto vigoroso.

El parto precipitado termina con la expulsión del feto en menos de 3 horas. Utilizando esta definición, 25 260 nacidos vivos (3%) se complicaron por el trabajo precipitado en Estados Unidos en el 2013 (Martin, 2015). A pesar de esta incidencia, poca información publicada describe los resultados maternos y perinatales.

Para la madre, el trabajo de parto precipitado y el parto rara vez se acompañan de complicaciones maternas graves si el cuello uterino se borra de manera apreciable y compatible, si la vagina se ha estirado anteriormente y el perineo está relajado. A la inversa, las contracciones uterinas vigorosas combinadas con un cuello uterino largo y firme y un canal del parto no compatible pueden provocar una rotura uterina o laceraciones extensas del cuello uterino, la vagina, la vulva o el perineo (Sheiner, 2004). Es en estas últimas circunstancias donde es más probable que se desarrolle un embolismo de líquido amniótico (capítulo 41, p. 785). El parto precipitado es seguido frecuentemente por atonía uterina. *El útero que se contrae con un vigor inusual antes del parto es probable que sea hipotónico después del parto*. En un informe de 99 embarazos a término, los trabajos cortos fueron más comunes en las multíparas que

típicamente tenían contracciones en intervalos de menos de 2 minutos. Los partos precipitados se han relacionado con el abuso de la cocaína y con el desprendimiento de la placenta, el meconio, la hemorragia posparto y las puntuaciones bajas del puntaje se Apgar (Mahon, 1994).

Para el neonato, los resultados perinatales adversos del trabajo de parto rápido pueden aumentar considerablemente por varias razones. Las contracciones uterinas tumultuosas, a menudo con intervalos de relajación insignificantes, impiden el flujo adecuado de sangre uterina y la oxigenación fetal. La resistencia del canal del parto rara vez puede causar un traumatismo intracraneal. Acker y colaboradores (1988) informaron que la parálisis braquial de Erb o Duchenne se asoció con dichas labores en un tercio de los casos. Finalmente, durante un nacimiento desatendido, el recién nacido puede caerse al suelo y sufrir una lesión, o puede necesitar una reanimación que no está disponible de inmediato.

Como tratamiento, es poco probable que la analgesia modifique estas contracciones inusualmente fuertes en un grado significativo. El uso de agentes tocolíticos como el sulfato de magnesio o la terbutalina no está probado en estas circunstancias. El uso de anestesia general con agentes que alteran la contractilidad uterina, como el isoflurano, suele ser excesivamente heroico. Ciertamente, cualquier oxitocina administrada debe interrumpirse inmediatamente.

DESPROPORCIÓN FETOPÉLVICA

■ Capacidad pélvica

La desproporción fetopélvica surge de la capacidad pélvica disminuida, del tamaño o presentación fetal anómala, o más generalmente de ambos. La entrada pélvica, la pélvica media o la salida pélvica se pueden contraer únicamente o en combinación. Cualquier contracción de los diámetros pélvicos que disminuya la capacidad pélvica puede crear distocia durante el parto. Las dimensiones pélvicas normales también se analizan e ilustran en el capítulo 2 (p. 30).

Entrada contraída

Usando medidas clínicas, es importante identificar el diámetro anteroposterior más corto a través del cual debe pasar la cabeza fetal. Antes del parto, el diámetro biparietal fetal promedia desde 9.5 hasta 9.8 cm. Por tanto, podría ser difícil o incluso imposible que algunos fetos pasen a través de una entrada pélvica que tenga un diámetro anteroposterior <10 cm. Mengert (1948) y Kaltreider (1952), empleando pelvimetría de rayos X, demostraron que la incidencia de partos difíciles aumenta cuando el diámetro anteroposterior de la entrada es <10 cm o el diámetro transversal es <12 cm. Como se esperaba, cuando se contraen ambos diámetros, las tasas de distocia son mucho mayores que cuando sólo se contrae uno. Cualquiera de estas medidas se utiliza para considerar una pelvis contraída.

El diámetro anteroposterior de la entrada que es el conjugado obstétrico, se suele aproximar midiendo de modo manual el conjugado diagonal que es aproximadamente casi 1.5 cm mayor. La verificación de estas medidas se describe en el capítulo 2 (p. 30). Por tanto, la contracción de la entrada generalmente se define como un conjugado diagonal <11.5 cm.

Es probable que una mujer pequeña tenga una pelvis pequeña, pero también es probable que tenga un pequeño neonato. Thoms (1937) estudió 362 nulíparas y descubrió que el peso medio al nacer de sus hijos era significativamente menor (280 g) en mujeres con pelvis pequeña que en aquellas con pelvis mediana o grande.

Normalmente, la dilatación cervical es ayudada por la acción hidrostática de las membranas no rotas o después de su rotura, por la aplicación directa de la parte de presentación contra el cuello uterino. Sin embargo, en pelvis contraída, debido a que la cabeza está detenida en la entrada de la pelvis, toda la fuerza ejercida por el útero actúa directamente sobre la parte de las membranas que entran en contacto con el cuello uterino dilatado. En consecuencia, es más probable la rotura espontánea temprana de las membranas.

Después de la rotura de la membrana, la ausencia de presión de la cabeza contra el cuello uterino y el segmento uterino inferior, predispone a las contracciones menos efectivas. Por tanto, una mayor dilatación puede proceder muy lentamente o en absoluto. Cibils y Hendricks (1965) informaron que la adaptación mecánica del pasajero fetal al pasaje óseo juega un papel importante en la determinación de la eficiencia de las contracciones. Cuanto mejor es la adaptación, más eficientes son las contracciones. Por tanto, la respuesta cervical al trabajo de parto proporciona una visión pronóstica del resultado del parto en mujeres con contracción de la entrada.

Una entrada contraída también juega un papel importante en la producción de presentaciones anormales. En las nulíparas con capacidad pélvica normal, la parte de presentación a término generalmente desciende a la cavidad pélvica antes del inicio del parto. Cuando la entrada se contrae considerablemente o hay un marcado asinclitismo, el descenso generalmente no tiene lugar hasta después del inicio del trabajo de parto, en todo caso. Las presentaciones cefálicas aún predominan, pero la cabeza flota libremente sobre la entrada de la pelvis o descansa más lateralmente en una de las fosas ilíacas. En consecuencia, las influencias muy leves pueden hacer que el feto asuma otras presentaciones. En las mujeres con pelvis contraída, las presentaciones de la cara y el hombro se encuentran con una frecuencia tres veces mayor, y el prolapso del cordón de cuatro a seis veces más a menudo.

Pelvis media contraída

Este hallazgo es más común que la contracción de la entrada. Con frecuencia causa una detención transversal de la cabeza fetal, lo que potencialmente puede llevar a una operación difícil con la ayuda de fórceps o a una cesárea.

El plano obstétrico de la pelvis media se extiende desde el margen inferior de la sínfisis del pubis a través de las espinas isquiáticas y toca el sacro cerca de la unión de la cuarta y quinta vértebras. Una línea transversal que conecta teóricamente las espinas isquiáticas divide la parte de la pelvis en las partes anterior y posterior (figura 2-16, p. 30). La primera está limitada anteriormente por el borde inferior de la sínfisis del pubis y lateralmente por las ramas isquiopúbicas. La porción posterior está limitada dorsalmente por el sacro y lateralmente por los ligamentos sacroespinosos, formando los límites inferiores de la muesca sacrociática.

Las medidas medias de la pelvis media son las siguientes: *transversa* o espinal interisquial, 10.5 cm; *anteroposterior*, desde el borde inferior de la sínfisis del pubis hasta la unión de S₄₋₅, 11.5 cm, y *sagital posterior*, desde el punto medio de la línea interespinosa hasta el mismo punto en el sacro, 5 cm. La definición de contracciones pélvicas mediales no se ha establecido con la misma precisión posible para las contracciones de entrada. Aun así, es probable que la pelvis media se contraiga cuando la suma de los diámetros sagital interespinoso y posterior de la pelvis media (normalmente, 10.5 más 5 cm, o 15.5 cm) cae a 13.5 cm o menos. Chen y Huang (1982) enfatizaron este concepto al evaluar una posible contracción de la pelvis media. Se sospecha una contracción media pélvica cuando el diámetro interespinoso es <10 cm. Cuando mide <8 cm, se contrae la pelvis media.

Aunque ningún método manual preciso permite medir las dimensiones de la pelvis media, a veces se puede inferir una sugerencia de contracción si las espinas son prominentes, las paredes laterales pélvicas convergen o la muesca sacrociática es estrecha. Además, Eller y Mengert (1947) observaron que la relación entre los diámetros intertuberosos e interespinosos del isquion es lo suficientemente constante como para que se pueda anticipar el estrechamiento del diámetro interespinoso cuando el diámetro intertuberoso es estrecho. Sin embargo, un diámetro intertuberoso normal no siempre excluye un diámetro interespinoso estrecho.

Salida contraída

Este hallazgo generalmente se define como un diámetro tuberoso interisquial de 8 cm o menos. La salida pélvica puede compararse aproximadamente con dos triángulos, con el diámetro tuberoso interisquial que constituye la base de ambos. Los lados del triángulo anterior son las ramas púbicas, y su vértice es la superficie inferoposterior de la sínfisis del pubis. El triángulo posterior no tiene lados óseos, pero está limitado en su vértice por la punta de la última vértebra sacra, no por la punta del coxis. La disminución del diámetro intertuberoso con el consiguiente estrechamiento del triángulo anterior debe forzar inevitablemente la cabeza fetal hacia atrás. Floberg y sus colaboradores (1987) informaron que se encontraron contracciones de salida en casi el 1% de más de 1 400 nulíparas no seleccionadas con embarazos a término. Una salida contraída puede causar distocia no sólo por sí misma sino por una contracción pélvica media a menudo asociada. *La contracción de salida sin la contracción del plano medio concomitante es rara.*

Aunque la desproporción entre la cabeza fetal y la salida pélvica no es lo suficientemente grande como para dar lugar a distocia intensa, puede desempeñar un papel importante en los desgarros perineales. Con el aumento del estrechamiento del arco púbico, el occipital no puede emerger directamente debajo de la sínfisis del pubis, sino que es forzado a descender sobre las ramas isquiopúbicas. El perineo, en consecuencia, se vuelve cada vez más distendido y, por tanto, expuesto al riesgo de laceración.

■ Fracturas pélvicas

Vallier (2012) revisó las experiencias con fracturas de pelvis y embarazo. Trauma por colisiones de automóviles fue la causa más común. Además, señala que el patrón de fractura, la desalineación menor y el disco duro retenido no son indicaciones absolutas para el parto por cesárea. Para determinar la idoneidad del parto vaginal, la curación de fracturas requiere de 8 a 12 semanas y, por tanto, las fracturas recientes merecen un parto por cesárea (Amorosa, 2013). Una historia de fractura pélvica merece una revisión cuidadosa de las radiografías anteriores y la posible realización de imágenes pelvimétricas más adelante en el embarazo.

■ Estimación de la capacidad pélvica

Las técnicas para la evaluación clínica mediante examen digital de la pelvis ósea durante el parto se describen en detalle en el capítulo 2 (p. 30). También se ha examinado el valor de las imágenes radiológicas para evaluar la capacidad pélvica. Primero, con la pelvimetría de rayos X sola, no se puede establecer el pronóstico para un parto vaginal exitoso en cualquier embarazo dado con presentación cefálica (Mengert, 1948). De manera similar, una revisión sistemática encontró evidencia insuficiente para apoyar el uso de la pelvimetría de rayos X con presentaciones cefálicas (Pattinson, 2017).

Las ventajas de la pelvimetría con tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) en comparación con las de la pelvime-

tría de rayos X convencional incluyen una mayor precisión y un rendimiento más sencillo. Con cualquiera de los dos métodos, los costos son comparables y la exposición a los rayos X es pequeña (capítulo 46, p. 906). Dependiendo de la máquina y la técnica empleada, las dosis fetales con pelvimetría por CT pueden variar de 250 a 1 500 mrad (Moore, 1989).

Las ventajas de la pelvimetría de resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*) incluyen la falta de radiación ionizante, mediciones precisas, imágenes fetales completas y el potencial para evaluar la distocia de tejidos blandos (McCarthy, 1986; Stark, 1985). Zaretsky y sus colegas (2005) utilizaron imágenes por MR para medir el volumen de la cabeza fetal y pélvica para identificar a las mujeres con mayor riesgo de someterse a cesárea por distocia. Se encontraron asociaciones significativas entre algunas de las medidas y el parto por cesárea para la distocia. Sin embargo, estos investigadores no pudieron predecir con exactitud qué mujer individual requeriría un parto por cesárea. Otros han reportado hallazgos similares (Spurri, 1997).

■ Tamaño de la cabeza y del cuerpo fetal

El tamaño fetal sólo rara vez es una explicación adecuada para el parto fallido. Incluso con la tecnología actual, un umbral de tamaño fetal para predecir la desproporción fetopélvica sigue siendo difícil de alcanzar. La mayoría de los casos de desproporción surge en fetos cuyo peso está dentro del rango de la población obstétrica general. Como se muestra en la **figura 23-5**, dos tercios de los neonatos que requirieron cesárea después del parto con fórceps fallidos pesaron <3 700 g. Por tanto, otros factores, por ejemplo, la mala posición de la cabeza, obstruyen el paso fetal a través del canal del parto. Estos incluyen asinclitismo, posición posterior del occipucio y presentación de cara o frente.

Para la estimación del tamaño de la cabeza fetal, los métodos clínicos y radiográficos para predecir la desproporción fetopélvica han resultado decepcionantes. Mueller (1885) y Hillis (1930) describieron una maniobra clínica para predecir la desproporción. La frente fetal y la región suboccipital se sujetan a través de la pared abdominal con los dedos, y la presión firme se dirige hacia abajo en el eje de la entrada. Si no existe una desproporción, la cabeza

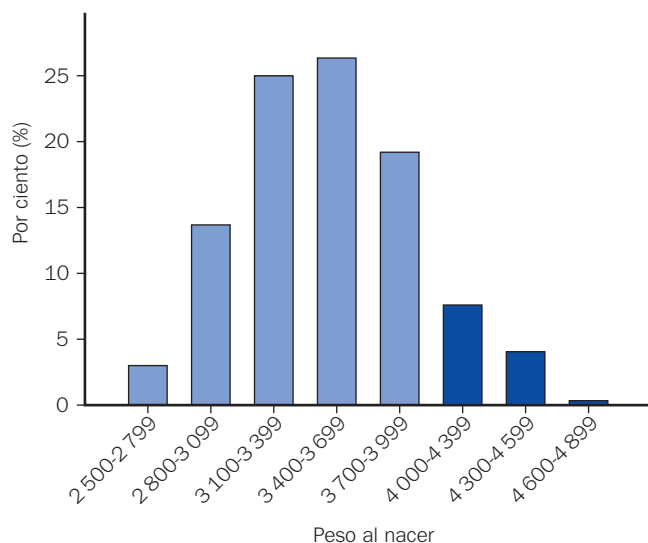


FIGURA 23-5 Distribución del peso al nacer de 362 recién nacidos por partos por cesárea después de un intento fallido de fórceps en el Parkland Hospital de 1989 a 1999. Sólo 12% (n = 4) de los recién nacidos pesaron >4 000 g (barras oscuras).

entra fácilmente en la pelvis y se puede predecir el parto vaginal. Thorp y colaboradores (1993) realizaron una evaluación prospectiva de esta *maniobra de Mueller-Hillis*. No encontraron ninguna relación entre el descenso fallido durante la maniobra y el parto distócico posterior.

Las mediciones de los diámetros de la cabeza fetal utilizando técnicas radiográficas simples no se utilizan debido a las distorsiones de la paralela. El diámetro biparietal y la circunferencia de la cabeza se pueden medir ecográficamente, y los investigadores han intentado utilizar esta información en el tratamiento de la distocia. Thurnau y sus colegas (1991) utilizaron el índice fetal-pélvico para identificar las complicaciones del parto. Desafortunadamente, la sensibilidad de tales mediciones para predecir la desproporción cefalopélvica es pobre (Ferguson, 1998; Korhonen, 2015). Se cree que ningún método de medición actual predice satisfactoriamente la desproporción fetopélvica según el tamaño de la cabeza.

■ Presentación de cara

Con esta presentación, el cuello se hiperextiende de manera que el occipital está en contacto con la espalda del feto y se presenta la barbilla (*mentum*) (**figura 23-6**). La cara fetal puede presentarse con el mentón (mentón) anterior o posterior, en relación con la sínfisis del pubis materna (capítulo 22, p. 425). Aunque algunas presentaciones posteriores persisten, la mayoría se convierte espontáneamente a anterior incluso en el parto tardío (Duff, 1981). Si no, se presiona la frente fetal (bregma) contra la sínfisis del pubis materno. Esta posición impide la flexión de la cabeza fetal necesaria para negociar el canal del parto. Por tanto, una presentación posterior no se puede entregar, excepto en el caso de un feto muy prematuro.



FIGURA 23-6 Presentación de cara. El occipucio es el extremo más largo de la palanca cefálica. La barbilla está directamente posterior. El parto vaginal es imposible a menos que la barbilla gire hacia adelante.

La presentación de la cara se diagnostica mediante examen vaginal y por la palpación de los rasgos faciales. Una recámara puede confundirse con una presentación facial. Es decir, el ano se puede confundir con la boca, y las tuberosidades isquiáticas con las prominencias malares. La diferenciación digital se describe en el capítulo 28 (p. 540). Radiográficamente, es característica la demostración de la cabeza hiperextendida con los huesos faciales en o debajo de la entrada pélvica.

Cruikshank y White (1973) informaron una incidencia de uno en 600, o 0.17%. Como se muestra en el cuadro 22-1 (p. 422), entre más de 70 000 recién nacidos únicos cuyos partos ocurrieron en el Hospital Parkland, aproximadamente uno de cada 2 000 tuvo una presentación de cara en el momento del parto.

Etiología

Las causas de las presentaciones faciales son numerosas e incluyen condiciones que favorecen la extensión o evitan la flexión de la cabeza. Los fetos prematuros, con sus dimensiones de la cabeza más pequeñas, pueden engancharse antes de la conversión a la posición del vértice (Shaffer, 2006). En casos excepcionales, el agrandamiento marcado del cuello o las bobinas de la cuerda alrededor del cuello pueden causar extensión. Bashiri y asociados (2008) informaron que las malformaciones fetales y los hidramnios eran factores de riesgo para las presentaciones de cara o de frente. Fetus anencefálicos naturalmente se presentan por la cara.

Las posiciones extendidas del cuello se desarrollan con más frecuencia cuando la pelvis se contrae o el feto es muy grande. En una serie de 141 presentaciones de caras estudiadas por Hellman y colaboradores (1950), la incidencia de contracción de entrada fue del 40%. Esta alta incidencia de contracción pélvica debe tenerse en cuenta al considerar el manejo.

La alta paridad es un factor predisponente para la presentación de cara (Fuchs, 1985). En estos casos, un abdomen pendular permite que la parte posterior del feto se doble hacia adelante o lateralmente, a menudo en la misma dirección en la que apunta el occipital. Esto favorece la extensión de la columna cervical y torácica.

Mecanismo de trabajo de parto

Las presentaciones faciales rara vez se observan por encima de la entrada de la pelvis. En cambio, la frente generalmente se presenta temprano y por lo regular se convierte para presentar la cara después de una extensión adicional del cuello durante el descenso. El mecanismo del trabajo de parto en estos casos consiste en los movimientos cardinales de descenso, rotación interna y flexión, y los movimientos accesorios de extensión y rotación externa (figura 23-7). El descenso se produce por los mismos factores que en las presentaciones cefálicas. La extensión resulta de la relación del cuerpo fetal con la cabeza desviada que se convierte en una palanca de dos brazos, cuyo brazo más largo se extiende desde los cóndilos occipitales hasta el occipucio. Cuando se encuen-

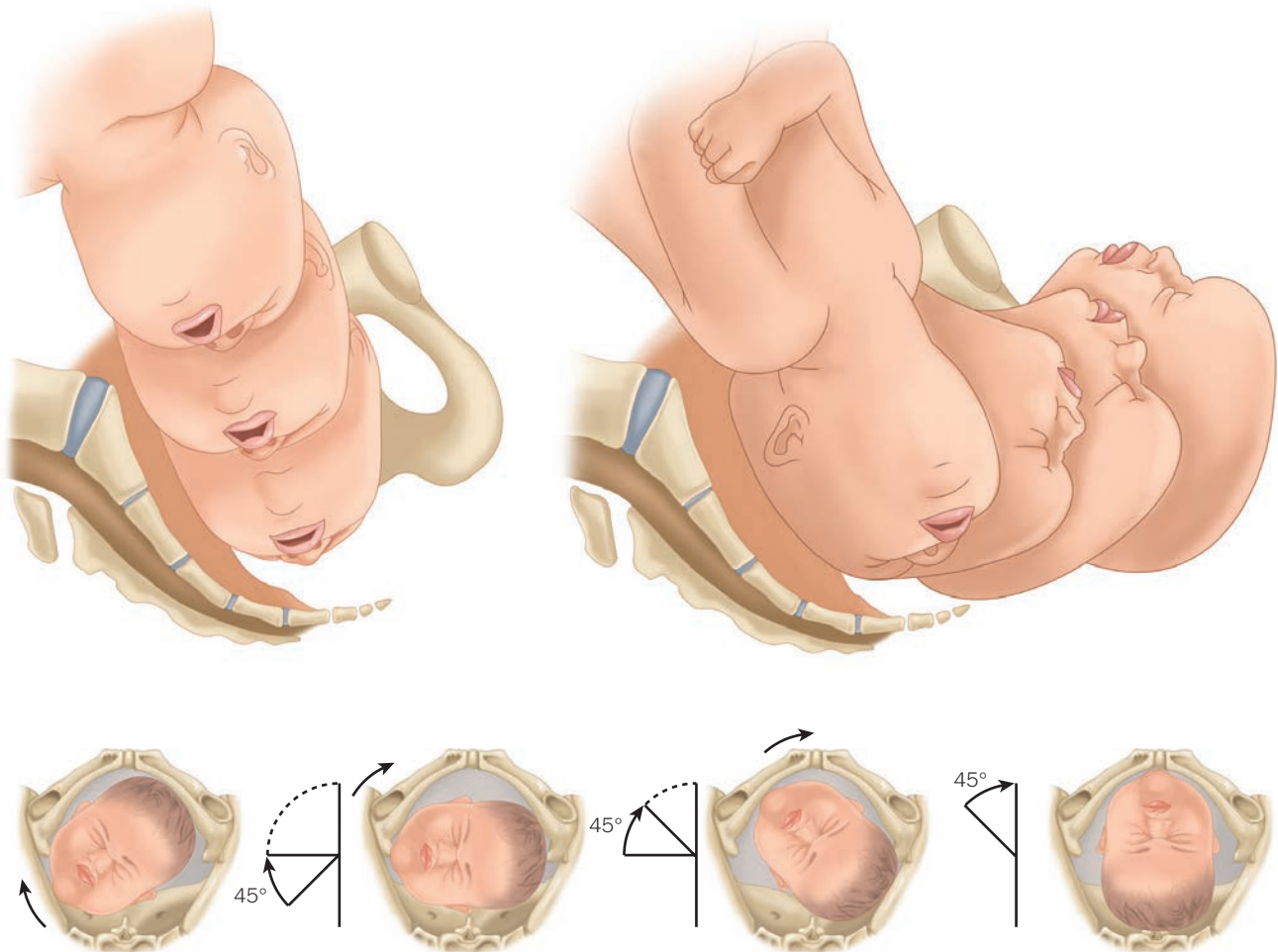


FIGURA 23-7 Mecanismo de trabajo de parto para la posición mentoposterior derecha con rotación posterior del mentón anterior y parto.

tra resistencia, el occipucio debe empujarse hacia la parte posterior del feto mientras la barbilla desciende.

El objetivo de la rotación interna de la cara es colocar la barbilla debajo de la sínfisis del pubis. Sólo de esta manera puede el cuello atravesar la superficie posterior de la sínfisis del pubis. Si la barbilla gira directamente hacia atrás, el cuello relativamente corto no puede abarcar la superficie anterior del sacro que mide unos 12 cm de longitud. Además, se presiona la frente fetal (bregma) contra la sínfisis del pubis materno. Esta posición impide la flexión necesaria para negociar el canal del parto. Por tanto, como se mencionó anteriormente, el nacimiento de la cabeza desde una posición posterior del mentón es imposible a menos que los hombros entren en la pelvis al mismo tiempo, un evento que es imposible, excepto cuando el feto es extremadamente pequeño o macedado. La rotación interna resulta de los mismos factores que en las presentaciones de vértice.

Después de la rotación y el descenso anterior, la barbilla y la boca aparecen en la vulva, la parte inferior de la barbilla presiona contra la sínfisis y la cabeza se entrega por flexión. La nariz, los ojos, la frente (bregma) y el occipucio aparecen en sucesión sobre el margen anterior del perineo. Después del nacimiento de la cabeza, el occipucio se hunde hacia atrás hacia el ano. A continuación, la barbilla gira hacia afuera hacia el lado que se dirigió originalmente, y los hombros nacen como en las presentaciones cefálicas.

El edema a veces puede distorsionar significativamente la cara. Al mismo tiempo, el cráneo sufre una considerable moldura que se manifiesta por un aumento en la longitud del diámetro occipitomental de la cabeza.

Manejo

En ausencia de una pelvis contraída y con un trabajo de parto efectivo, generalmente tendrá éxito el parto vaginal. La monitorización de la frecuencia cardíaca fetal probablemente se realice mejor con dispositivos externos para evitar daños en la cara y los ojos. Debido a que las presentaciones de cara entre fetos de tamaño de término son más comunes cuando hay cierto grado de contracción de la entrada pélvica, con frecuencia se indica el parto por cesárea. Los intentos de convertir una presentación de cara manualmente en una presentación de vértice, la rotación manual o con fórceps de un mentón persistentemente posterior a una posición anterior de mentón, y la versión y la extracción interna podálica son peligrosas y no deben intentarse. Se puede completar la presentación con fórceps bajos o de salida de un mentón anterior de una presentación de cara y se describe en el capítulo 29 (p. 562).

Presentación de frente

Esta presentación rara se diagnostica cuando la porción de la cabeza fetal entre la cresta orbital y la fontanela anterior se presenta en la entrada pélvica. Como se muestra en la **figura 23-8**, la cabeza fetal ocupa una posición a medio camino entre la flexión completa (occipucio) y la extensión (cara). Excepto cuando la cabeza del feto es pequeña o la pelvis es inusualmente grande, el compromiso de la cabeza del feto y el parto posterior no puede tener lugar mientras persista la presentación de la frente.

Las causas de la presentación persistente de la frente son las mismas que las de la presentación de cara. Una presentación de frente suele ser inestable y, a menudo, se convierte en una presentación de cara o de occipucio (Cruikshank, 1973). La presentación puede ser reconocida por la palpación abdominal cuando tanto el occipucio como la barbilla pueden palparse muy fácil, pero generalmente es necesario un examen vaginal. Las suturas frontales, la fontanela anterior grande, las crestas orbitales, los ojos y la raíz de



FIGURA 23-8 Presentación posterior de frente.

la nariz se notan en el examen vaginal, pero no se palpa ni la boca ni la barbilla.

Con un feto muy pequeño y una pelvis grande, el parto generalmente es fácil. Con un feto más grande, suele ser difícil. Esto se debe a que el compromiso es imposible hasta que haya una moldura marcada que acorte el diámetro occipitomental o, más comúnmente, hasta que el cuello se flexione hacia una presentación occipital o se extienda hasta una presentación facial. La considerable moldura esencial para el parto vaginal de una frente persistente deforma de manera característica la cabeza. El *caput succedaneum* está sobre la frente y puede ser tan extenso que la identificación de la frente por palpación es imposible. En estos casos, la frente es prominente y cuadrada, y el diámetro occipitomental está disminuido.

En presentaciones de frente transitorias, el pronóstico depende de la presentación definitiva. Si la frente persiste, el pronóstico es malo para el parto vaginal, a menos que el feto sea pequeño o el canal del parto sea grande. Los principios del manejo son los mismos que los de una presentación de cara.

Posición transversa

En esta posición, el eje largo del feto es aproximadamente perpendicular al de la madre. Cuando el eje largo forma un ángulo agudo, resulta una *posición oblicua*. El último suele ser sólo transitorio, ya que una posición longitudinal o transversal generalmente resulta cuando el trabajo de parto se supervisa. Por esta razón, la posición oblicua se llama posición *inestable* en Gran Bretaña.

En una posición transversal, el hombro generalmente se coloca sobre la entrada de la pelvis. La cabeza ocupa una fosa iliaca y la nalga la otra. Esto crea una *presentación de hombro* en la que el lado de la madre en el que descansa el acromion determina la designa-

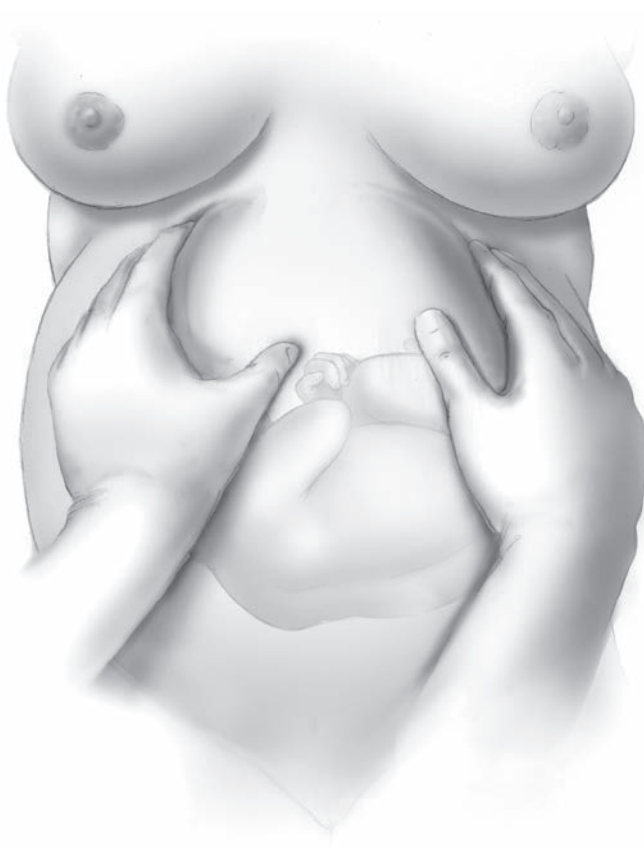


FIGURA 23-9 Maniobra de Leopold realizada en una mujer con una posición fetal transversal, posición acromiodorsoanterior derecha.

ción de la posición como acromial derecha o izquierda, y debido a que en cualquier posición la espalda puede dirigirse hacia delante o hacia atrás, hacia arriba o hacia abajo, es habitual distinguir variedades como dorsoanterior y dorsoposterior (**figura 23-9**).

Una posición transversal por lo regular se reconoce fácilmente, a menudo sólo por inspección. El abdomen es inusualmente ancho, mientras que el fondo uterino se extiende muy leve por encima del ombligo. No se detecta polo fetal en el fondo, y la cabeza baloteable se encuentra en una fosa iliaca y la nalga en la otra. La posición de la espalda es fácilmente identificable. Cuando la espalda es anterior, un plano de resistencia dura se extiende a través de la parte frontal del abdomen. Cuando es posterior, se perciben nodulaciones irregulares que representan pequeñas partes fetales a través de la pared abdominal.

En el examen vaginal, en las primeras etapas del trabajo de parto, si se puede llegar al lado del tórax, se puede reconocer por la sensación de "parrilla" de las costillas. Con la dilatación adicional, la escápula y la clavícula se distinguen en lados opuestos del tórax. La posición de la axila indica el lado de la madre hacia el cual se dirige el hombro.

La posición transversal se encontró una vez en 322 partos únicos (0.3%) tanto en la Clínica Mayo como en el hospital de la Universidad de Iowa (Cruikshank, 1973; Johnson, 1964). Esto es notablemente similar a la incidencia en el Parkland Hospital de aproximadamente uno de cada 335 ejemplares en fetos.

Etiología

Algunas de las causas más comunes de la posición transversal incluyen: 1) relajación de la pared abdominal por alta paridad, 2) feto

premature, 3) placenta previa, 4) anatomía uterina anormal, 5) hidramnios y 6) pelvis contraída.

Las mujeres con cuatro o más partos tienen una incidencia 10 veces mayor de posiciones transversales en comparación con las nulíparas. Un abdomen relajado y pendular permite que el útero caiga hacia adelante, desviando el eje largo del feto lejos del eje del canal del parto y hacia una posición oblicua o transversal. La placenta previa y la contracción pélvica actúan de manera similar. Una posición transversal u oblicua se desarrolla ocasionalmente en el parto desde una posición longitudinal inicial.

Mecanismo de trabajo de parto

El parto espontáneo de un recién nacido completamente desarrollado es imposible con una posición transversal persistente. Después de la rotura de las membranas, si continúa el parto, el hombro fetal es forzado hacia la pelvis y el brazo correspondiente con frecuencia se prolapsa (**figura 23-10**). Después de un cierto descenso, el hombro se detiene por los márgenes de la entrada pélvica. A medida que el parto continúa, el hombro se impacta con firmeza en la parte superior de la pelvis. Luego, el útero se contrae con mucho vigor en un intento fallido de superar el obstáculo. Con el tiempo, un anillo de retracción se eleva cada vez más alto y se vuelve más marcado. Con esta posición transversal desatendida, el útero eventualmente se romperá. Incluso sin esta complicación, la morbilidad se incrementa debido a la asociación frecuente con



FIGURA 23-10 Presentación del hombro descuidado. Se ha desarrollado una banda muscular gruesa que forma un anillo de retracción patológica justo por encima del segmento uterino inferior delgado. La fuerza generada durante una contracción uterina se dirige de forma centrípeta hacia y por encima del nivel del anillo de retracción patológica. Esto sirve para estirarse más y posiblemente para romper el delgado segmento inferior debajo del anillo de retracción.

la placenta previa, la mayor probabilidad de prolapso del cordón umbilical y la necesidad de grandes esfuerzos operativos.

Si el feto es pequeño, generalmente <800 g, y la pelvis es grande, el parto espontáneo es posible a pesar de la persistencia de la posición anormal. El feto se comprime con la cabeza forzada contra su abdomen. Una porción de la pared torácica debajo del hombro se convierte así en la parte más dependiente que aparece en la vulva. La cabeza y el tórax pasan a través de la cavidad pélvica al mismo tiempo. El feto que se duplica sobre sí mismo y, por tanto, a veces se lo denomina *corpore de conduplicato*, es expulsado.

Manejo

El trabajo de parto activo en una mujer con una posición transversa suele ser una indicación de parto por cesárea. Antes del parto o al principio del parto, con las membranas intactas, los intentos de versión externa valen la pena en ausencia de otras complicaciones. Si la cabeza fetal se puede maniobrar mediante la manipulación abdominal en la pelvis, debe mantenerse allí durante las siguientes contracciones para intentar fijar la cabeza en la pelvis.

Con el parto por cesárea, ya que ni los pies ni la cabeza del feto ocupan el segmento uterino inferior, una incisión transversal baja en el útero puede conducir a una extracción fetal difícil. Esto es especialmente cierto en las presentaciones de dorso anterior. Por tanto, a menudo se indica una incisión de histerotomía vertical.

■ Presentación compuesta

Con esto, una extremidad prolapsa a lo largo de la parte de presentación, y ambas se presentan simultáneamente en la pelvis (figura 23-11). Goplerud y Eastman (1953) identificaron una mano o brazo prolapsado junto a la cabeza una vez en cada 700 partos. Mucho menos frecuente fue el prolapso de una o ambas extremidades inferiores junto con una presentación cefálica o una mano junto con una recámara. En el Parkland Hospital, las presentaciones compuestas se identificaron en sólo 68 de más de 70 000 fetos únicos, una incidencia de aproximadamente 1 en 1 000. Las causas de las presentaciones compuestas son afecciones que impiden la oclusión completa de la entrada pélvica por parte de la cabeza del feto, incluido el parto prematuro.

En la mayoría de los casos, la parte prolapsada debe dejarse sola, porque la mayoría de las veces no interferirá con el parto. Si el brazo está prolapsado a lo largo de la cabeza, debe observarse cuidadosamente la condición para determinar si el brazo se retrae con el descenso de la parte de presentación. Si no se retrae y si parece evitar el descenso de la cabeza, el brazo prolapsado debe empujarse suavemente hacia arriba y la cabeza hacia abajo simultáneamente por la presión del fondo.

En general, las tasas de mortalidad y morbilidad perinatales aumentan como resultado del parto prematuro concomitante, el prolapso del cordón y los procedimientos obstétricos traumáticos. La lesión grave en el antebrazo es rara (Kwok, 2015; Tebes, 1999).

COMPLICACIONES CON LA DISTOCIA

■ Complicaciones maternas

La distocia, especialmente si el parto es prolongado, se asocia con una mayor incidencia de varias complicaciones obstétricas y neonatales comunes. La *infección*, ya sea corioamnionitis intraparto o infección pélvica posparto, es más común con trabajos de parto desordenados y prolongados. Las tasas de *hemorragia posparto* por atonía aumentan con trabajos prolongados y aumentados. Los *des-*

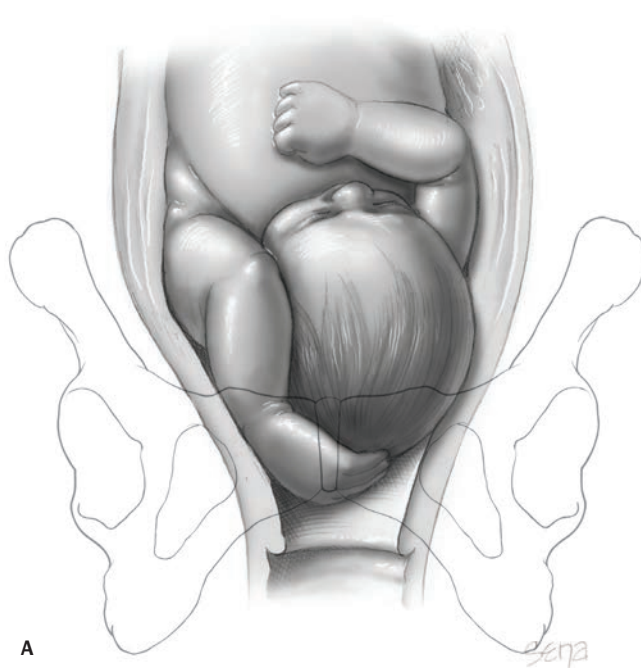


FIGURA 23-11 Presentación compuesta. **A.** La mano izquierda está delante del vértice. Con trabajo adicional, la mano y el brazo pueden retirarse del canal del parto, y la cabeza puede descender normalmente. **B.** Fotografía de un feto pequeño de 34 semanas con una presentación compuesta que se realizó sin complicaciones con la mano que presenta primero. (Adaptado con permiso de la Dra. Elizabeth Mosier.)

garros uterinos con histerotomía también se producen con mayor incidencia si la cabeza del feto se ve impactada en la pelvis.

La *rotura uterina* es otro riesgo. El adelgazamiento anormal del segmento uterino inferior crea un grave peligro durante el trabajo de parto prolongado, particularmente en mujeres de alta paridad y en aquellas con un parto por cesárea anterior. Cuando la desproporción es tan pronunciada que no hay compromiso o descenso, el segmento uterino inferior se estira cada vez más y puede producirse una rotura. En tales casos, el *anillo de contracción* normal suele ser exagerado, como el que se muestra en la figura 23-10.

Tales anillos de retracción patológica son constricciones localizadas del útero que se desarrollan en asociación con trabajo de

parto obstruido prolongado. Rara vez se encuentra hoy en día: el *anillo de retracción patológica de Bandl* se asocia con un estiramiento y adelgazamiento marcados del segmento uterino inferior. En la práctica contemporánea, después del nacimiento de un primer gemelo, un anillo patológico puede desarrollarse de manera ocasional como una constricción de reloj de arena del útero. La banda puede verse claramente como una hendidura uterina y significa una rotura inminente del segmento uterino inferior. En ocasiones, el anillo se puede relajar y el parto se realiza con la anestesia general adecuada, pero en ocasiones el parto por cesárea ofrece un mejor pronóstico para el segundo gemelo (capítulo 45, p. 890).

La *formación de fístulas* puede resultar de la distocia, ya que la parte de presentación está encajada firmemente en la entrada pélvica. Los tejidos del canal del parto que se encuentran entre la parte anterior y la pared pélvica pueden estar sujetos a una presión excesiva. Debido a la alteración de la circulación, la necrosis puede aparecer y hacerse evidente varios días después del parto como fístulas vesicovaginales, vesicocervicales o rectovaginales. La mayoría de las veces, la necrosis por presión sigue una segunda etapa muy prolongada. Tales fístulas rara vez se ven hoy en día, excepto en países subdesarrollados.

La lesión del suelo pélvico durante el embarazo y el parto ha recibido atención reciente. El piso pélvico está expuesto a la compresión directa de la cabeza fetal y a la presión descendente de los esfuerzos de expulsión materna. Estas fuerzas estiran y distienden el suelo pélvico, lo que produce alteraciones anatómicas y funcionales en los músculos, los nervios y los tejidos conjuntivos. La evidencia acumulada sugiere que tales efectos en el suelo pélvico durante el parto pueden afectar la continencia urinaria o anal y el soporte pélvico. Estas relaciones se discuten en el capítulo 30 (p. 568).

La *lesión del nervio de la extremidad inferior* en la madre puede seguir al trabajo de parto prolongado en la segunda etapa. Wong y sus colegas (2003) revisaron las lesiones neurológicas que afectan a las extremidades inferiores en asociación con el trabajo de parto y el parto. El mecanismo más común es la compresión externa del nervio fibular común (antes peroneo común). Esto suele deberse a la colocación inadecuada de las piernas en los estribos, especialmente durante el parto prolongado en la segunda etapa. Éstas y otras lesiones se tratan en el capítulo 36 (p. 661). Afortunadamente, los síntomas se resuelven dentro de los 6 meses posteriores al parto en la mayoría de las mujeres.

■ Complicaciones perinatales

De manera similar a la madre, la incidencia de sepsis fetal periparto aumenta con los trabajos de parto más largos. *Caput succedaneum* y *el moldeado* se desarrollan comúnmente y pueden ser impresionantes (figura 22-16, p. 431) (Buchmann, 2008). Los traumatismos mecánicos como las lesiones nerviosas, las fracturas y el cefalohematoma también son más frecuentes y se analizan con mayor detalle en el capítulo 33 (p. 627).

REFERENCIAS

- Acker DB, Gregory KD, Sachs BP, *et al.* Risk factors for Erb-Duchenne palsy. *Obstet Gynecol* 1988;71:389.
- Alexander J. MFMU Cesarean Registry: labor characteristics of women undergoing cesarean delivery for dystocia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(6):S138.
- Allen VM, Baskett TF, O'Connell CM, *et al.* Maternal and perinatal outcomes with increasing duration of the second stage of labor. *Obstet Gynecol* 2009;113(6):1248.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine: Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Obstetric Care Consensus* núm. 1, March 2014, Reaffirmed 2016.
- Amorosa LF, Amorosa JH, Wellman DS, *et al.* Management of pelvic injuries in pregnancy. *Orthop Clin North Am* 2013;44(3):301.
- Bashiri A, Burstein E, Bar-David J, *et al.* Face and brow presentation: independent risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21(6):357.
- Bleich AT, Alexander JM, McIntire DD, *et al.* An analysis of second-stage labor beyond 3 hours in nulliparous women. *Am J Perinatol* 2012;29:717.
- Buchmann EJ, Libhaber E. Sagittal suture overlap in cephalopelvic disproportion: blinded and non-participant assessment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(7):731.
- Caldeyro-Barcia R, Alvarez H, Reynolds SR, *et al.* A better understanding of uterine contractility through simultaneous recording with an internal and a seven channel external method. *Surg Obstet Gynecol* 1950;91:641.
- Chen HY, Huang SC. Evaluation of midpelvic contraction. *Int Surg* 1982;67:516.
- Cheng YW, Hopkins LM, Caughey AB, *et al.* How long is too long: does a prolonged second stage of labor in nulliparous women affect maternal and neonatal outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(3):933.
- Cheng YW, Shaffer BL, Bryant AS, *et al.* Length of the first stage of labor and associated perinatal outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2010;116(5):1127.
- Cibils LA, Hendricks CH. Normal labor in vertex presentation. *Am J Obstet Gynecol* 1965;91:385.
- Cohen W. Influence of the duration of second stage labor on perinatal outcome and puerperal morbidity. *Obstet Gynecol* 1977;49:266.
- Cohen W, Friedman EA. *Management of Labor*. Baltimore: University Park Press; 1983.
- Cohen WR, Friedman EA. Misguided guidelines for managing labor. *Am J Obstet Gynecol* 2015a;212(6):753.e1.
- Cohen WR, Friedman EA. Perils of the new labor management guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2015b;212(4):420.
- Cruikshank DP, White CA. Obstetric malpresentations: twenty years' experience. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116:1097.
- Duff P. Diagnosis and management of face presentation. *Obstet Gynecol* 1981;57:105.
- Eller WC, Mengert WF. Recognition of mid-pelvic contraction. *Am J Obstet Gynecol* 1947;53:252.
- Ferguson JE, Newberry YG, DeAngelis GA, *et al.* The fetal-pelvic index has minimal utility in predicting fetal-pelvic disproportion. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1186.
- Floberg J, Belfrage P, Ohlén H *et al.* Influence of pelvic outlet capacity on labor. A prospective pelvimetry study of 1,429 unselected primiparas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66:121.
- Fraser WD, Marcoux S, Krauss I, *et al.* Multicenter, randomized, controlled trial of delayed pushing for nulliparous women in the second stage of labor with continuous epidural analgesia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1165.
- Friedman E. The graphic analysis of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1954;68:1568.
- Friedman EA. *Labor. Clinical Evaluation and Management*, 2ª ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978.
- Friedman EA. Primigravid labor; a graphico-statistical analysis. *Obstet Gynecol* 1955;6(6):567.
- Friedman EA, Sachtleben MR. Station of the fetal presenting part II: effect on the course of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1965;93:530.
- Friedman EA, Sachtleben MR. Station of the fetal presenting part IV: arrest of descent in nulliparas. *Obstet Gynecol* 1976;47:129.
- Fuchs K, Peretz BA, Marcovici R, *et al.* The grand multipara—is it a problem? *Int J Gynaecol Obstet* 1985;73:321.
- Gambling DR, Sharma SK, Ramin SM, *et al.* A randomized study of combined spinal-epidural analgesia versus intravenous meperidine during labor: impact on cesarean delivery rate. *Anesthesiology* 1998;89(6):1336.
- Goplerud J, Eastman NJ. Compound presentation: survey of 65 cases. *Obstet Gynecol* 1953;1:59.
- Grobman WA, Bailit J, Lai Y, *et al.* Association of the duration of active pushing with obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 2016;127(4):667.
- Handa VL, Laros RK. Active-phase arrest in labor: predictors of cesarean delivery in a nulliparous population. *Obstet Gynecol* 1993;81:758.
- Hannah M, Ohlsson A, Farine D, *et al.* International Term PROM Trial: a RCT of induction of labor for prelabor rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:303.
- Hannah ME, Hodnett ED, Willan A, *et al.* Prelabor rupture of the membranes at term: expectant management at home or in hospital? *Obstet Gynecol* 2000;96:533.
- Hansen SL, Clark SL, Foster JC, *et al.* Active pushing versus passive fetal descent in the second stage of labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2002;99:29.

- Harper LM, Caughey AB, Roehl KA, *et al.* Defining an abnormal first stage of labor based on maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2014;7210(6):536.e1.
- Hauth JC, Hankins GD, Gilstrap LC III, *et al.* Uterine contraction pressures achieved in parturients with active phase arrest. *Obstet Gynecol* 1991;78:344.
- Hauth JC, Hankins GD, Gilstrap LC III, *et al.* Uterine contraction pressures with oxytocin induction/augmentation. *Obstet Gynecol* 1986;68:305.
- Hellman LM, Epperson JW, Connally F, *et al.* Face and brow presentation: the experience of the Johns Hopkins Hospital, 1896 to 1948. *Am J Obstet Gynecol* 1950;59:831.
- Hendricks CH, Quilligan EJ, Tyler AB, *et al.* Pressure relationships between intervillous space and amniotic fluid in human term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959;77:1028.
- Hillis DS. Diagnosis of contracted pelvis by the impression method. *Surg Gynecol Obstet* 1930;51:857.
- Johnson CE. Transverse presentation of the fetus. *JAMA*, 1964;187:642.
- Kaltreider DF. Criteria of midplane contraction. *Am J Obstet Gynecol* 1952; 63:392.
- Korhonen U, Taipale P, Heinonen S, *et al.* Fetal pelvic index to predict cephalopelvic disproportion-a retrospective clinical cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(6):615.
- Kwok CS, Judkins CL, Sherratt M, *et al.* Forearm injury associated with compound presentation and prolonged labour. *J Neonatal Surg* 2015;4(3):40.
- Larks SD. Electrohysterography. Springfield: Thomas, 1960.
- Laughon SK, Berghella V, Reddy UM, *et al.* Neonatal and maternal outcomes with prolonged second stage of labor. *Obstet Gynecol* 2014;124(1):57.
- Le Ray C, Audibert F, Goffinet F, *et al.* When to stop pushing: effects of duration of second-stage expulsion efforts on maternal and neonatal outcomes in nulliparous women with epidural analgesia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(4):361.e1.
- Leveno KJ, Nelson DB, McIntire DD, *et al.* Second-stage labor: how long is too long? *Am J Obstet Gynecol* 214(4):484, 2016
- Mahon TR, Chazotte C, Cohen WR. Short labor: characteristics and outcome. *Obstet Gynecol* 1994;84:47.
- Manyonda IT, Shaw DE, Drife JO, *et al.* The effect of delayed pushing in the second stage of labor with continuous lumbar epidural analgesia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69:291.
- Marte K, Voutsos L. Reduction in the cesarean delivery rate after obstetric care consensus guideline implementation. *Obstet Gynecol* 2016;128(6):1445.
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, *et al.* Births: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64(1):1.
- McCarthy S. Magnetic resonance imaging in obstetrics and gynecology. *Magn Reson Imaging* 1986;4:59.
- Mengert WF. Estimation of pelvic capacity. *JAMA* 1948;138:169.
- Menticoglou SM, Manning F, Harman C, *et al.* Perinatal outcomes in relation to second-stage duration. *Am J Obstet Gynecol* 1995a;173:906.
- Menticoglou SM, Perlman M, Manning FA, *et al.* High cervical spinal cord injury in neonates delivered with forceps: report of 15 cases. *Obstet Gynecol* 1995b;86:589.
- Moore MM, Shearer DR. Fetal dose estimates for CT pelvimetry. *Radiology* 1989;171:265.
- Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, *et al.* Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG* 2009;116(5):626.
- Mueller P. About the prognosis for delivery with a narrow pelvis. *Arch Gynaekol* 1885;27:311.
- Nelson DB, McIntire DD, Leveno KJ, *et al.* Relationship of the length of the first stage of labor to the length of the second stage. *Obstet Gynecol* 2013;122:27.
- Olah KS, Neilson J. Failure to progress in the management of labour. *BJOG* 1994;101:1.
- Passos F, Cardose K, Coelho AM, *et al.* Antibiotic prophylaxis in premature rupture of membranes at term. *Obstet Gynecol* 2012;120:1045.
- Pattinson RC, Cuthbert A, Vannevel V, *et al.* Pelvimetry for fetal cephalic presentations at or near term for deciding on mode of delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD000161.
- Peleg D, Hannah ME, Hodnett ED, *et al.* Predictors of cesarean delivery after prelabor rupture of membranes at term. *Obstet Gynecol* 1999;93: 1031.
- Plunkett BA, Lin A, Wong CA, *et al.* Management of the second stage of labor in nulliparas with continuous epidural analgesia. *Obstet Gynecol* 2003;102:109.
- Reynolds SR, Heard OO, Bruns P, *et al.* A multichannel strain-gauge tocodynamometer: an instrument for studying patterns of uterine contractions in pregnant women. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1948;82:446.
- Rosenbloom JL, Stout MJ, Tuuli MG, *et al.* New labor management guidelines and changes in cesarean delivery patterns. *Am J Obstet Gynecol* October 14, 2017 [Epub ahead of print].
- Roshanfekr D, Blakemore KJ, Lee J, *et al.* Station at onset of active labor in nulliparous patients and risk of cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1999;93:329.
- Rouse DJ, Owen J, Hauth JC, *et al.* Active-phase labor arrest: oxytocin augmentation for at least 4 hours. *Obstet Gynecol* 1999;93:323.
- Rouse DJ, Weiner SJ, Bloom SL, *et al.* Second-stage labor duration in nulliparous women: relationship to maternal and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(4):357.e1.
- Satin AJ, Maberry MC, Leveno KJ, *et al.* Chorioamnionitis: a harbinger of dystocia. *Obstet Gynecol* 1992;79:913.
- Shaffer BL, Cheng YW, Vargas JE, *et al.* Face presentation: predictors and delivery route. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(5):e10.
- Sharma SK, McIntire DD, Wiley J, *et al.* Labor analgesia and cesarean delivery: an individual patient meta-analysis of nulliparous women. *Anesthesiology* 2004;100(1):142.
- Sheiner E, Levy A, Mazor M, *et al.* Precipitate labor: higher rates of maternal complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116(1):43.
- Sporri S, Hanggi W, Brahetti A, *et al.* Pelvimetry by magnetic resonance imaging as a diagnostic tool to evaluate dystocia. *Obstet Gynecol* 1997;89:902.
- Stark DD, McCarthy SM, Filly RA, *et al.* Pelvimetry by magnetic resonance imaging. *Am J Radiol* 1985;144:947.
- Tebes CC, Mehta P, Calhoun DA, *et al.* Congenital ischemic forearm necrosis associated with a compound presentation. *J Matern Fetal Med* 1999;8:281.
- Thoms H. The obstetrical significance of pelvic variations: a study of 450 primiparous women. *BMJ* 1937;2:210.
- Thorp JM Jr, Pahel-Short L, Bowes WA Jr, *et al.* The Mueller-Hillis maneuver: can it be used to predict dystocia? *Obstet Gynecol* 1993;82:519.
- Thurnau GR, Scates DH, Morgan MA, *et al.* The fetal-pelvic index: a method of identifying fetal-pelvic disproportion in women attempting vaginal birth after previous cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:353.
- Vallier HA, Cureton BA, Schubeck D, *et al.* Pregnancy outcomes after pelvic ring injury. *J Orthop Trauma* 2012;26(5):302.
- Wilson-Leedy JG, DiSilvestro AJ, Repke JT, *et al.* Reduction in the cesarean delivery rate after Obstetric Care Consensus guideline implementation. *Obstet Gynecol* 2016;128(1):145.
- Wong CA, Scavone BM, Dugan S, *et al.* Incidence of postpartum lumbosacral spine and lower extremity nerve injuries. *Obstet Gynecol* 2003;101:279.
- World Health Organization. Partographic management of labour. *Lancet* 1994;343:1399.
- Zaretsky MV, Alexander JM, McIntire DD, *et al.* Magnetic resonance imaging pelvimetry and the prediction of labor dystocia. *Obstet Gynecol* 2005;106:919.
- Zhang J, Landy HJ, Branch DW, *et al.* Contemporary patterns of spontaneous labor with normal neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2010;116:1281.
- Zhang J, Troendle JF, Yancey MK, *et al.* Reassessing the labor curve in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(4):824.

CAPÍTULO 24

Evaluación intraparto

MONITORIZACIÓN ELECTRÓNICA FETAL	457
OTRAS TÉCNICAS DE EVALUACIÓN INTRAPARTO	470
ESTADO FETAL NO TRANQUILIZADOR	472
VIGILANCIA INTRAPARTO DE LA ACTIVIDAD UTERINA	478

Para estudiar las fuerzas ejercidas por el parto, se insertó una bolsa de caucho en el útero que se conectó con un manómetro. De esta forma se encontró que la presión intrauterina, en los intervalos entre las contracciones, estaba representada por una columna de mercurio de 20 milímetros de alto, 5 de los cuales se debían a la tonicidad de las paredes y 15 a su contenido. Durante los dolores, sin embargo, el mercurio aumentó de manera considerable, alcanzando una altura de 80 a 250 milímetros.

—J. Whitridge Williams (1903)

Poco se escribió en la primera edición de este libro de texto sobre el control del feto durante el parto. Mucho más tarde, se adoptó la auscultación periódica de los latidos cardíacos fetales con un fetoscopio. Estas prácticas fueron eclipsadas a fines de la década de 1960 y a principios de la de 1970 por el desarrollo de la monitorización electrónica fetal (Hon, 1958). Se esperaba que la representación gráfica continua de la frecuencia cardíaca fetal fuera potencialmente diagnóstica para evaluar los eventos fisiopatológicos que afectan al feto.

Cuando se introdujo por primera vez la monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca fetal, se utilizó principalmente en embarazos complicados, pero de manera gradual se empleó en la mayoría de los embarazos. Actualmente, más del 85% de todos los

nacidos vivos en Estados Unidos se someten a una monitorización electrónica fetal (Ananth, 2013).

MONITORIZACIÓN ELECTRÓNICA FETAL

■ Monitorización electrónica interna (directa)

La medición directa del corazón del feto se lleva a cabo conectando un electrodo espiral bipolar de manera directa al feto ([figura 24-1](#)). El electrodo de alambre penetra en el cuero cabelludo fetal, y el segundo es un ala de metal en el electrodo. La señal eléctrica cardíaca

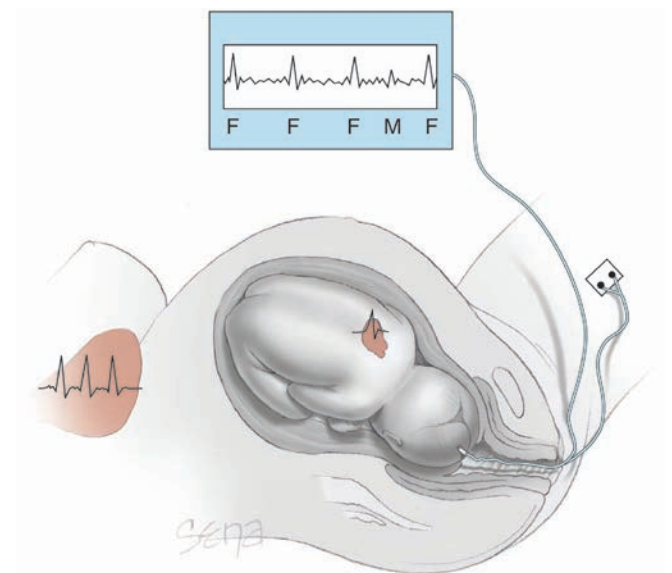


FIGURA 24-1 Monitorización electrónica fetal interna. Representación esquemática de un electrodo bipolar unido al cuero cabelludo fetal para la detección de complejos QRS fetales (F). También se muestra el corazón materno y el complejo eléctrico correspondiente (M) que se detecta.

fetal, onda P, complejo QRS y onda T, se amplifica y alimenta en un cardiotacómetro para el cálculo de la frecuencia cardíaca. El punto máximo de voltaje de la onda R es la porción del electrocardiograma (ECG, *electrocardiogram*) fetal más detectada con fiabilidad.

En la **figura 24-2** se muestra un ejemplo del método de procesamiento de la frecuencia cardíaca fetal empleado cuando se usa un electrodo de cuero cabelludo. El tiempo (t) en milisegundos entre las ondas R fetales se alimenta a un cardiotacómetro, donde se establece una nueva frecuencia cardíaca fetal con la llegada de cada nueva onda R. Como también se muestra en la figura 24-2, una contracción auricular prematura se calcula como una aceleración de la frecuencia cardíaca porque el intervalo (t_2) es más corto que el anterior (t_1). El fenómeno del cálculo continuo de la frecuencia cardíaca fetal de la onda R a R se conoce como *variabilidad latido a latido*.

Los complejos cardíacos eléctricos detectados por el electrodo incluyen los generados por la madre. Sin embargo, la amplitud de la señal de ECG materna se ve disminuida cuando se registra a través del electrodo del cuero cabelludo fetal y se enmascara por el ECG fetal. En la **figura 24-3** se muestran grabaciones simultáneas de señales de ECG en la pared torácica materna y señales de ECG en el electrodo del cuero cabelludo fetal. Este feto experimenta contracciones auriculares prematuras, que hacen que el cardiotacómetro busque rápida y erráticamente nuevas frecuencias cardíacas, lo que da como resultado la aceleración que se muestra en el seguimiento del monitor fetal estándar. Es importante destacar que, cuando el feto está muerto, las ondas R maternas todavía son detectadas por el electrodo del cuero cabelludo como la siguiente mejor señal y son contadas por el cardiotacómetro (**figura 24-4**).

■ Monitorización electrónica externa (indirecta)

Aunque se puede evitar la rotura de la membrana, la monitorización externa no proporciona la precisión de la medición de la frecuencia cardíaca fetal proporcionada por la monitorización interna (Nunes, 2014). En algunas mujeres, por ejemplo, aquellas que son obesas, la monitorización externa puede ser difícil (Brocato, 2017).

Con monitorización externa, la frecuencia cardíaca fetal se detecta a través de la pared abdominal materna utilizando el *principio Doppler por ultrasonido*. Las ondas de ultrasonido experimentan un cambio en la frecuencia, ya que se reflejan en las válvulas cardíacas fetales en movimiento y en la sangre pulsátil expulsada durante la sístole (capítulo 10, p. 213). La unidad consta de un transductor que emite ultrasonido y un sensor para detectar un cambio en la frecuencia del sonido reflejado. El transductor se coloca en el abdomen materno en un sitio donde se detecta mejor la acción del corazón del feto. Se debe aplicar un gel de acoplamiento porque el aire conduce mal las ondas del ultrasonido. El dispositivo se mantiene en posición mediante una correa elástica. La colocación correcta mejora la diferenciación del movimiento cardíaco fetal de las pulsaciones arteriales de la madre (Neilson, 2008).

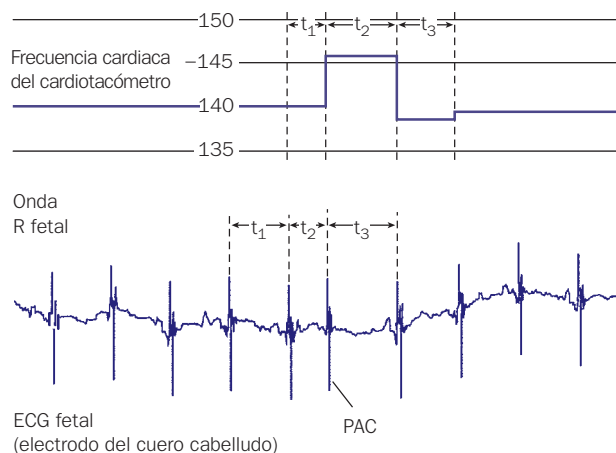


FIGURA 24-2 Representación esquemática de las señales electrocardiográficas fetales utilizadas para calcular la frecuencia cardíaca latido a latido continua con los electrodos del cuero cabelludo. Los intervalos (t_1 , t_2 , t_3) en milisegundos entre sucesivas ondas R fetales se utilizan por un cardiotacómetro para calcular la frecuencia cardíaca fetal instantánea. ECG = electrocardiograma; PAC = contracción auricular prematura.

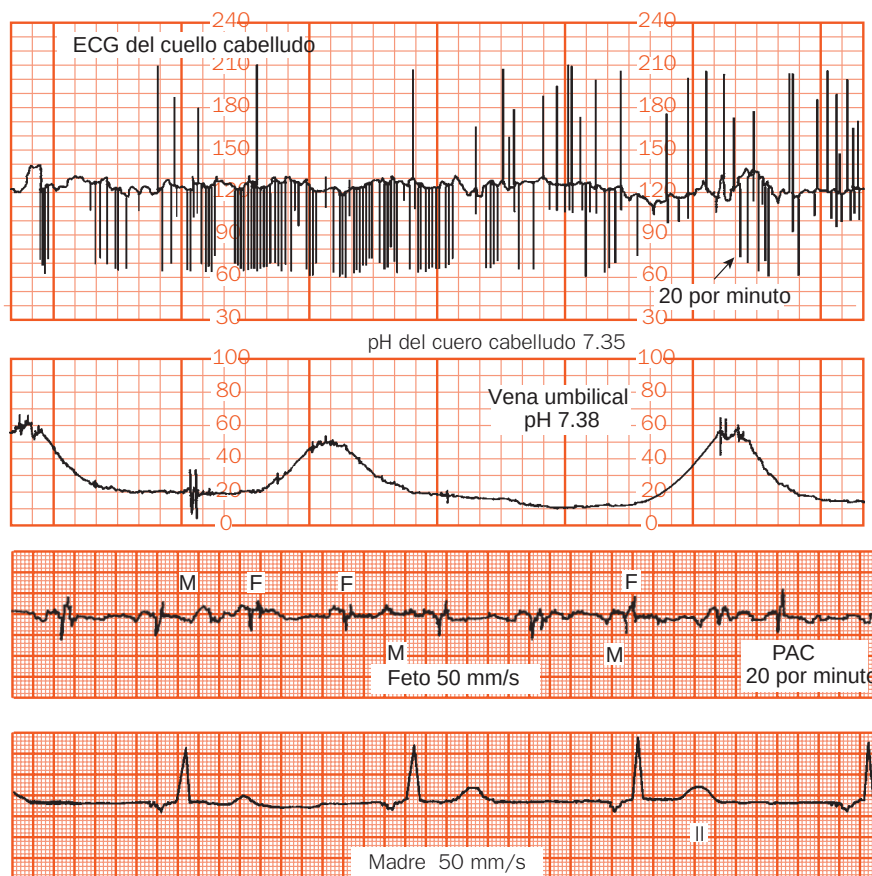


FIGURA 24-3 El trazado superior muestra el seguimiento del monitor fetal estándar de la frecuencia cardíaca utilizando un electrodo de cuero cabelludo fetal. La aceleración de la frecuencia fetal en el seguimiento del monitor se debe a contracciones auriculares prematuras. El segundo panel muestra las contracciones que la acompañan. Los dos trazados inferiores representan complejos eléctricos detectados a partir de los electrodos fetales de la pared torácica y del cuero cabelludo. ECG = electrocardiograma; F = feto; M = madre; PAC = contracción auricular prematura fetal.

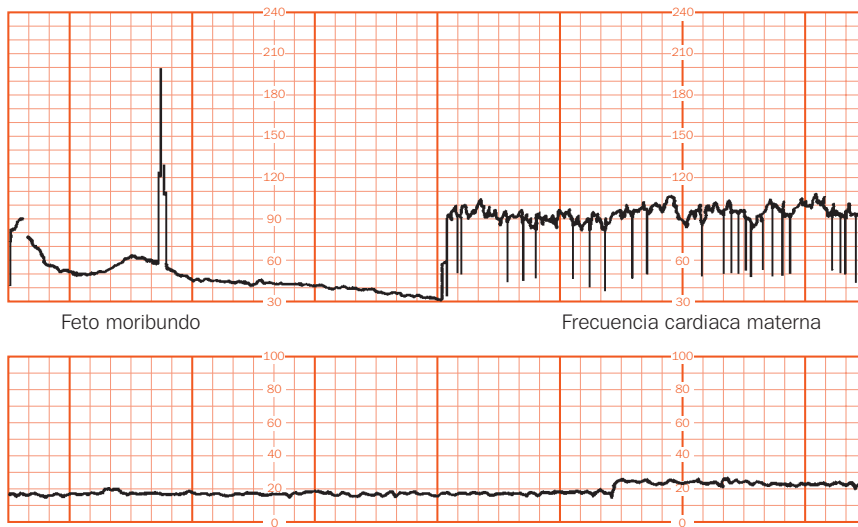


FIGURA 24-4 Desprendimiento de la placenta. En el panel superior, el electrodo del cuero cabelludo fetal detectó primero la frecuencia cardiaca del feto moribundo. Después de la muerte fetal, el complejo del electrocardiograma materno se detecta y registra. El segundo panel muestra la ausencia de contracciones uterinas.

Las señales de ultrasonido Doppler se editan de manera electrónica antes de que los datos de frecuencia cardiaca fetal se impriman en papel de monitor. Las señales de ultrasonido reflejadas de las válvulas cardiacas del feto en movimiento se analizan a través de un microprocesador que compara las señales entrantes con la señal previa más reciente. Este proceso, llamado *autocorrelación*, se basa en la premisa de que la frecuencia cardiaca fetal tiene regularidad, mientras que el “ruido” es aleatorio y sin regularidad. El microprocesador debe considerar electrónicamente aceptables varios movimientos del corazón del feto antes de que se imprima la frecuencia cardiaca fetal. Tal edición electrónica ha mejorado en gran medida la calidad de seguimiento de la frecuencia cardiaca fetal registrada externamente. Otras características de los monitores fetales actuales incluyen la capacidad de monitorizar fetos gemelos, controlar la frecuencia cardiaca materna simultánea, visualizar el ECG fetal y registrar valores de oximetría de pulso materna. Muchos monitores fetales son capaces de interactuar con los sistemas de almacenamiento de archivos, lo que evita mantener los trazados de papel reales.

Los avances tecnológicos actuales permiten la monitorización de la frecuencia cardiaca fetal desde una ubicación remota y centralizada. En teoría, se esperaba que la capacidad de monitorear a varios pacientes de manera simultánea mejorara los resultados neonatales. Dicho esto, sólo se informó un estudio sobre la monitorización fetal centralizada. Anderson y colegas (2011) midieron la capacidad de 12 individuos para detectar señales críticas en los trazados de la frecuencia cardiaca fetal en uno, dos o cuatro monitores. Los resultados mostraron que la precisión de detección disminuyó a medida que aumentaba el número de pantallas.

■ Patrones de frecuencia cardiaca fetal

La interpretación de los patrones de frecuencia cardiaca fetal puede ser problemática sin definiciones y nomenclatura. Como ejemplo, Blackwell y colegas (2011) pidieron a tres especialistas en medicina materno-fetal que interpretaran de forma independiente 154 trazos de frecuencia cardiaca fetal. El acuerdo interobservador fue pobre para los trazados más extremos y moderado para los patrones menos intensos.

El Taller de planificación de investigación del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD, *National Institute*

of Child Health and Human Development) (1997) reunió a investigadores con experiencia en el campo para proponer definiciones estandarizadas e inequívocas para la interpretación de los patrones de la frecuencia cardiaca fetal durante el parto. Este taller volvió a convocarse en 2008. Las definiciones propuestas como resultado de este segundo taller se utilizan en este capítulo y han sido adoptadas por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos ([*American College of Obstetricians and Gynecologists*] 2017a) (**cuadro 24-1**). Es importante destacar que la interpretación de los datos de la frecuencia cardiaca fetal electrónica se basa en el patrón visual de la frecuencia cardiaca, como se describe en el papel cuadrículado gráfico. Por tanto, la elección de escala vertical y horizontal afecta en gran medida la aparición de la frecuencia cardiaca fetal. Los factores de escala recomendados por el taller del NICHD son 30 latidos por minuto (latidos/min o lpm) por centímetro vertical (rango, 30 a 240 lpm) y velocidad de papel del registrador de gráficos de 3 cm/min. La variación de la frecuencia cardiaca fetal se muestra falsamente a la velocidad de

papel más lenta de 1 cm/min, en comparación con la línea inicial más suave registrada a 3 cm/min. Por tanto, el reconocimiento de patrones puede distorsionarse de manera considerable dependiendo de los factores de escala utilizados.

■ Actividad cardiaca fetal basal

Se refiere a las características modales que prevalecen aparte de las aceleraciones o desaceleraciones periódicas asociadas con las contracciones uterinas. Las características descriptivas de la actividad cardiaca fetal inicial incluyen *frecuencia*, *variabilidad latido a latido*, *arritmia fetal* y patrones distintos, como las frecuencias cardiacas fetales *sinusoidales* o *saltantes*.

Tasa

Con el aumento de la maduración fetal, la frecuencia cardiaca disminuye. Esto continúa posnatalmente, por lo que la tasa promedio es de 85 lpm por edad a los 8 años (Tintinalli, 2016). Pillai y James (1990) informaron que la frecuencia cardiaca fetal inicial disminuyó un promedio de 24 latidos por minuto entre las 16 semanas de gestación y el término, o casi 1 lpm por semana. Se cree que esta disminución gradual normal de la frecuencia cardiaca fetal corresponde a la maduración del control cardiaco parasimpático (vagal) (Renou, 1969).

La frecuencia cardiaca fetal basal es la frecuencia media aproximada redondeada a incrementos de 5 lpm durante un segmento de seguimiento de 10 minutos. En cualquier ventana de 10 minutos, la duración mínima de referencia interpretable debe ser de al menos 2 minutos. Si la frecuencia cardiaca fetal inicial es inferior a 110 lpm, se denomina *bradicardia*. Si la frecuencia inicial es mayor a 160 lpm, se llama *taquicardia*. La frecuencia cardiaca fetal promedio se considera el resultado del equilibrio tónico entre las influencias del *acelerador* y el *desacelerador* en las células del marcapasos. En este concepto, el sistema simpático es la influencia del acelerador, y el sistema parasimpático es el factor desacelerador mediado por la disminución de la frecuencia cardiaca vagal (Dawes, 1985). La frecuencia cardiaca también está bajo el control de quimiorreceptores arteriales, de manera que tanto la hipoxia como la hipercapnia pueden modular la frecuencia cardiaca. La hipoxia más grave y prolongada, con el aumento del nivel de lac-

CUADRO 24-1 Definiciones de monitorización electrónica fetal

Patrón	Definición
Inicial	- La FHR media redondeada a incrementos de 5 lpm durante un segmento de 10 minutos, sin incluir: —Cambios periódicos o episódicos. —Periodos de variabilidad marcada de FHR. —Regímenes de líneas basales que difieren en más de 25 lpm. - La línea basal debe ser por un mínimo de 2 minutos en cualquier segmento de 10 minutos o la línea basal para ese periodo es indeterminada. En este caso, uno puede referirse a la ventana previa de 10 minutos para la determinación de la línea basal. - Línea basal de FHR normal: 110-160 lpm. - Taquicardia: las líneas basales de la FHR son mayores a 160 lpm. - Bradicardia: la línea basal de la FHR es menor a 110 lpm.
Variabilidad de la línea basal	- Fluctuaciones en la línea basal de la FHR que son irregulares en amplitud y frecuencia. - Variabilidad se cuantifica de manera visual como la amplitud del punto máximo a la fase baja en latidos por minuto. —Ausente: rango de amplitud indetectable. —Mínimo: rango de amplitud detectable, pero 5 lpm o menos. —Moderado (normal): rango de amplitud 6-25 lpm. —Marcado: rango de amplitud mayor a 25 lpm.
Aceleración	- Un aumento abrupto visualmente aparente (inicio a punto máximo en menos de 30 segundos) en la FHR. - A las 32 semanas de gestación, y más allá, una aceleración tiene un punto máximo de 15 lpm o más arriba de la línea basal, con una duración de 15 segundos o más, pero menos de 2 minutos desde el inicio al regreso. - Antes de las 32 semanas, una aceleración tiene un punto máximo de 10 lpm, o más, por encima de la línea basal, con una duración de 10 segundos o más, pero menos de 2 minutos desde el inicio al regreso. - La aceleración prolongada dura 2 minutos, o más, pero menos de 10 minutos de duración. - Si una aceleración dura 10 minutos, o más, es un cambio de línea basal.
Desaceleración temprana	- Visualmente aparente, por lo general disminución simétrica gradual y el retorno de la FHR asociada con una contracción uterina. - Una disminución gradual de la FHR se define desde el inicio hasta el nadir de FHR de 30 segundos o más. - La disminución de la FHR se calcula desde el inicio hasta el nadir de la desaceleración. - El nadir de la desaceleración ocurre al mismo tiempo que el punto máximo de la contracción. - En la mayoría de los casos, el inicio, el nadir y la recuperación de la desaceleración coinciden con el inicio, el punto máximo y el final de la contracción, respectivamente.
Desaceleración tardía	- Visualmente aparente por lo general, disminución simétrica gradual y retorno de la FHR asociada a una contracción uterina. - Una disminución gradual de la FHR se define desde el comienzo hasta el nadir de FHR de 30 segundos o más. - La disminución en FHR se calcula desde el inicio hasta el nadir de la desaceleración. - La desaceleración se retrasa en el tiempo, con el nadir de desaceleración que ocurre después del punto máximo de la contracción. - En la mayoría de los casos, el inicio, el nadir y la recuperación de la desaceleración ocurre después del inicio, el punto máximo y el final de la contracción, respectivamente.
Desaceleración variable	- Disminución abrupta de FHR visualmente aparente. - Una disminución brusca de la FHR se define desde el inicio de la desaceleración hasta el comienzo del nadir de FHR de menos de 30 segundos. - La disminución en FHR se calcula desde el inicio hasta el nadir de la desaceleración. - La disminución en FHR es 15 latidos por minuto o más, dura 15 segundos o más, y menos de 2 minutos de duración. - Cuando las desaceleraciones variables son asociadas con la contracción uterina, su inicio, profundidad y duración suelen variar con contracciones uterinas sucesivas.
Desaceleración prolongada	- Disminución visualmente aparente de la FHR debajo de la línea basal. - Disminución de la FHR desde la línea basal que es 15 latidos por minuto o más, y menos de 2 minutos de duración. - Si una desaceleración dura 10 minutos o más, es un cambio de línea basal.
Patrón sinusoidal	Visualmente evidente, suave, sinusoidal patrón ondulatorio de línea de onda en la línea basal de la FHR con una frecuencia de ciclo de 3-5 por minuto que persiste durante 20 minutos o más.

FHR = frecuencia cardíaca fetal.

Datos de Macones, 2008.

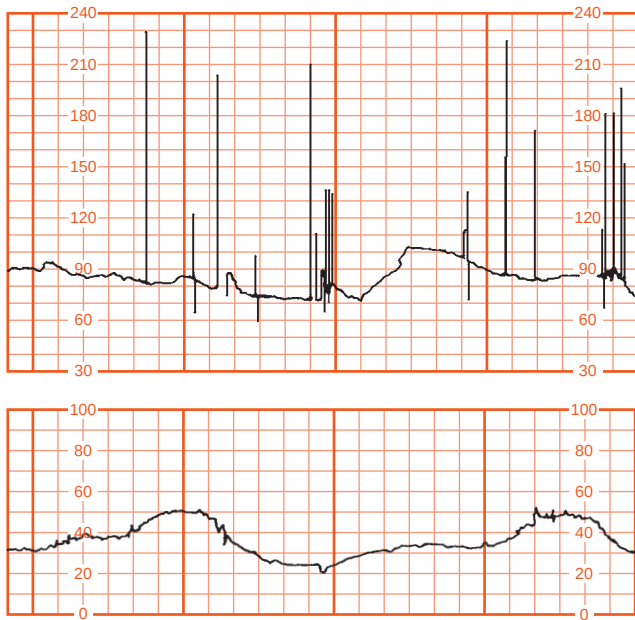


FIGURA 24-5 Bradicardia fetal medida con un electrodo de cuero cabelludo (panel superior) en un embarazo complicado por desprendimiento placentario y posterior muerte fetal. Concurrentes contracciones uterinas se muestran en el panel inferior.

tato en sangre y la acidemia metabólica intensa, induce una caída prolongada en la frecuencia cardíaca (Thakor, 2009).

Bradicardia. Por lo general, en el tercer trimestre la frecuencia cardíaca fetal inicial media normal se ha aceptado para que oscile entre 120 y 160 latidos por minuto. Pero, pragmáticamente, una frecuencia entre 100 y 119 lpm, en ausencia de otros cambios, no se considera que represente un compromiso fetal. Tales frecuencias cardíacas iniciales bajas, pero potencialmente normales, también se han atribuido a la compresión de la cabeza desde el occipucio posterior o posiciones transversales, en particular durante la segunda etapa del trabajo de parto (Young, 1976). Dichas bradicardias leves se observaron en 2% de los embarazos monitoreados y tuvieron un promedio de casi 50 minutos de duración. Freeman y colaboradores (2003) concluyeron que la bradicardia dentro del rango de 80 a 120 lpm y con buena variabilidad es tranquilizadora. La interpretación de las tasas de menos de 80 lpm es problemática, y tales tasas por lo general se consideran no tranquilizadoras.

Algunas causas de la bradicardia fetal incluyen bloqueo cardíaco congénito y compromiso fetal grave (Jaeggi, 2008; Larma, 2007). La **figura 24-5** muestra la bradicardia en un feto que murió por abrupción placentaria. La hipotermia materna bajo anestesia general para la reparación de un aneurisma cerebral o durante el *bypass* cardiopulmonar materno para la cirugía a corazón abierto también puede causar bradicardia fetal. También se ha informado sobre bradicardia fetal sostenida en casos de pielonefritis grave e hipotermia materna (Hankins, 1997). Los fetos involucrados aparentemente no se ven perjudicados por varias horas de dicha bradicardia.

Taquicardia. La taquicardia fetal se define como una frecuencia cardíaca inicial mayor a 160 lpm. La explicación más común para la taquicardia fetal es la fiebre materna debida a corioamnionitis, aunque la fiebre de cualquier fuente puede producirla. En algunos casos, la taquicardia fetal puede preceder a la fiebre materna manifiesta (Gilstrap, 1987). La taquicardia fetal causada por la infección materna, por lo general no se asocia con compromiso fetal a menos que haya cambios periódicos en la frecuencia cardíaca o sepsis fetal.

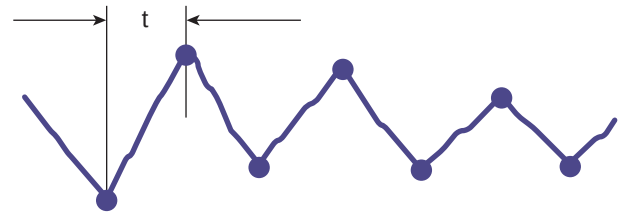


FIGURA 24-6 Representación esquemática de la variabilidad de latido a latido a corto plazo, medida por un electrodo de cuero cabelludo fetal. t = intervalo entre sucesivas ondas R fetales. (Adaptado con autorización de Klavan M, Laver AT, Boscola MA: Clinical concepts of fetal heart rate monitoring. Waltham, Hewlett-Packard, 1977.)

Otras causas de taquicardia fetal incluyen compromiso fetal, arritmias cardíacas y administración materna de fármacos inhibidores parasimpáticos (atropina) o simpaticomiméticos (terbutalina). El alivio inmediato del evento comprometededor, como la corrección de la hipotensión materna causada por la analgesia epidural, puede dar como resultado la recuperación fetal. La característica clave para distinguir el compromiso fetal en asociación con la taquicardia parece ser la desaceleración concomitante de la frecuencia cardíaca.

Línea basal errante. Esta tasa de referencia es inestable y “fluctúa” entre 120 y 160 lpm (Freeman, 2003). Este hallazgo raro sugiere un feto neurológicamente anormal y puede ocurrir como un evento preterminal. Por el contrario, los cambios en la línea basal normal son comunes en el trabajo de parto y no predicen la morbilidad (Yang, 2017).

Variabilidad de latido a latido

La variabilidad de la línea basal es un índice importante de la función cardiovascular y parece estar regulada, en gran medida, por el sistema nervioso autónomo (Kozuma, 1997). Es decir, un “empujón y tirón” simpático y parasimpático mediado a través del nódulo sinoauricular produce una oscilación momento a momento o latido a latido de la frecuencia cardíaca inicial. Tal cambio en la frecuencia cardíaca se define como la variabilidad inicial. La variabilidad puede analizarse más a corto y largo plazos, aunque estos términos han caído en desuso. La *variabilidad a corto plazo* refleja el cambio instantáneo en la frecuencia cardíaca fetal de un latido (u onda R) al siguiente. Esta variabilidad es una medida del intervalo entre las sístoles cardíacas (**figura 24-6**). La variabilidad a corto plazo se puede determinar de manera confiable; por lo normal está presente sólo cuando los ciclos electrocardíacos se miden de manera directa con un electrodo de cuero cabelludo. La variabilidad a largo plazo se usa para describir los cambios oscilatorios durante un minuto y dar como resultado la ondulación de la línea basal (**figura 24-7**). La frecuencia normal de tales ondas es de tres a cinco ciclos por minuto (Freeman, 2003).

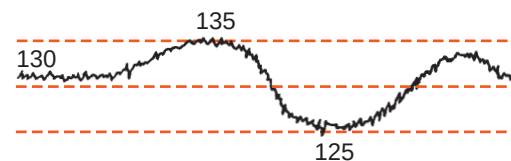


FIGURA 24-7 Representación esquemática de la variabilidad latido a latido a largo plazo de la frecuencia cardíaca fetal que varía entre 125 y 135 lpm. (Adaptado con autorización de Klavan M, Laver AT, Boscola MA: Clinical concepts of fetal heart rate monitoring. Waltham, Hewlett-Packard, 1977.)

Debe reconocerse que el análisis cuantitativo preciso de la variabilidad tanto a corto como a largo plazos presenta varios problemas frustrantes debido a factores técnicos y de escala (Parer, 1985). Por tanto, la mayoría de la interpretación clínica se basa en el análisis visual con juicio subjetivo de la suavidad o de la superficie plana de la línea basal. Según Freeman y colaboradores (2003), no existe evidencia que sugiera que la distinción entre la variabilidad a corto y largo plazo tenga relevancia clínica. De manera similar, el taller del NICHD (1997) no recomendó diferenciar la variabilidad a corto y largo plazos porque en la práctica se determinan de manera visual como una unidad. El panel del taller definió la variabilidad de la línea basal como aquellas fluctuaciones de referencia de dos ciclos por minuto o más. Recomendaron los criterios que se muestran en la [figura 24-8](#) para la cuantificación de la variabilidad. Se admitió que la variabilidad normal de latido a latido era de 6 a 25 lpm.

Mayor variabilidad. Varios procesos fisiológicos y patológicos pueden afectar la variabilidad de latido a latido. Una mayor variabilidad acompaña la respiración fetal y los movimientos corporales (Dawes, 1981; Van Geijn, 1980). Pillai y James (1990) informaron una mayor variabilidad de la línea basal con el avance de la gestación. Hasta las 30 semanas, las características iniciales fueron similares durante el reposo y la actividad fetal. Después de 30 semanas, la inactividad fetal se asoció con una disminución de la variabilidad inicial, pero la actividad fetal la potenciaba. Por último, la frecuencia cardíaca fetal inicial se vuelve más fisiológicamente fija (menos variable) a medida que aumenta la tasa. Este fenómeno presumiblemente refleja menos equivocaciones fisiológicas cardiovasculares a medida que los intervalos latido a latido se acortan con una frecuencia cardíaca más alta.

Disminución de la variabilidad. Una causa común de la disminución de la variabilidad del latido a latido es la administración de analgésicos durante el parto (capítulo 25, p. 487). Varios fármacos depresores del sistema nervioso central pueden causar una variabilidad transitoria de latido a latido disminuida. Se incluyen narcóticos, barbitúricos, fenotiazinas, tranquilizantes y anestesia general. Los corticosteroides también disminuyen la variabilidad (Knaven, 2017). Como un ejemplo específico, la variabilidad disminuye de forma regular en 5 a 10 minutos después de la administración de meperidina intravenosa, y los efectos pueden durar hasta 60 minutos o más (Hill, 2003; Petrie, 1993). El butorfanol administrado por vía intravenosa tiene efectos similares (Schucker, 1996), y la administración crónica de buprenorfina suprime la frecuencia cardíaca y el movimiento fetal (Jansson, 2017).

El *sulfato de magnesio*, ampliamente utilizado en Estados Unidos para la tocólisis o el tratamiento de grávidas hipertensas, se asocia con una disminución de la variabilidad de latido a latido. En un estudio de casi 250 gestaciones a término, la administración de sulfato de magnesio condujo a una menor variabilidad, pero sin evidencia de efectos neonatales adversos (Duffy, 2012). Otros han hecho eco de estos hallazgos (Hallak, 1999; Lin, 1988). Con la tocólisis de sulfato de magnesio del trabajo de parto prematuro, la variabilidad también disminuyó en la mayoría de los estudios revisados (Nensi, 2014; Verdurmen, 2017).

De mayor preocupación, la disminución de la variabilidad latido a latido puede ser un signo ominoso que indica un feto gravemente comprometido. Paul y colaboradores (1975) informaron que la pérdida de variabilidad en combinación con desaceleraciones se asociaba con la *acidemia fetal*. La disminución de la variabilidad se definió como una excursión de la línea basal ≤ 5 lpm (véase [figura 24-8](#)). La *acidemia materna* grave también puede disminuir la variabilidad latido a latido fetal, por ejemplo, en una madre con cetoacidosis diabética.

Según Dawes (1985), la acidemia metabólica que causa la depresión del tallo encefálico fetal o del corazón mismo crea la pérdida de variabilidad. Por tanto, la disminución de la variabilidad de latido a latido, cuando refleja compromiso fetal, probablemente manifiesta acidemia en lugar de hipoxia. De hecho, se ha informado que grados leves de hipoxemia fetal *aumentan* la variabilidad, al menos en su inicio (Murotsuki, 1997).

La *reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca inicial es el signo más confiable de compromiso fetal*. Smith y colaboradores (1988) realizaron un análisis computarizado de la variabilidad latido a latido en fetos de crecimiento restringido antes del parto. La variabilidad disminuida (≤ 4.2 lpm) mantenida durante 1 hora fue diagnóstica de desarrollar acidemia y muerte fetal inminente. En contraste, Samueloff y colaboradores (1994) evaluaron la variabilidad en 2 200 partos consecutivos y concluyeron que la variabilidad por sí misma no podría usarse como el único indicador de bienestar fetal. También advirtieron que la buena variabilidad no debe interpretarse como necesariamente tranquilizadora. Blackwell y colaboradores (2011) encontraron que incluso los expertos a menudo no estaban de acuerdo en cuanto a si la variabilidad era ausente o mínima (≤ 5 lpm).

En resumen, la variabilidad latido a latido se ve afectada por la fisiología fetal, y su significado difiere según el contexto clínico. Es poco probable que la disminución de la variabilidad, en ausencia de desaceleraciones, refleje la hipoxia fetal (Davidson, 1992). Una variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal plana, y persistentemente plana, dentro del rango normal de la frecuencia inicial y sin desaceleraciones, puede reflejar un daño fetal previo que ha resultado en daño neurológico (Freeman, 2003).

Arritmias cardíacas

Cuando se sospecha por primera vez de arritmias cardíacas fetales mediante monitoreo electrónico, los hallazgos pueden incluir bradicardia inicial, taquicardia o, más comúnmente en experiencia de los autores, *aceleración inicial brusca* ([figura 24-9](#)). Una arritmia sólo se puede documentar, prácticamente hablando, cuando se usan electrodos de cuero cabelludo. Algunos monitores fetales se pueden adaptar para enviar las señales del electrodo del cuero cabelludo a una grabadora de ECG. Debido a que sólo se obtiene una derivación, el análisis y la interpretación del ritmo y las perturbaciones de frecuencia son muy limitados.

Southall y asociados (1980) estudiaron la frecuencia cardíaca fetal y las alteraciones del ritmo en 934 embarazos normales entre 30 y 40 semanas. Las arritmias, episodios de bradicardia <100 lpm o taquicardia >180 lpm se encontraron en 3%. La mayoría de las arritmias supraventriculares tiene poca importancia durante el trabajo de parto, a menos que coexista una insuficiencia cardíaca fetal, como lo demuestra la hidropesía. Muchas arritmias supraventriculares desaparecen en el periodo neonatal inmediato, aunque algunas se asocian con defectos cardíacos estructurales (Api, 2008). La bradicardia inicial intermitente se debe con frecuencia al bloqueo cardíaco congénito. Los defectos de conducción, la mayoría de las veces bloqueo auriculoventricular (AV, *atrioventricular*) completo, por lo general se encuentran en asociación con enfermedades del tejido conjuntivo materno (capítulo 59, p. 1142). La evaluación preparto del feto con una arritmia identificada y las posibles opciones de tratamiento se analizan en el capítulo 16 (p. 315).

La mayoría de las arritmias fetales sin hidropesía fetal comórbida son inconsecuentes durante el trabajo de parto, pero pueden obstaculizar la interpretación de los trazados de la frecuencia cardíaca fetal. La evaluación ecográfica de la anatomía fetal y de la ecocardiografía puede ser útil. En general, en ausencia de hidropesía fetal, el resultado neonatal no mejora de manera medible mediante la intervención del embarazo. En el Parkland Hospital,

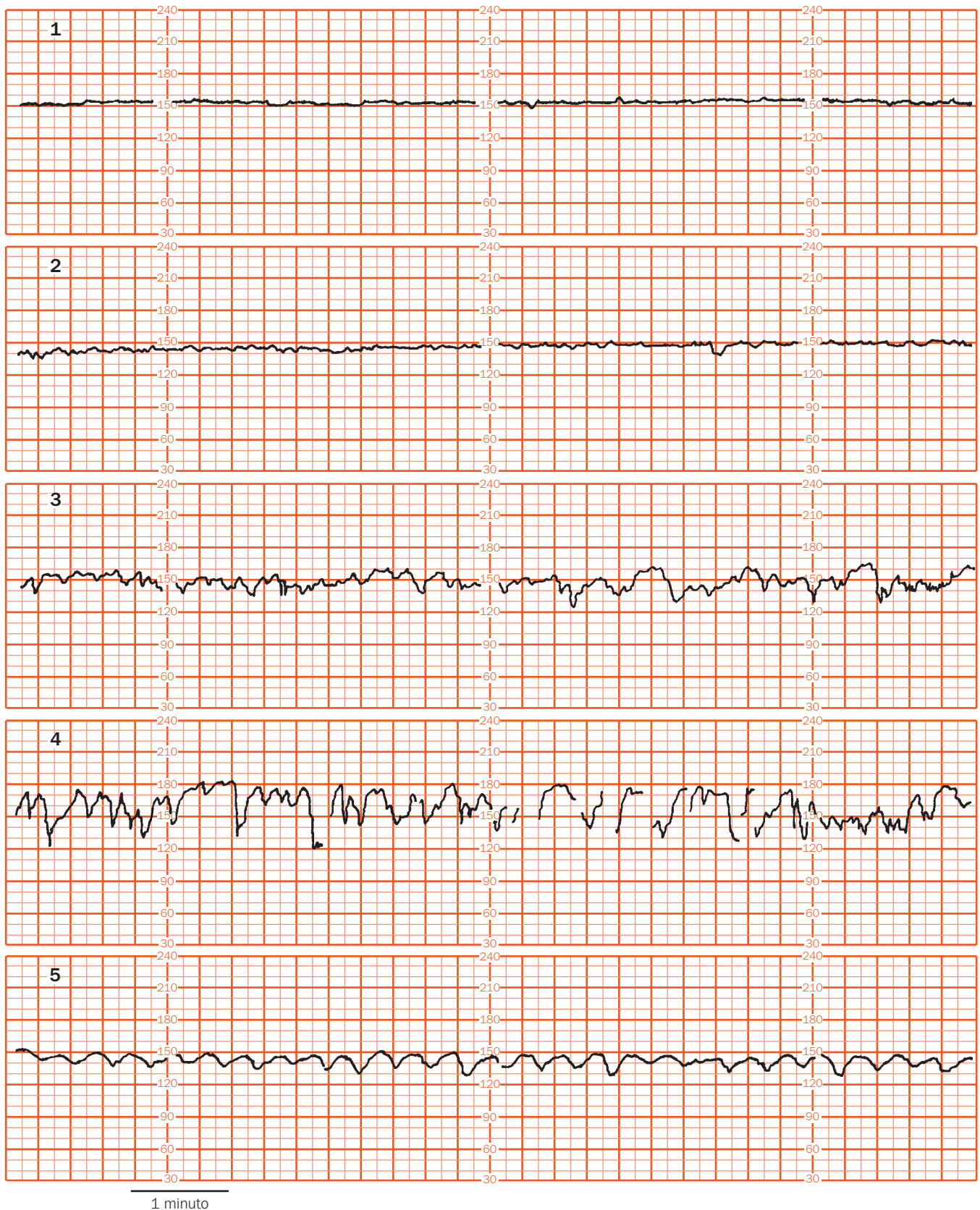


FIGURA 24-8 Grados de variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal inicial, los cuales se muestran en los siguientes cinco paneles. **1.** Variabilidad ausente, indetectable. **2.** Variabilidad mínima, ≤ 5 lpm. **3.** Variabilidad moderada (normal), 6 a 25 lpm. **4.** Variabilidad marcada, >25 lpm. **5.** Patrón sinusoidal. Esto difiere de la variabilidad en que tiene un patrón suave y senoidal de fluctuación regular y se excluye en la definición de variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal. (Adaptado con permiso del Taller de planificación de la investigación del National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop, 1997.)

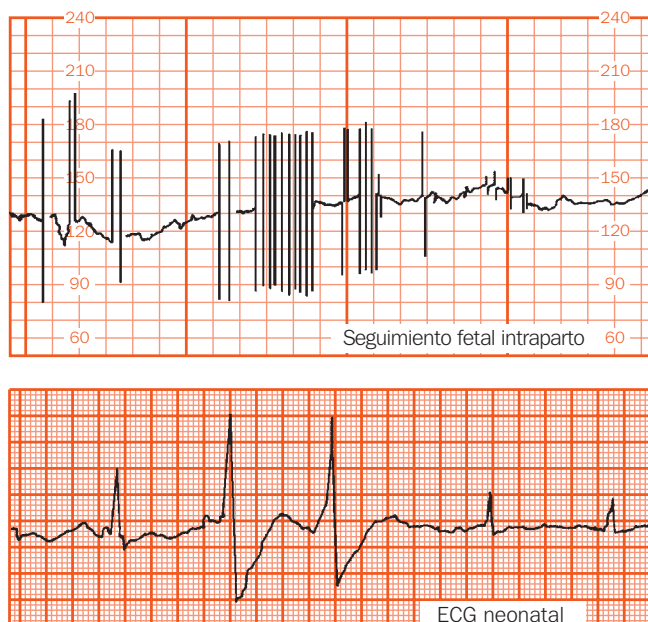


FIGURA 24-9 La monitorización fetal interna a término demostró un aumento abrupto ocasional de la frecuencia cardíaca fetal latido a latido debido a extrasístoles erráticas, que se muestran en el correspondiente electrocardiograma fetal. El recién nacido normal nació de manera espontánea y tenía un ritmo cardíaco normal en la sala de recién nacidos.

las arritmias cardíacas fetales intraparto, en especial las asociadas con líquido amniótico transparente, por lo general se manejan de forma conservadora.

Frecuencia cardíaca sinusoidal

Un patrón sinusoidal verdadero, como el que se muestra en el panel 5 de la figura 24-8, se puede observar con hemorragia intracraneal fetal, con asfixia fetal grave y con anemia fetal grave. El último puede deberse a aloinmunización anti-D, hemorragia fetomaternal, síndrome de transfusión gemelo a gemelo, infección por parvovirus fetal o *vasa previa* con sangrado. Se ha informado de patrones sinusoidales insignificantes después de la administración de meperidina, morfina, alfaprodina y butorfanol (Angel, 1984; Egly, 1991; Epstein, 1982). En la **figura 24-10** se muestra un patrón sinusoidal visto con la administración de meperidina materna. Una característica importante de este patrón, cuando se debe a narcóticos, es la frecuencia sinusoidal de 6 ciclos por minuto. También se ha descrito un patrón sinusoidal con corioamnionitis, sufrimiento fetal y oclusión del cordón umbilical (Murphy, 1991). Young (1980a) y Johnson (1981) con sus compañeros de trabajo llegaron a la conclusión de que los patrones del corazón fetal sinusoidal durante el parto no estaban generalmente asociados con el compromiso fetal. Por tanto, la administración es dictada por el entorno clínico. Modanlou y Freeman (1982), basados en su amplia revisión, propusieron la adopción de una definición estricta:

1. Frecuencia cardíaca inicial estable de 120 a 160 lpm con oscilaciones regulares.
2. Amplitud de 5 a 15 lpm (raramente mayor).
3. Frecuencia de variabilidad a largo plazo de 2 a 5 ciclos por minuto.
4. Variabilidad a corto plazo fija o plana.
5. Oscilación de la forma de onda sinusoidal por encima o por debajo de una línea basal.
6. Ausencia de aceleraciones.

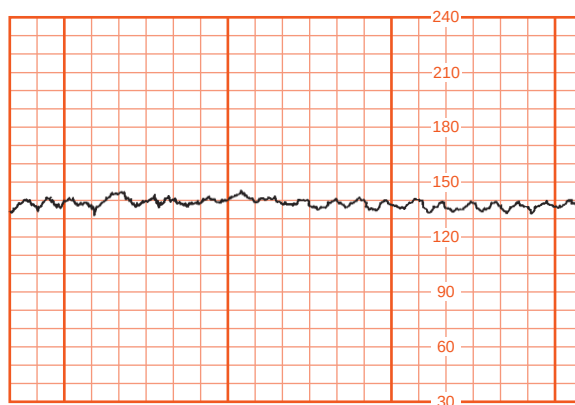


FIGURA 24-10 Patrón de ritmo cardíaco fetal sinusoidal asociado con la administración de meperidina intravenosa materna. Las ondas sinusoidales se producen a una velocidad de 6 ciclos por minuto.

Aunque estos criterios se seleccionaron para definir un patrón sinusoidal que probablemente sea ominoso, ellos observaron que el patrón asociado con la alfaprodina es indistinguible. Otros investigadores han propuesto una clasificación de patrones de frecuencia cardíaca sinusoidal en amplitud leve de 5 a 15 lpm, intermedia de 16 a 24 lpm, y mayor ≥ 25 lpm para cuantificar el riesgo fetal (Murphy, 1991; Neesham, 1993).

Algunos han definido la variación de línea basal senoidal intraparto con periodos de aceleración como *pseudosinusoidal*. Murphy y colegas (1991) informaron que se observaron patrones pseudosinusoidales en 15% de los trabajos monitoreados. Los patrones pseudosinusoidales leves se asociaron con el uso de meperidina y analgesia epidural. Los patrones pseudosinusoidales intermedios se relacionaron con la succión fetal o con los episodios transitorios de hipoxia fetal causados por la compresión del cordón umbilical. Egly y colaboradores (1991) informaron que 4% de los fetos demostró patrones sinusoidales transitoriamente durante el trabajo de parto normal. Estos autores observaron patrones que persisten hasta 90 minutos en algunos casos.

La fisiopatología de los patrones sinusoidales no está clara, en parte debido a varias definiciones. Parece haber un acuerdo general en que las ondulaciones de línea de onda sinusoidales *ante parto* auguran una anemia fetal grave. Sin embargo, pocos fetos aloinmunizados anti-D desarrollan este patrón (Nicolaidis, 1989). Se ha informado que el patrón sinusoidal se desarrolla o desaparece después de una transfusión fetal (Del Valle, 1992; Lowe, 1984). Ikeda y asociados (1999) propusieron que el patrón está relacionado con las ondas de presión arterial, que reflejan oscilaciones en el mecanismo de retroalimentación barorreceptor-quimiorreceptores.

■ Cambios periódicos en la frecuencia cardíaca fetal

Éstos se refieren a las desviaciones de la línea basal que están relacionadas de forma temporal con las contracciones uterinas. La aceleración se refiere a un aumento en la frecuencia cardíaca fetal por encima del valor inicial, y la *desaceleración* es una caída por debajo de la tasa de referencia. La nomenclatura más comúnmente utilizada en Estados Unidos se basa en el *momento* de la desaceleración en relación con las contracciones, por tanto, *temprano*, *tarde* o *variable*. La forma de onda de estas desaceleraciones también es significativa para el reconocimiento de patrones. En las desaceleraciones tempranas y tardías, la pendiente del cambio en la frecuencia cardíaca fetal es gradual, lo que da como resultado una forma de onda curvilínea y uniforme o simétrica. Con desace-

leraciones variables, la pendiente del cambio en la frecuencia cardíaca fetal es abrupta y errática, dando a la forma de onda una apariencia dentada. El taller del NICHD (1997) propuso que las desaceleraciones se definan como *recurrentes* si acompañaron $\geq 50\%$ de las contracciones en cualquier periodo de 20 minutos.

Otro sistema que ahora se utiliza con menos frecuencia para describir las desaceleraciones se basa en los eventos fisiopatológicos que se consideran más susceptibles de subyacer el patrón. En este sistema, las desaceleraciones tempranas se denominan *compresión de la cabeza*, las desaceleraciones tardías se denominan *insuficiencia uteroplacentaria* y las desaceleraciones variables son *patrones de compresión del cordón*.

Aceleraciones

Éstas son aumentos abruptos de la frecuencia cardíaca por encima de la línea basal de la frecuencia cardíaca fetal y se definen por un aumento de inicio al punto máximo en 30 segundos (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017a). A las 32 semanas de gestación, y más, una aceleración tiene un punto máximo ≥ 15 lpm por encima del valor inicial. Su duración es ≥ 15 segundos, pero < 2 minutos desde el comienzo hasta el retorno de referencia (consulte el cuadro 24-1). Antes de las 32 semanas, un punto máximo ≥ 10 lpm durante 10 segundos a 2 minutos se considera normal. La aceleración prolongada se define como ≥ 2 minutos, pero < 10 minutos.

De acuerdo con Freeman y colaboradores (2003), las aceleraciones ocurren con mayor frecuencia antes del parto, en el parto prematuro y en asociación con desaceleraciones variables. Los mecanismos propuestos para las aceleraciones intraparto incluyen el movimiento fetal, la estimulación por contracciones uterinas, la oclusión del cordón umbilical, la estimulación fetal durante el examen pélvico, el muestreo de sangre del cuero cabelludo y la estimulación acústica. Las aceleraciones son comunes durante el parto. Éstas casi siempre son tranquilizadoras y confirman que el feto no es acídico en ese momento.

Al igual que con la variabilidad latido a latido, las aceleraciones representan mecanismos de control cardiovascular neurohormonal intactos vinculados a los estados conductuales fetales. Krebs y colegas (1982) analizaron el seguimiento de la frecuencia cardíaca electrónica en cerca de 2 000 fetos y encontraron aceleraciones esporádicas durante el trabajo de parto en 99.8%. Las aceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal durante los primeros o últimos 30 minutos durante el trabajo de parto, o ambos, fueron una señal favorable para el bienestar fetal. La ausencia de tales aceleraciones durante el trabajo de parto, sin embargo, no es necesariamente un signo desfavorable a menos que sea una coincidencia con otros cambios no tranquilizadores. La posibilidad de acidemia en el feto que no responde a la estimulación en presencia de un patrón que de otro modo no sería saludable se aproxima al 50% (Clark, 1984; Smith, 1986).

Desaceleración temprana

Esta respuesta fisiológica muestra una disminución gradual de la frecuencia cardíaca fetal y luego regresa a la línea basal asociada con una contracción (figura 24-11). Freeman y colaboradores (2003) definieron las desaceleraciones tempranas, como las que por lo general se observan en el trabajo de parto entre la dilatación cervical de 4 y 7 cm. En su definición, el grado de desaceleración es generalmente proporcional a la fuerza de contracción y rara vez cae por debajo de 100 a 110 lpm o de 20 a 30 lpm por debajo del valor inicial. Tales desaceleraciones son comunes durante el trabajo de parto activo y no se asocian con taquicardia, pérdida de variabilidad u otros cambios en la frecuencia cardíaca fetal. Es importante destacar que las desaceleraciones tempranas no se asocian con hipoxia fetal, acidemia o puntajes bajos de Apgar.

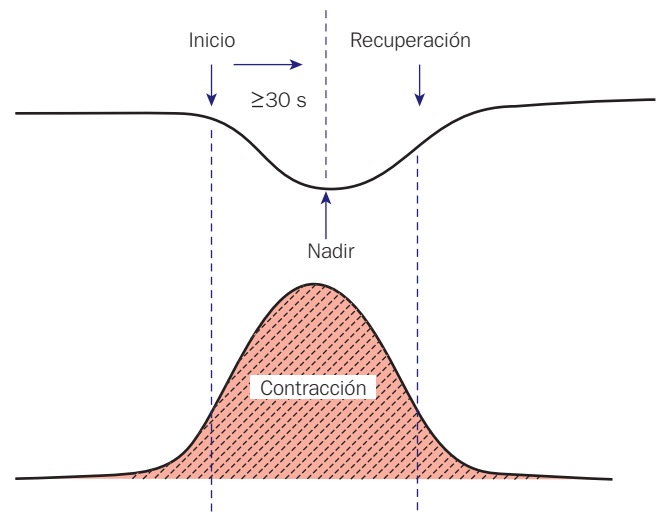


FIGURA 24-11 Características de la desaceleración de la frecuencia cardíaca fetal temprana. Las características incluyen una disminución gradual en la frecuencia cardíaca, con inicio y recuperación coincidentes con el inicio y la recuperación de la contracción. El nadir de la desaceleración es de 30 segundos o más después del inicio de la desaceleración.

La compresión de la cabeza probablemente causa la activación del nervio vagal como resultado de la estimulación dural, y esto media la desaceleración de la frecuencia cardíaca (Paul, 1964). Ball y Parer (1992) concluyeron que la compresión de la cabeza fetal es una causa probable no sólo de la desaceleración mostrada en la figura 24-11, sino también de las que se muestran en la figura 24-12,

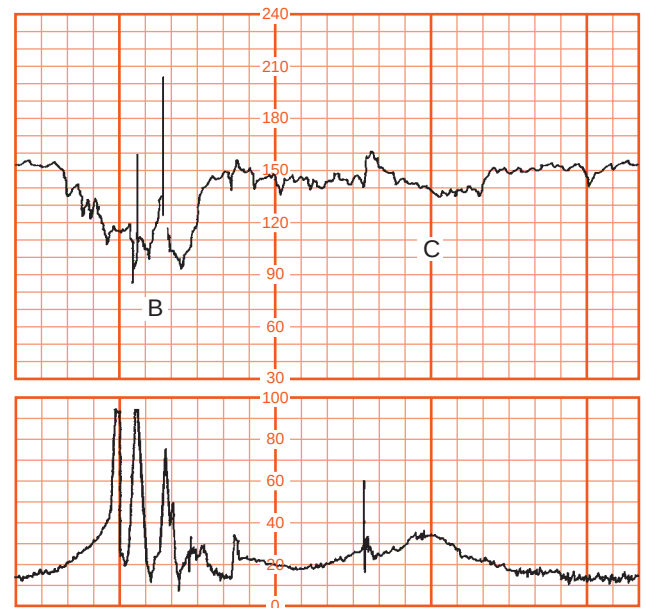


FIGURA 24-12 Dos patrones diferentes de frecuencia cardíaca fetal durante la segunda etapa del trabajo de parto que probablemente se deben a la compresión de la cabeza (panel superior). Los esfuerzos de empuje materno (panel inferior) corresponden a los puntos máximos con contracciones uterinas. La desaceleración de la frecuencia cardíaca fetal (C) es consistente con el patrón de compresión de la cabeza que se muestra en la figura 24-11. La desaceleración (B), sin embargo, tiene una apariencia "variable" debido a su configuración pixelada y puede representar alternativamente la oclusión del cordón.

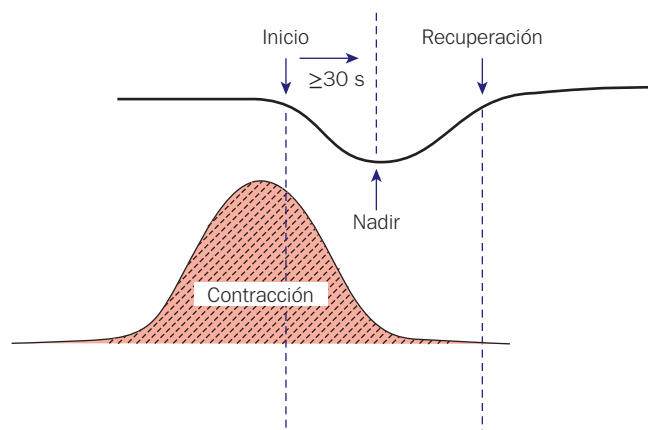


FIGURA 24-13 Características de la desaceleración de la frecuencia cardíaca fetal tardía. Las características incluyen la disminución gradual de la frecuencia cardíaca con el nadir de contracción y la recuperación que ocurre después del final de la contracción. El nadir de la desaceleración ocurre 30 segundos o más después del inicio de la desaceleración.

que típicamente ocurren durante la segunda etapa del trabajo de parto.

De hecho, observaron que la compresión de la cabeza es la causa probable de muchas desaceleraciones variables clásicamente atribuidas a la compresión del cordón.

Desaceleración tardía

La respuesta de la frecuencia cardíaca fetal a las contracciones uterinas puede reflejar la perfusión uterina o la función placentaria. Una desaceleración tardía es una disminución suave, gradual y simétrica en la frecuencia cardíaca fetal que comienza en o después del punto máximo de contracción y regresa a la línea basal sólo después de que la contracción ha terminado. Esta desaceleración alcanza su nadir dentro de los 30 segundos de su inicio. En la mayoría de los casos, el inicio, el nadir y la recuperación de la desaceleración ocurren después del comienzo, el punto máximo y el final de la contracción, respectivamente (figura 24-13). La magnitud de las desaceleraciones tardías rara vez es más de 30 a 40 lpm por debajo de la línea basal y, por lo general, no más de 10 a 20 lpm. Las desaceleraciones tardías generalmente no van acompañadas de aceleraciones. Myers y asociados (1973) estudiaron monos en los que comprometieron la perfusión uteroplacentaria al disminuir la presión arterial aórtica materna. El intervalo o retraso desde el comienzo de la contracción hasta el inicio de la desaceleración tardía estuvo relacionado de manera directa con la oxigenación fetal basal. Demostraron que la duración del retraso era predictiva de la PO_2 fetal, pero no del pH fetal. Cuanto menor sea la PO_2 fetal antes de las contracciones, menor será el retraso hasta el inicio de desaceleraciones tardías. Este retraso reflejó el tiempo necesario para que la PO_2 fetal cayera por debajo de un nivel crítico necesario para estimular los quimiorreceptores arteriales, lo que mediaba las desaceleraciones.

Murata y colaboradores (1982) también demostraron que una desaceleración tardía fue la primera consecuencia de la frecuencia cardíaca fetal de la hipoxia inducida por útero placentario. Durante el curso de la hipoxia progresiva que llevó a la muerte durante 2 a 13 días, los fetos de mono invariablemente exhibieron desaceleraciones tardías antes del desarrollo de la acidemia. La variabilidad de la frecuencia cardíaca basal desapareció a medida que se desarrollaba la acidemia.

En general, cualquier proceso que produzca hipotensión materna, actividad uterina excesiva o disfunción placentaria puede

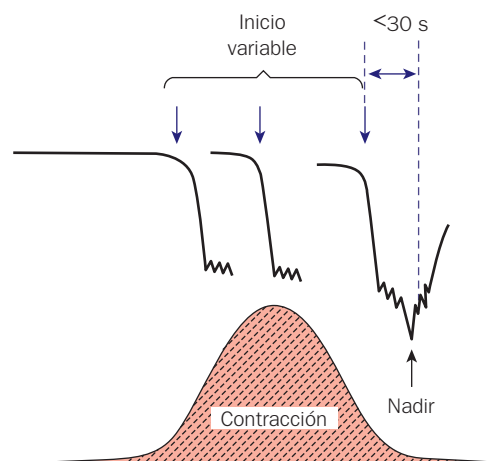


FIGURA 24-14 Características de las desaceleraciones variables de la frecuencia cardíaca fetal. Las características incluyen una disminución abrupta en la frecuencia cardíaca, y el inicio que comúnmente varía con contracciones sucesivas. La desaceleración mide ≥ 15 lpm durante ≥ 15 segundos y tiene una fase de inicio a nadir < 30 segundos. La duración total es < 2 minutos.

inducir desaceleraciones tardías. Las dos fuentes más comunes son la hipotensión de la analgesia epidural y la hiperactividad uterina de estimulación con oxitocina. Las enfermedades maternas como la hipertensión, la diabetes y los trastornos vasculares del colágeno pueden causar disfunción placentaria crónica. La abrupción placentaria puede producir desaceleraciones tardías agudas.

Desaceleración variable

Los patrones de desaceleración más frecuentes encontrados durante el trabajo de parto son desaceleraciones variables atribuidas a la oclusión del cordón umbilical. En un estudio de más de 7 000 trazados de monitor, se identificaron desaceleraciones variables en 40% cuando el trabajo de parto había progresado a una dilatación de 5 cm y en 83% al final de la primera etapa del trabajo de parto (Melchior, 1985). Una desaceleración variable se define como una caída abrupta de la frecuencia cardíaca fetal que comienza con el inicio de la contracción y alcanza un nadir en menos de 30 segundos. La disminución debe durar entre 15 segundos y 2 minutos y debe ser ≥ 15 lpm en amplitud. El inicio de la desaceleración típicamente varía con contracciones sucesivas (figura 24-14).

Hon (1959) probó los efectos de la compresión del cordón umbilical sobre la frecuencia cardíaca fetal (figura 24-15). En animales de experimentación, la oclusión completa del cordón umbilical produce una desaceleración abrupta pixelada de la frecuencia cardíaca fetal (figura 24-16). Concomitantemente, la presión aórtica fetal aumenta. Itskovitz y colegas (1983) observaron que las desaceleraciones variables en corderos fetales ocurrían sólo después de que el flujo sanguíneo umbilical se redujera en al menos 50%.

En la figura 24-17 se muestran dos tipos de desaceleraciones variables. La desaceleración indicada por "A" es muy similar a la observada con la oclusión completa del cordón umbilical en animales de experimentación (véase figura 24-16). La desaceleración "B", sin embargo, tiene una configuración diferente debido a los "hombros" de aceleración antes y después del componente de desaceleración. Lee y colaboradores (1975) propusieron que esta forma de desaceleración variable fue causada por diferentes grados de oclusión parcial del cordón. En este esquema fisiológico, la oclusión de sólo la vena reduce el retorno sanguíneo fetal, lo que

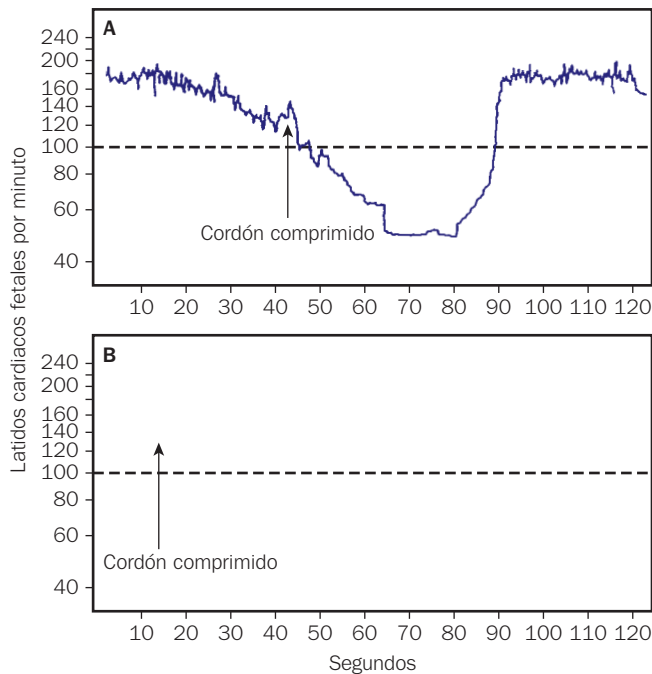


FIGURA 24-15 A. Los efectos de la compresión del cordón de 25 segundos en comparación con los de 40 segundos en el panel (B). (Redibujado con permiso de Hon EH: The fetal heart rate patterns preceding death in utero, *Am J Obstet Gynecol.* 1959 Jul;78(1):47-56.)

desencadena una aceleración mediada por barorreceptor. Con el aumento de la presión intrauterina y la consiguiente oclusión completa del cordón umbilical, se desarrolla hipertensión sistémica fetal debido a la obstrucción del flujo de la arteria umbilical. Esto estimula una desaceleración mediada por barorreceptores. Presumiblemente, el hombro posterior de la aceleración representa los mismos eventos que ocurren al revés (figura 24-18).

Ball y Parer (1992) concluyeron que las desaceleraciones variables están mediadas de manera vagal y que la respuesta vagal puede deberse a la actividad quimiorreceptora o barorreceptora, o ambas. La oclusión parcial o completa del cordón produce un aumento en la poscarga (barorreceptor) y una disminución en el contenido de oxígeno en la arteria fetal (quimiorreceptor). Ambos dan lugar a actividad vagal que conduce a la desaceleración. En los monos fetales, los reflejos barorreceptores parecen operar durante los primeros 15 a 20 segundos de oclusión del cordón umbilical, seguido de una disminución en la PO_2 a casi 30 segundos, que luego sirve como un estímulo quimiorreceptor (Mueller-Heubach, 1982).

Por tanto, las desaceleraciones variables representan los reflejos de la frecuencia cardíaca fetal que reflejan los cambios en la presión arterial debido a la interrupción del flujo umbilical o cambios en la oxigenación. Es probable que la mayoría de los fetos haya experimentado periodos breves pero recurrentes de hipoxia debido a la compresión del cordón umbilical durante la gestación. La frecuencia e inevitabilidad de las oclusiones del cordón umbilical han proporcionado indudablemente al feto estos mecanismos fisiológicos como medio de afrontamiento. El gran dilema para el obstetra en el manejo de las desaceleraciones variables de la frecuencia cardíaca fetal es determinante cuando las desaceleraciones variables son patológicas. Según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a), las desaceleraciones variables recurrentes con una variabilidad latido a latido de mínima a moderada son *indeterminadas*, mientras que aquellas con variabilidad ausente son *anormales*.

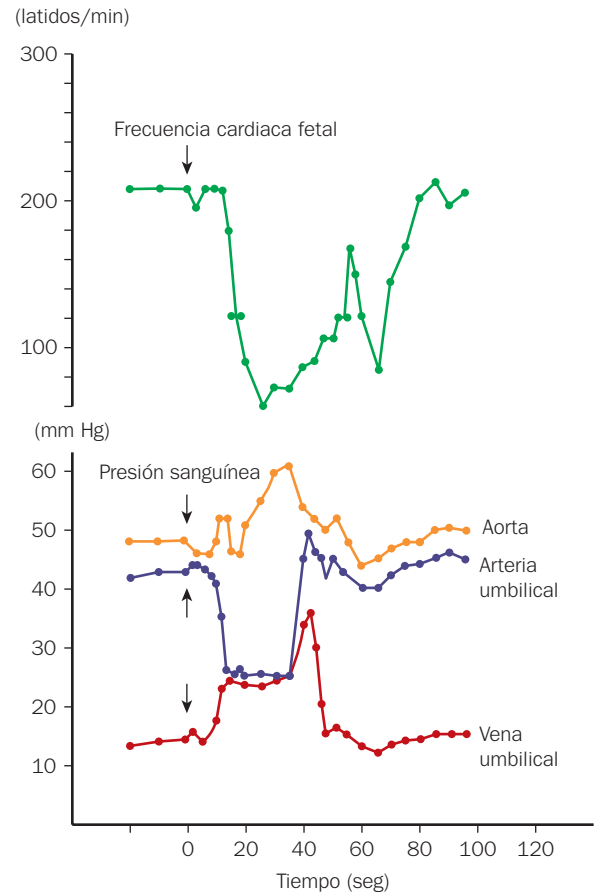


FIGURA 24-16 La oclusión total del cordón umbilical (flecha) en el feto de las ovejas va acompañada de un aumento en la presión arterial aórtica fetal. Los cambios en la presión sanguínea en los vasos umbilicales también se muestran. (Redactado con permiso de Künzle W: Fetal heart rate alterations in partial and total cord occlusion. En Künzle W (ed): *Fetal Heart Rate Monitoring: Clinical Practice and Pathophysiology*. Berlín, Springer, 1985.)

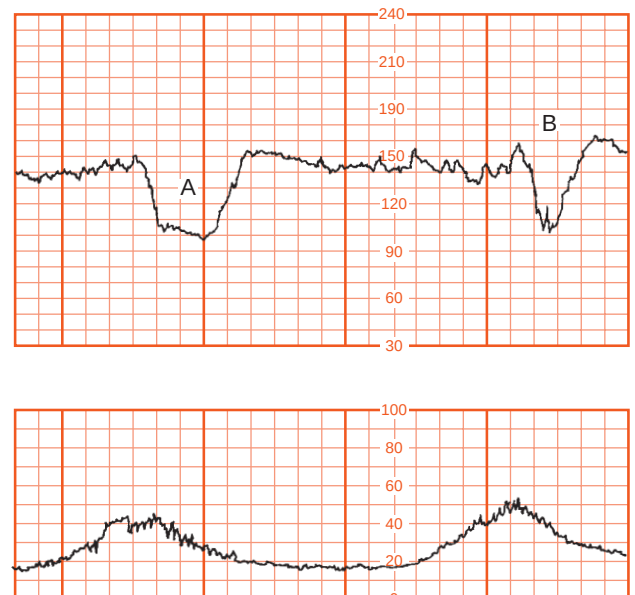


FIGURA 24-17 Desaceleraciones de frecuencia cardíaca fetal variable (variables). La desaceleración (B) exhibe "hombros" de aceleración en comparación con la desaceleración (A).

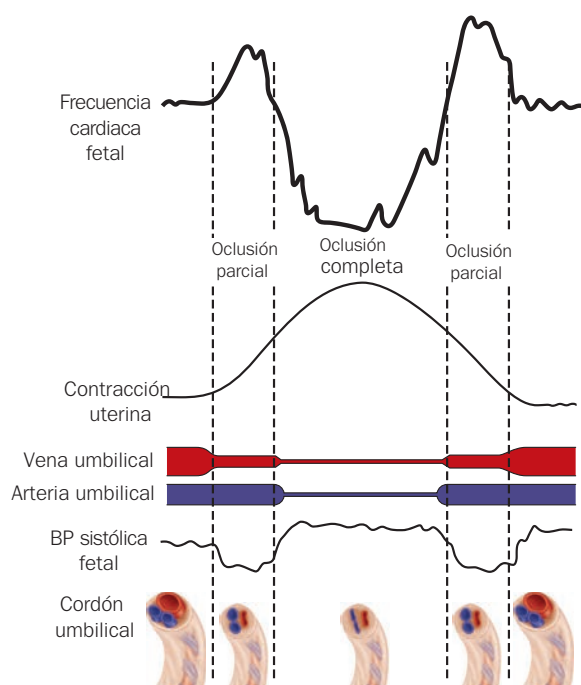


FIGURA 24-18 Representación esquemática de los efectos de la frecuencia cardíaca fetal con la oclusión parcial y completa del cordón umbilical. Las presiones uterinas generadas al principio de una contracción causan compresión del cordón predominantemente de la vena umbilical de paredes delgadas. La disminución resultante en el gasto cardíaco fetal conduce a un aumento compensatorio inicial en la frecuencia cardíaca fetal. A medida que la compresión del cordón se intensifica, las arterias umbilicales también se comprimen. El aumento resultante en la presión arterial sistólica fetal conduce a una desaceleración del ritmo cardíaco fetal mediada por vagal. A medida que la contracción disminuye y la compresión se alivia primero en las arterias umbilicales, la presión arterial sistólica fetal elevada disminuye y la desaceleración se resuelve. Se observa un aumento final en la frecuencia cardíaca fetal como resultado de la oclusión persistente de la vena umbilical. Con la finalización de la contracción uterina y la compresión del cordón umbilical, la frecuencia cardíaca fetal regresa a la línea basal. BP = presión arterial. (Adaptado con permiso de Lee CV, DiLaretto PC, Lane JM: A study of fetal heart rate acceleration patterns, *Obstet Gynecol.* 1975 Feb;45(2):142-146.)

Otros patrones de frecuencia cardíaca fetal se han asociado con la compresión del cordón umbilical. La frecuencia cardíaca inicial saltadora (**figura 24-19**) se relacionó primero con complicaciones del cordón umbilical durante el parto (Hammacher, 1968). El patrón consiste en pareados de aceleración y desaceleración rápidamente recurrentes que causan oscilaciones relativamente grandes de la frecuencia cardíaca fetal inicial. También se observó una relación entre la oclusión del cordón y el patrón saltador en los embarazos postérmino (Leveno, 1984). En ausencia de otros hallazgos de la frecuencia cardíaca fetal, éstos no indican un compromiso fetal. La lambda es un patrón que implica una aceleración seguida de una desaceleración variable sin aceleración al final de la desaceleración. Casi siempre este patrón se observa al inicio del parto y no es ominoso (Freeman, 2003). Este patrón lambda puede ser el resultado de una leve compresión o estiramiento del cordón. El *overshoot* es una desaceleración variable seguida de aceleración. La importancia clínica de este patrón es controvertida (Westgate, 2001).

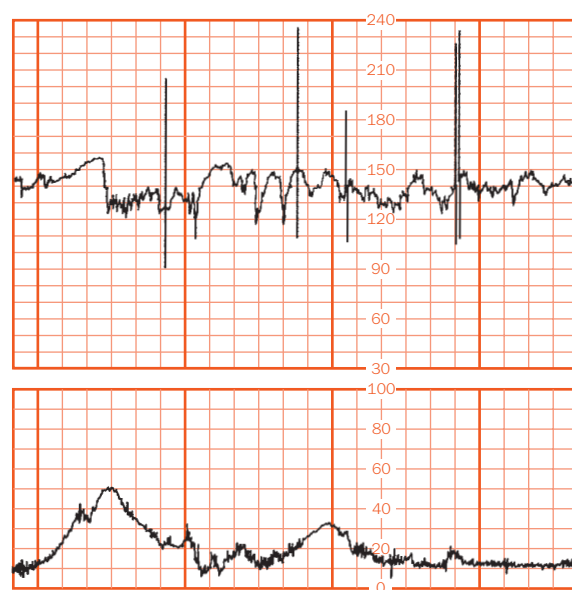


FIGURA 24-19 Frecuencia cardíaca fetal inicial saltadora que muestra coplas de aceleración rápidamente recurrentes combinadas con desaceleración.

Desaceleración prolongada

Este patrón, que se muestra en la **figura 24-20**, se define como una desaceleración aislada ≥ 15 lpm que dura ≥ 2 minutos, pero < 10 minutos desde el inicio al regreso a la línea basal. Las desaceleraciones prolongadas son difíciles de interpretar porque se observan en muchas situaciones clínicas diferentes. Algunas de las causas más frecuentes son el examen cervical, la hiperactividad uterina, el enredo del cordón y la hipotensión supina materna.

La analgesia epidural, espinal o paracervical puede inducir una desaceleración prolongada (Eberle, 1998). Hill y asociados (2003) observaron una desaceleración prolongada en 1% de las mujeres que recibieron analgesia epidural durante el trabajo de parto en el

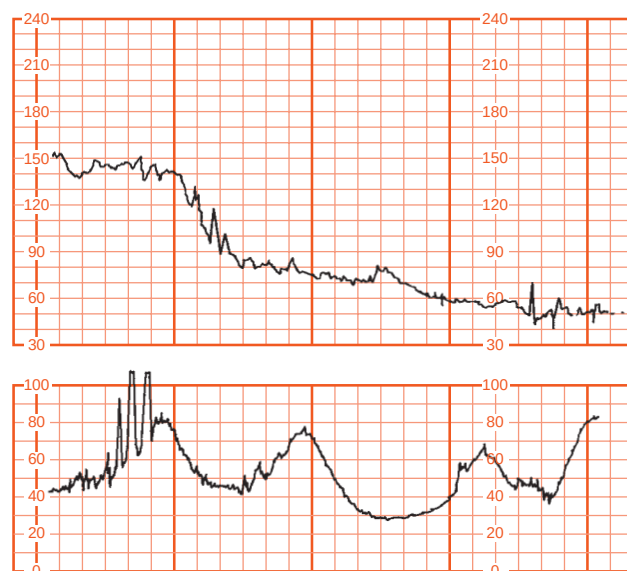


FIGURA 24-20 Desaceleración de la frecuencia cardíaca fetal prolongada debido a la hiperactividad uterina. Se muestran aproximadamente 3 minutos del trazado, pero la frecuencia cardíaca fetal volvió a la normalidad después de la resolución de la hipertonía uterina. El parto vaginal se produjo más tarde.

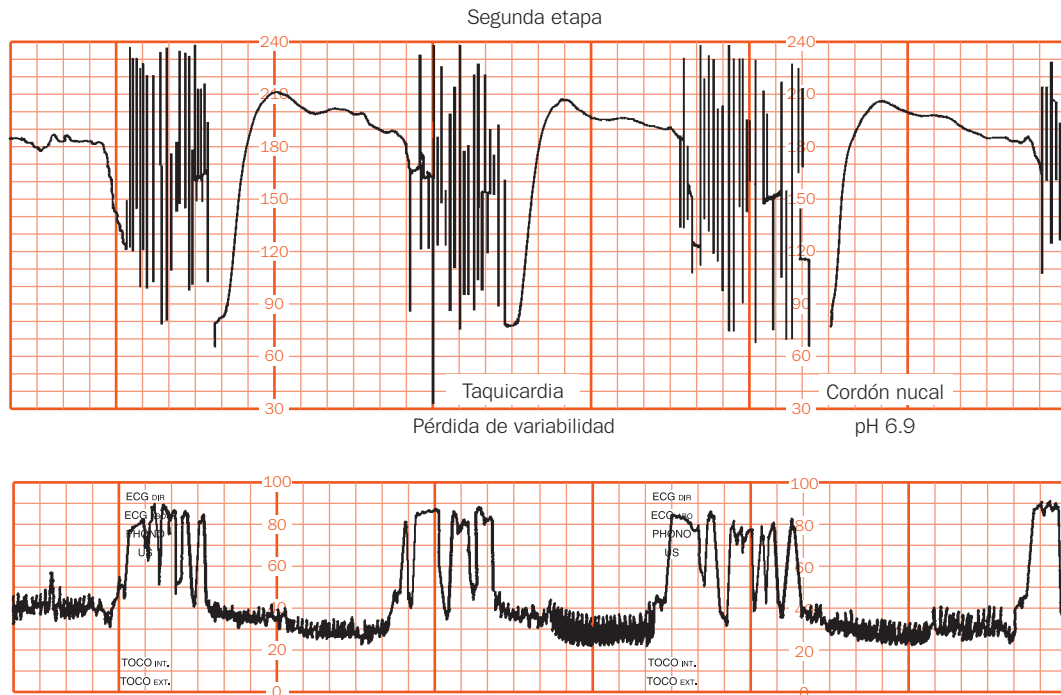


FIGURA 24-21 Desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal por compresión del cordón en la segunda etapa del trabajo de parto asociado con taquicardia y pérdida de variabilidad. El pH arterial del cordón umbilical fue 6.9.

Parkland Hospital. Otras causas de desaceleración prolongada incluyen hipoperfusión o hipoxia materna por cualquier causa, desprendimiento de la placenta, nudo del cordón umbilical o prolapso, convulsiones de la madre, incluyendo eclampsia y epilepsia, aplicación de un electrodo de cuero cabelludo fetal, parto inminente o maniobra materna de Valsalva. En un ejemplo, Ambia y colegas (2017) describieron desaceleraciones prolongadas que duraron de 2 a 10 minutos después de una crisis ecláptica.

La placenta es efectiva para reanimar al feto si el daño original no se repite de manera inmediata. En ocasiones, estas desaceleraciones prolongadas autolimitadas son seguidas por la pérdida de la variabilidad latido a latido, taquicardia basal e incluso un periodo de desaceleraciones tardías, que se resuelven a medida que el feto se recupera. Freeman y colegas (2003) enfatizan que el feto puede morir durante desaceleraciones prolongadas. Por tanto, el manejo de desaceleraciones prolongadas puede ser extremadamente tenue. El manejo de desaceleraciones prolongadas aisladas se basa en el juicio clínico a pie de cama, que a veces será inevitablemente imperfecto, dada la imprevisibilidad de estas desaceleraciones.

■ Patrones de frecuencia cardíaca fetal durante la segunda etapa de trabajo

Las desaceleraciones son prácticamente omnipresentes durante la segunda etapa del trabajo de parto. En un estudio, sólo el 1.4% de los más de 7 000 partos careció de desaceleraciones durante la segunda etapa del trabajo de parto (Melchior, 1985). Tanto las compresiones de la médula espinal como las de la cabeza fetal se han implicado como causas de desaceleraciones y bradicardia inicial en esta etapa. Se ha descrito una desaceleración profunda y prolongada de la frecuencia cardíaca fetal en los 10 minutos previos al parto vaginal (Boehm, 1975), y desaceleraciones prolongadas similares en la segunda etapa se asociaron con el nacimiento de un bebé muerto y la muerte neonatal (Herbert, 1981). Estas experiencias dan fe de la imprevisibilidad de la frecuencia cardíaca fetal durante la segunda etapa del trabajo de parto.

Spong y colaboradores (1998) analizaron las características de las desaceleraciones variables de la frecuencia cardíaca fetal de segunda etapa en 250 partos. Descubrieron que a medida que aumentaba el número total de desaceleraciones <70 lpm, la puntuación de Apgar a los 5 minutos disminuía. De otros patrones en la segunda etapa del trabajo de parto, Picquard *et al.* (1988) informaron que la pérdida de la variabilidad latido a latido y la frecuencia cardíaca fetal inicial <90 lpm predijeron la acidemia fetal. Krebs *et al.* (1981) también encontraron que la bradicardia basal persistente o progresiva o la taquicardia basal se asociaron con puntajes de Apgar más bajos. Gull y colegas (1996) observaron que la desaceleración abrupta de la frecuencia cardíaca fetal a <100 lpm asociada con la pérdida de la variabilidad de latido a latido durante 4 minutos o más era predictiva de acidemia fetal. Por tanto, la frecuencia cardíaca inicial anormal, ya sea bradicardia o taquicardia, ausencia de variabilidad latido a latido, o ambas, en presencia de desaceleraciones profundas en la segunda etapa se asocia con un mayor riesgo de compromiso fetal (figura 24-21).

■ Monitorización fetal de admisión en embarazos de bajo riesgo

Con este enfoque, las mujeres con embarazos de bajo riesgo son monitoreadas por un corto tiempo al ingreso para el trabajo de parto. En un estudio, se asignó aleatoriamente a 3 752 mujeres de bajo riesgo en trabajo de parto espontáneo al ingreso a auscultación del corazón fetal o a 20 minutos de control electrónico del feto (Mires, 2001). El uso del control fetal electrónico de admisión no mejoró el resultado neonatal. Además, su uso dio como resultado un mayor número de intervenciones, incluida la prestación operativa. Un estudio similar se hizo eco de estos resultados neonatales (Impey, 2003). Más de la mitad de las mujeres inscritas en estos estudios finalmente necesitaron un monitoreo continuo. Una revisión de Devane y colaboradores (2017) encontró que los programas de control fetal de admisión para embarazos de bajo riesgo se asocian con un mayor riesgo de parto por cesárea. Algo se relaciona con la cre-

ciente tasa de partos por cesárea programados en Estados Unidos; los médicos y los hospitales deben decidir si se requiere monitoreo fetal antes del procedimiento en mujeres de bajo riesgo.

■ Interpretación computarizada

Las interpretaciones del patrón de frecuencia cardíaca fetal son subjetivas. En consecuencia, el potencial de asistencia informática para mejorar la precisión de identificación de los patrones anormales parecía prometedor. El grupo de colaboración INFANT (2017) estudió si la adición de *software* de apoyo a la decisión basado en computadora para la interpretación de los patrones de frecuencia cardíaca fetal redujo el número de resultados neonatales pobres. En este ensayo, 23 515 mujeres se asignaron aleatoriamente a la interpretación asistida por computadora en comparación con 23 055 mujeres en un brazo de interpretación clínica convencional. Los resultados perinatales, como el nacimiento intrauterino de mortinatos, la muerte neonatal temprana y la encefalopatía neonatal, no mejoraron con la asistencia informática. Las tasas de parto por cesárea fueron similares en ambos grupos. Además, un seguimiento de 2 años de un subconjunto de los niños supervivientes no mostró diferencias en su desarrollo neurológico.

OTRAS TÉCNICAS DE EVALUACIÓN INTRAPARTO

■ Muestreo de sangre del cuero cabelludo fetal

De acuerdo con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a), las mediciones del pH en la sangre capilar del cuero cabelludo pueden ayudar a identificar al feto en graves problemas. Sin embargo, este grupo también enfatiza que ni los resultados normales ni anormales del pH del cuero cabelludo son predictivos del resultado neonatal. Notablemente, el procedimiento ahora se usa de manera poco común y no está disponible en la mayoría de los hospitales en Estados Unidos.

Con el muestreo, se inserta un endoscopio iluminado a través del cuello uterino dilatado después de la rotura de la membrana y se presiona firmemente contra el cuero cabelludo fetal (figura 24-22). La piel se limpia con un hisopo de algodón cubierto con un gel de

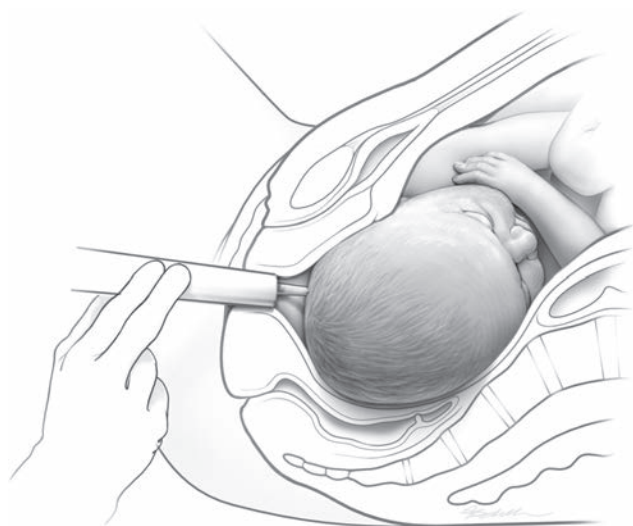


FIGURA 24-22 La técnica del muestreo del cuero cabelludo fetal utilizando un amnioscopio. El extremo del endoscopio se desplaza desde el vértice fetal aproximadamente 2 cm para mostrar la hoja desechable contra el cuero cabelludo fetal antes de la incisión.

silicona que permite que la sangre del feto se acumule como glóbulos discretos. Se realiza una incisión a través del cuero cabelludo fetal a una profundidad de 2 mm con una cuchilla especial con mango largo. A medida que se forma una gota de sangre en la superficie, se recoge de inmediato en un tubo capilar de vidrio heparinizado. El pH de la sangre se mide con prontitud.

El pH de la sangre del cuero cabelludo capilar fetal es por lo general más bajo que el de la sangre venosa umbilical y se acerca al de la sangre arterial umbilical. En un algoritmo, si el pH es ≥ 7.25 , se observa trabajo de parto, y si está entre 7.20 y 7.25, la medición del pH se repite dentro de los 30 minutos (Zalar, 1979). Si el pH es < 7.20 , se recoge de inmediato otra muestra de sangre del cuero cabelludo, y se lleva a la madre a un quirófano y se prepara para la cirugía. El parto se realiza puntualmente si se confirma el bajo pH. De lo contrario, se permite que el trabajo de parto continúe y las muestras de sangre del cuero cabelludo se repiten con periodicidad.

Los únicos beneficios informados para las pruebas de pH del cuero cabelludo son menos partos por cesárea para el sufrimiento fetal (Young, 1980b). Sin embargo, Goodwin y colaboradores (1994) mostraron una disminución en la tasa de muestreo del pH del cuero cabelludo de casi 1.8% a mediados de la década de 1980 a 0.03% en 1992. Esta disminución en la tasa de muestreo no se asoció con una mayor tasa de cesáreas por sufrimiento fetal. Concluyeron que el muestreo de pH en la sangre del cuero cabelludo no era necesario.

Kruger y colegas (1999) han defendido el uso de la concentración de lactato sanguíneo del cuero cabelludo fetal como complemento del pH. Wibergitzel y colaboradores (2008) asignaron aleatoriamente 1 496 fetos al análisis del pH sanguíneo del cuero cabelludo y 1 496 al análisis del lactato sanguíneo del cuero cabelludo. Encontraron que eran equivalentes en la predicción de la acidemia fetal. La ventaja de la medición de lactato fue que se necesitó una menor cantidad de sangre, lo que condujo a una menor tasa de falla de procedimiento en comparación con el muestreo de sangre del cuero cabelludo para el pH.

■ Estimulación del cuero cabelludo

Clark y colaboradores (1984) han sugerido que la estimulación del cuero cabelludo fetal es una alternativa al muestreo de sangre del mismo. Esta propuesta estuvo basada en la observación de que la aceleración de la frecuencia cardíaca en respuesta a pellizcar el cuero cabelludo fetal con una pinza Allis justo antes de obtener sangre estaba invariablemente asociada con un pH normal. Por el contrario, no provocar la aceleración no fue uniformemente predictivo de la acidemia fetal. Más tarde, Elimian y asociados (1997) informaron que de 58 casos en los que la frecuencia cardíaca del feto aceleró > 10 lpm después de 15 segundos de suave acariciado digital del cuero cabelludo, el 100% tenía un pH sanguíneo del cuero cabelludo > 7.20 . Sin una aceleración, sin embargo, sólo el 30% tenía un pH en la sangre del cuero cabelludo > 7.20 . Tras un estudio prospectivo de cohortes, Tahir Mahmood y colaboradores (2017) concluyeron que la estimulación fetal del cuero cabelludo era una alternativa confiable para la determinación del pH sanguíneo del cuero cabelludo.

■ Estimulación vibroacústica

La aceleración de la frecuencia cardíaca fetal en respuesta a la estimulación vibroacústica se ha recomendado como un sustituto para el muestreo de sangre en el cuero cabelludo fetal (Edersheim, 1987). La técnica usa una laringe artificial electrónica colocada casi a 1 cm o de manera directa sobre el abdomen materno (capítulo 17, p. 337). La respuesta a la estimulación vibroacústica se considera normal si una aceleración de la frecuencia cardíaca fetal de al me-

nos 15 lpm mínimo 15 segundos ocurre dentro de los 15 segundos posteriores a la estimulación y con movimientos fetales prolongados (Sherer, 1994).

Lin y colegas (2001) estudiaron de manera prospectiva la estimulación vibroacústica en 113 mujeres en trabajo de parto con desaceleraciones de frecuencia cardíaca moderada a intensa o tardías. Concluyeron que esta técnica es un predictor efectivo de acidosis fetal en el contexto de desaceleraciones variables. La predictibilidad para la acidosis fetal, sin embargo, es limitada en el contexto de las desaceleraciones tardías. Otros investigadores han informado que la estimulación vibroacústica en la segunda etapa del trabajo de parto no predijo el resultado neonatal, ni mejoró el manejo del parto (Anyagbunam, 1994).

Skupski y colaboradores (2002) realizaron un metaanálisis de informes sobre pruebas de estimulación fetal intraparto publicadas entre 1966 y 2000. Se analizaron cuatro tipos de estimulación fetal e incluyeron punción del cuero cabelludo fetal para pruebas de pH sanguíneo, pellizco del cuero cabelludo Allis, estimulación vibroacústica, y caricias digitales del cuero cabelludo fetal. Los resultados fueron similares para los cuatro métodos. Estos investigadores concluyeron que las pruebas de estimulación intraparto fueron útiles para excluir la acidemia fetal. Advirtieron, sin embargo, que estas pruebas son “menos que perfectas”.

■ Oximetría de pulso fetal

Usando una tecnología similar a la de la oximetría de pulso para adultos, esta instrumentación permite la evaluación de la saturación de oxihemoglobina fetal una vez que se rompen las membranas. Se inserta un sensor tipo almohadilla único a través del cuello uterino y se coloca contra la cara fetal. El dispositivo transcervical registra confiablemente la saturación de oxígeno fetal en 70 a 95% de las mujeres a lo largo de 50 a 88% de sus trabajos de parto (Yam, 2000). Al usar la oximetría de pulso fetal, el límite inferior para la saturación de oxígeno fetal normal por lo general se considera que es del 30% (Gorenberg, 2003; Stiller, 2002). Sin embargo, cuando se mide en sangre arterial umbilical, la saturación de oxígeno fetal normalmente varía mucho, como se muestra en la [figura 24-23](#). Bloom y colaboradores (1999) informaron que las satura-

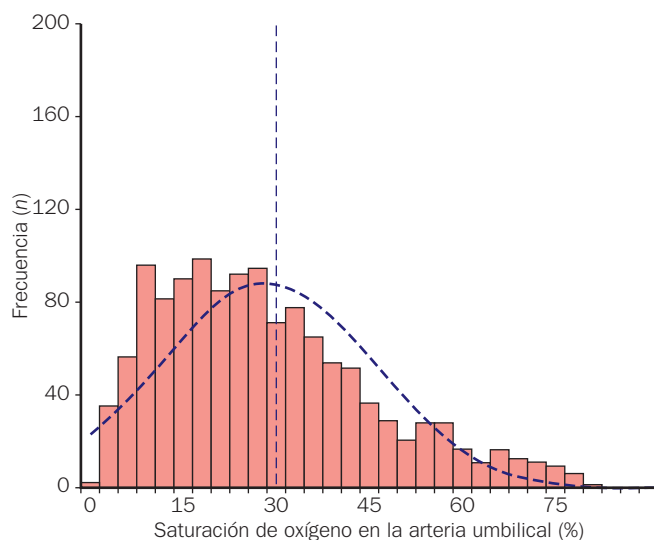


FIGURA 24-23 Distribución de frecuencia de los valores de saturación de oxígeno en la arteria umbilical en 1281 recién nacidos vigorosos. La línea punteada indica una distribución normal. (Redactado con permiso de Arikan GM, Scholz HS, Petru E, et al. Cord blood oxygen saturation in vigorous infants at birth: what is normal? *BJOG*. 2000 Aug;107(8):987-994.)

ciones breves y transitorias de oxígeno fetal <30% fueron frecuentes durante el trabajo de parto, ya que dichos valores se observaron en 53% de los fetos con resultados normales. Sin embargo, cuando persisten durante 2 minutos o más, los valores de saturación <30% se asociaron con un mayor riesgo de compromiso fetal potencial.

Garite y colegas (2000) asignaron aleatoriamente 1 010 mujeres con embarazos a término y en quienes se desarrollaron patrones predefinidos de frecuencia cardíaca fetal anormal. Las pacientes recibieron monitorización fetal convencional sola o monitorización fetal más oximetría de pulso fetal continua. El uso de oximetría de pulso fetal redujo de manera significativa la tasa de parto por cesárea para el estado fetal no tranquilizante de 10.2 a 4.5%. Alternativamente, la tasa de cesárea para la distocia aumentó de manera significativa del 9 al 19% cuando se utilizó oximetría de pulso. No se asociaron beneficios neonatales o efectos adversos con la oximetría de pulso fetal. Con base en estas observaciones, la Administración de Alimentos y Medicamentos aprobó la comercialización del Sistema de Monitoreo de Oxígeno Fetal Nellcor N-400.

Desde entonces, otros tres ensayos aleatorizados han comparado la oximetría de pulso fetal con la atención estándar. En los tres ensayos, los resultados neonatales fueron similares entre los dos brazos del estudio. East y colaboradores (2006) informaron que la adición de oximetría redujo significativamente las tasas de cesárea para un patrón de frecuencia cardíaca fetal no tranquilizante. Sin embargo, Bloom (2006) y Klauser (2005), cada uno con sus colaboradores, no encontraron diferencias en las tasas de parto por cesárea entre los dos grupos de estudio. Debido a estos hallazgos, en 2005, el fabricante suspendió la venta del sistema de oxímetro fetal en Estados Unidos.

■ Electrocardiografía fetal

A medida que la hipoxia fetal empeora, el ECG fetal cambia. En concreto, el feto maduro expuesto a la hipoxemia desarrolla un segmento ST elevado y un aumento progresivo de la altura de la onda T que puede expresarse como una relación T:QRS ([figura 24-24](#)). Se cree que el aumento de las proporciones T:QRS refleja la capacidad cardíaca fetal para adaptarse a la hipoxia y aparecer antes del daño neurológico. El empeoramiento adicional de la hipoxia conduce a una desviación del segmento ST progresivamente negativa que adquiere una forma bifásica ([figura 24-25](#)). Es razonable considerar que las anomalías del segmento ST pueden ocurrir tarde en el curso del compromiso fetal. De hecho, se ha formulado la hipótesis de que los cambios del segmento ST reflejan la hipoxia tisular del miocardio.

Debido a estos hallazgos, varios investigadores han evaluado el valor de analizar estos parámetros como un complemento de la monitorización fetal convencional. La técnica requiere una monitorización cardíaca interna del feto y un equipo especial para procesar el ECG fetal. En 2005, el fabricante, Neoventa Medical, recibió la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos para su programa de análisis ST llamado sistema STAN.

Varios estudios han evaluado los cambios del segmento ST con monitorización fetal. En un ensayo aleatorizado de 2 400 embarazos, los resultados neonatales no mejoraron en comparación con aquellos en los que se utilizó la monitorización fetal convencional sola (Westgate, 1993). Sin embargo, la tasa de parto por cesárea por sufrimiento fetal disminuyó en aquellos con análisis del segmento ST. Amer-Wählin y colaboradores (2001, 2007) encontraron que el análisis a la adición de segmento ST de la monitorización fetal convencional redujo significativamente las tasas de parto por cesárea por sufrimiento fetal y la acidemia metabólica reducida en la sangre de la arteria umbilical.

Posteriormente, Doria y colaboradores (2007) introdujeron STAN como una práctica clínica y no informaron cambios en la

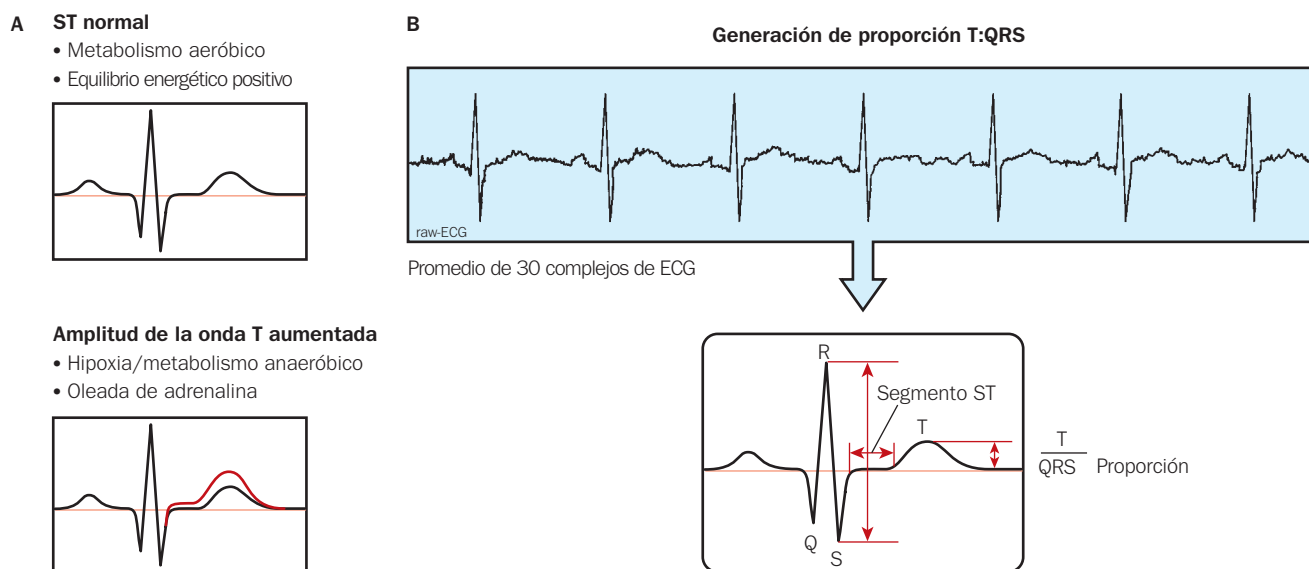


FIGURA 24-24 A. Cambios del segmento ST en condiciones normales e hipóxicas. **B.** Generación de proporción T:QRS. (Redibujado con permiso de Devoe L: análisis de ECG: ECG analysis: the next generation in electronic fetal monitoring? Contemporary Ob/Gyn, September 15, 2006.)

incidencia del parto operatorio o la encefalopatía neonatal. Y un metaanálisis de cinco ensayos aleatorios que incluyó a 15 352 pacientes encontró que el análisis del segmento ST no disminuyó las tasas de parto por cesárea o la acidemia metabólica fetal al nacer (Becker, 2012).

Por último, en un ensayo realizado por el NICHD, 5 532 mujeres fueron asignadas aleatoriamente a un brazo de análisis del segmento ST (el grupo abierto) y 5 576 al tratamiento intraparto estándar (el grupo enmascarado). El resultado primario fue un compuesto de uno o más de los siete eventos asociados con el compromiso fetal (Belfort, 2015). En el grupo abierto, la práctica clínica fue dirigida en cierto grado por pautas predeterminadas de análisis del segmento ST. Éstas estipularon que la intervención debe ser retenida, es decir, el manejo expectante adoptado durante al menos 60 minutos, a pesar de la presencia de una variabilidad mínima; desaceleraciones

variables que duran ≥ 60 segundos o caen a ≥ 60 lpm; desaceleraciones recurrentes tardías; o desaceleraciones prolongadas que duran > 2 minutos, siempre que no haya un evento ST. Estas pautas no pertenecían al grupo de manejo habitual estándar. Notablemente, en el grupo abierto, a 55 mujeres se les presentó el parto cuando las pautas de STAN indicaban que el trabajo de parto debería continuar. Esto compuso 20% del total de 287 partos por cesárea realizados por sufrimiento fetal en este grupo. Claramente, los médicos asistentes abandonaron el protocolo de grupo abierto que estipulaba la no intervención. Probablemente percibieron los patrones de la frecuencia cardíaca fetal para reflejar aquellos que antes se aceptaban en su práctica habitual como no tranquilizadores.

Los resultados de este ensayo mostraron que STAN no tuvo ningún efecto sobre el resultado neonatal o las tasas de parto por cesárea (Belfort, 2015). En su revisión, Neilson y colegas (2015) llegaron a conclusiones similares. Estos resultados han eliminado esencialmente el uso del análisis de segmento ST en Estados Unidos, pero esta tecnología todavía se usa en Europa.

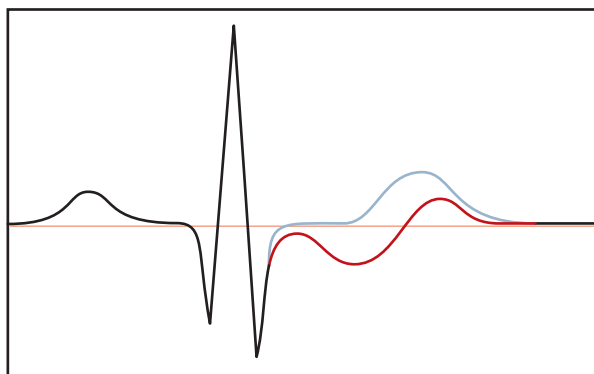


FIGURA 24-25 Forma de onda del segmento ST bifásica con hipoxia fetal progresiva. (Adaptado con permiso de Devoe L: ECG analysis: the next generation in electronic fetal monitoring? Contemporary Ob/Gyn, September 15, 2006.)

■ Velocímetro Doppler intraparto

La interrogación Doppler de la arteria umbilical se ha estudiado como otro posible complemento del control fetal convencional. Además, en el capítulo 10 (p. 213) se describen las formas de onda Doppler anormales que pueden significar una resistencia patológica del vaso umbilical-placentario. De su revisión, Farrell y asociados (1999) concluyeron que esta técnica, utilizada durante el parto, fue un mal predictor de resultados perinatales adversos.

ESTADO FETAL NO TRANQUILIZADOR

El término *sufimiento fetal* es demasiado amplio y vago para aplicarse con precisión a situaciones clínicas (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014). La incertidumbre con respecto al diagnósti-

co basado en la interpretación de los patrones de la frecuencia cardíaca fetal ha dado lugar a descripciones como *tranquilizadoras* o *no tranquilizadoras*. El término “tranquilizador” sugiere un restablecimiento de la confianza en la salud del feto por un patrón particular. En contraste, una designación “no protectora” sugiere incapacidad para eliminar la duda. Estos patrones durante el parto son dinámicos y pueden cambiar con mucha rapidez de tranquilizador a no tranquilizador y viceversa. *Estas evaluaciones son juicios clínicos subjetivos que inevitablemente están sujetos a la imperfección y deben reconocerse como tales.*

La dificultad de asignar una etiqueta a los patrones de la frecuencia cardíaca fetal se debe en parte al hecho de que estos patrones son más un reflejo de la fisiología fetal que de la patología. El control fisiológico de la frecuencia cardíaca incluye varios mecanismos interconectados que dependen del flujo sanguíneo y de la oxigenación. Además, la actividad de estos mecanismos de control está influenciada por el estado preexistente de la oxigenación fetal, por ejemplo, como se observa en la insuficiencia placentaria crónica. Es importante destacar que el feto está amarrado por un cordón umbilical, por lo que el flujo sanguíneo está constantemente en peligro. Además, el trabajo de parto normal es un proceso de aumento de la acidemia (Rogers, 1998). Por tanto, el parto normal es un proceso de sucesos hipóxicos fetales repetidos que, con poca frecuencia, pueden conducir a una acidemia significativa.

■ Diagnóstico

La identificación de “sufrimiento fetal” en función de los patrones de la frecuencia cardíaca fetal es impreciso y controvertido. Los expertos en la interpretación de estos patrones a menudo no están de acuerdo entre sí. Ayres-de-Campos y colegas (1999) investigaron el acuerdo interobservador sobre la interpretación del patrón de frecuencia cardíaca fetal y encontraron que el acuerdo —o, a la inversa, el desacuerdo— estaba relacionado con si el patrón era normal, sospechoso o patológico. Específicamente, los expertos estuvieron de acuerdo en 62% de los patrones normales, 42% de los patrones sospechosos y sólo 25% de los patrones patológicos. Keith y colaboradores (1995) pidieron a cada uno de los 17 expertos que revisaran 50 trazados en dos ocasiones, con al menos un mes de diferencia. Alrededor del 20% cambió sus propias interpretaciones, y casi 25% no estuvo de acuerdo con las interpretaciones de sus colegas.

Para desarrollar definiciones estandarizadas y no ambiguas de los trazados de la frecuencia cardíaca fetal (FHR, *fetal heart rate*), el NICHD (1997) realizó una serie de talleres entre 1995 y 1996 y publicó recomendaciones para interpretar estos patrones. Como se mostró previamente en el cuadro 24-1, se convocó un segundo taller para reevaluar estas recomendaciones y aclarar la terminología (Macones, 2008). Un resultado importante fue la recomendación de un sistema de tres niveles para clasificar los patrones de FHR (cuadro 24-2). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b) ha recomendado el uso de este sistema escalonado.

Algunos estudios han evaluado este sistema de tres niveles. Jackson y colaboradores (2011) estudiaron a 48 444 mujeres en trabajo de parto y encontraron que los patrones de categoría I (FHR normal) se observaron durante el trabajo de parto en 99.5% de los trazados. Se encontraron patrones de categoría II (FHR indeterminada) en 84.1% de los trazados, y los patrones de categoría III (FHR anormal) se observaron en 0.1% (54 mujeres). La mayoría, 84% de las mujeres, tenía una combinación de categorías durante el parto. Cahill y colegas (2012) correlacionaron de manera retrospectiva la incidencia de acidemia del cordón umbilical ($\text{pH} \leq 7.10$) con las características de la frecuencia cardíaca fetal

CUADRO 24-2 Sistema de interpretación de frecuencia cardíaca fetal de tres niveles

Categoría I-Normal

Incluye todo lo siguiente:

- Frecuencia inicial: 110-160 lpm
- Variabilidad de FHR inicial: moderada
- Desaceleraciones tardías o variables: ausentes
- Desaceleraciones tempranas: presentes o ausentes
- Aceleraciones: presentes o ausentes

Categoría II-Indeterminado

Incluir todos los trazados FHR no categorizados como

Categoría I o III. Los trazados de Categoría II pueden representar una fracción apreciable de los encontrados en la atención clínica. Los ejemplos incluyen cualesquiera de los siguientes:

Frecuencia inicial

- Bradicardia no acompañada por variabilidad inicial ausente
- Taquicardia

Variabilidad de FHR inicial

- Variabilidad mínima inicial
- Variabilidad inicial ausente no acompañada de desaceleraciones recurrentes

- Variabilidad marcada de la línea basal

Aceleraciones

- Ausencia de aceleraciones inducidas después de la estimulación fetal

Desaceleraciones periódicas o episódicas

- Desaceleraciones variables recurrentes acompañadas de variabilidad inicial mínima o moderada
- Desaceleración prolongada ≥ 2 min pero <10 min
- Desaceleraciones tardías recurrentes con variabilidad inicial moderada
- Desaceleraciones variables con otras características, como retorno lento a la línea basal, “rebasmientos” u “hombros”

Categoría III-Anormal

Incluye:

- Variabilidad FHR inicial ausente y cualesquiera de los siguientes:
Desaceleraciones tardías recurrentes
Desaceleraciones variables recurrentes
Bradicardia
- Patrón sinusoidal

bpm = latidos por minuto; FHR = frecuencia cardíaca fetal. Reproducido con permiso de Macones GA, Hankins GD, Spong CY, y otros: The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines, *Obstet Gynecol.* 2008 Sep; 112(3):661-666.

durante los 30 minutos anteriores al parto. Ninguna de las tres categorías demostró una asociación significativa con la acidemia de la sangre del cordón umbilical. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y la Academia Americana de Pediatría (2014) concluyeron que un rastreo de categoría I o II con una puntuación

de Apgar de 5 minutos >7 o con valores de la base arterial de ácidos grasos normales no era consistente con un evento agudo isquémico hipóxico.

Sholapurkar (2012) desafió la validez del sistema de tres niveles porque la mayoría de los patrones de frecuencia cardíaca fetal anormales cae en la categoría indeterminada II. Se sugirió además que esto resultó de la mayoría de las desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal que se clasificaron de manera inapropiada como desaceleraciones *variables* debido a la compresión del cordón. Un grupo de 19 expertos dirigido por Clark (2013) observó que más del 80% de los fetos tiene patrones de FHR en el nivel II. Propusieron un algoritmo de gestión para estos fetos, sin embargo, su algoritmo hipotético no fue clínicamente probado.

Parer y King (2010) compararon esta situación en Estados Unidos con la de otros países en los que se llegó a un consenso sobre la clasificación y la gestión por parte de varias sociedades profesionales. Algunas de éstas incluyen el magnífico Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá, el magnífico Colegio de Nueva Zelanda y Australia de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad japonesa de Obstetricia y Ginecología. Estos autores comentan además que el sistema de tres niveles del NICHD es inadecuado porque la categoría II, un patrón indeterminado de FHR, contiene una gran mezcla heterogénea de patrones que impide el desarrollo de una estrategia de manejo.

Parer e Ikeda (2007) habían propuesto previamente un sistema de cinco niveles codificado por colores para la interpretación y gestión de FHR. Dos informes posteriores han comparado los sistemas de cinco y tres niveles. Bannerman y asociados (2011) encontraron que los dos sistemas eran similares en las interpretaciones de la frecuencia cardíaca fetal para los trazados que eran muy normales o muy anormales. Coletta y colaboradores (2012) encontraron que el sistema de cinco niveles tenía mejor sensibilidad que el sistema de tres niveles. Elliott y colegas (2010) utilizaron la informatización para medir el rendimiento de un sistema de clasificación de cinco niveles, pero no lograron analizar y categorizar 2 472 grabaciones del corazón del feto.

Es evidente que después de 50 años de uso continuo de monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca fetal, no hay consenso sobre las recomendaciones de interpretación y manejo para los patrones de FHR (Parer, 2011).

■ Meconio en el líquido amniótico

Los obstetras se han dado cuenta durante mucho tiempo de que el meconio durante el trabajo de parto es problemático en la predicción de sufrimiento fetal o asfixia. De hecho, aunque el meconio complica el 12 al 22% de los partos, sólo unos pocos están relacionados con la mortalidad neonatal. En una investigación del hospital Parkland, se descubrió que el meconio era un riesgo obstétrico de “bajo riesgo” porque la tasa de mortalidad perinatal atribuible al meconio era de sólo una muerte por cada 1 000 nacidos vivos (Nathan, 1994).

Tres teorías sobre el paso fetal de meconio pueden explicar, en parte, la tenue conexión entre su detección y la mortalidad neonatal. En primer lugar, los fetos pueden pasar el meconio en respuesta a la hipoxia y, por tanto, el meconio indica un compromiso fetal (Walker, 1953). En segundo lugar, el paso intrauterino de meconio puede representar la maduración normal del tracto gastrointestinal bajo control neuronal (Mathews, 1979). Una teoría final postula que el paso de meconio sigue a la estimulación vagal a partir de un atrapamiento del cordón umbilical común, pero transitorio con el resultante aumento del peristaltismo intestinal (Hon, 1961).

Ramin y asociados (1996) estudiaron casi 8 000 embarazos con líquido amniótico teñido con meconio en partos del Parkland Hospital. El síndrome de aspiración de meconio se asoció significativamente con la acidemia fetal al nacer. Otras correlaciones significativas de la aspiración incluyeron parto por cesárea, fórceps para acelerar el parto, anomalías del ritmo cardíaco durante el parto, puntajes deprimidos de Apgar, y la necesidad de ventilación asistida en el momento del parto. El análisis del tipo de acidemia fetal basado en gases en sangre umbilical sugirió que el compromiso fetal asociado con el síndrome de aspiración de meconio fue un evento agudo. Esto se debe a que la mayoría de los fetos acidémicos tenía valores de P_{CO_2} anormalmente elevados en lugar de una acidemia metabólica pura.

Dawes y colaboradores (1972) observaron que dicha hipercapnia en los corderos fetales induce la respiración jadeante y el consiguiente aumento de la inhalación de líquido amniótico. Jovanovic y Nguyen (1989) observaron que el meconio inhalado en los pulmones del feto causó el síndrome de aspiración sólo en animales asfixiados.

Ramin y colegas (1996) plantearon la hipótesis de que la fisiopatología del síndrome de aspiración de meconio incluye, entre otros, hipercapnia fetal, que estimula la respiración fetal y conduce a la aspiración de meconio en los alvéolos. La lesión del parénquima pulmonar es secundaria al daño celular alveolar inducido por acidemia. En este escenario fisiopatológico, el meconio en el fluido amniótico es un peligro ambiental fetal en lugar de un marcador de compromiso preexistente. Esta secuencia fisiopatológica propuesta no es exhaustiva, porque no representa aproximadamente la mitad de los casos de síndrome de aspiración de meconio en los que el feto no es acidémico al nacer.

Por tanto, se concluyó que la alta incidencia de meconio observada en el líquido amniótico durante el trabajo de parto, a menudo representa el paso fetal de los contenidos gastrointestinales junto con los procesos fisiológicos normales. Aunque es normal, dicho meconio se convierte en un peligro ambiental cuando sobreviene la acidemia fetal. Es importante destacar que dicha acidemia ocurre de forma aguda y, por consiguiente, la aspiración de meconio es impredecible y es muy probable que no se pueda evitar. Además, Greenwood y colegas (2003) mostraron que el líquido amniótico transparente también era un mal predictor. En un estudio prospectivo con 8 394 mujeres con líquido amniótico transparente, descubrieron que éste representaba un signo poco fiable de bienestar fetal.

La creciente evidencia indica que muchos recién nacidos con síndrome de aspiración de meconio han sufrido hipoxia crónica antes del nacimiento (Ghidini, 2001). Blackwell y asociados (2001) encontraron que 60% de los recién nacidos diagnosticados con síndrome de aspiración de meconio tenía un pH sanguíneo de la arteria umbilical ≥ 7.20 , lo que implica que el síndrome no estaba relacionado con la condición neonatal en el momento del parto. De manera similar, los marcadores de hipoxia crónica, como los niveles elevados de eritropoyetina fetal y el aumento de glóbulos rojos nucleados en recién nacidos, sugieren que la hipoxia crónica está involucrada en muchos casos de síndrome de aspiración de meconio (Dollberg, 2001; Jazayeri, 2000).

En el pasado reciente, el manejo obstétrico de rutina de un recién nacido con líquido amniótico teñido de meconio incluía la aspiración intraparto de la orofaringe y la nasofaringe. En 2005, las directrices de gestión se modificaron de manera significativa. Ahora, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) recomienda que los recién nacidos con líquido amniótico teñido de meconio, independientemente de su vigor, dejen de recibir rutinariamente succión intraparto. La succión está reservada para aquellos con obstrucción de la vía aérea. También recomiendan que esté disponible un equipo debidamente acreditado con habilidades completas de resucitación (capítulo 32, p. 607).

CUADRO 24-3 Algunas medidas de reanimación para los rastreos de categoría II o categoría III

Anomalia de la frecuencia cardíaca fetal ^a	Intervenciones ^b
Desaceleraciones tardías recurrentes	Posicionamiento del decúbito lateral, administrar oxígeno materno; bolo de fluido intravenoso; reducir la frecuencia de contracción uterina
Desaceleraciones prolongadas o bradicardia	
Variabilidad de la FHR mínima o ausente	
Taquisistolia con seguimiento de categoría II o III	Interrumpir la oxitocina o prostaglandinas; administre tocolíticos: terbutalina, sulfato de magnesio
Desaceleraciones variables recurrentes	Reposición de la madre; amnioinfusión; con prolapso del cordón umbilical, elevar manualmente la parte que se presenta mientras se prepara para el parto inmediato
Desaceleraciones prolongadas o bradicardia	

^a La evaluación simultánea de la(s) causa(s) sospechosa(s) también es un paso importante para el manejo de los registros de FHR anormales.

^b La combinación de múltiples intervenciones simultáneamente puede ser apropiada y potencialmente más efectiva que hacerlas de manera individual o en serie.

FHR = frecuencia cardíaca fetal.

■ Opciones de manejo

Las principales opciones de manejo para los patrones de frecuencia cardíaca fetal variante consisten en corregir cualquier daño fetal, si es posible. Las sugerencias se enumeran en el [cuadro 24-3](#). La mujer se mueve a una posición lateral y la máscara proporciona oxígeno suplementario. La corrección de la hipotensión materna causada por la analgesia regional y la interrupción de la oxitocina sirven para mejorar la perfusión uteroplacentaria. El examen vaginal excluye un cordón prolapsado o un parto inminente. Simpson y James (2005) evaluaron los beneficios de tres maniobras en 52 mujeres con sensores de saturación fetal de oxígeno ya instalados. Usaron hidratación intravenosa: 500 a 1 000 mL de solución de Ringer lactato administrada durante 20 minutos; posicionamiento lateral *versus* supino, y administración de oxígeno suplementario a 10 L/min usando una máscara sin respiración. Cada una de estas maniobras aumentó de manera significativa los niveles de saturación de oxígeno fetal.

Tocólisis

El sulfato de terbutalina administrado para relajar el útero puede ser una maniobra temporal para el manejo de los patrones de frecuencia cardíaca fetal no tranquilizantes durante el trabajo de parto. Se usa una sola inyección intravenosa o subcutánea de 250 µg para inhibir las contracciones uterinas y, por tanto, mejorar la oxigenación fetal. Cook y Spinnato (1994) describieron sus experiencias de 10 años con la tocólisis de terbutalina en 368 embarazos. Tal reanimación mejoró los valores de pH sanguíneo del cerebro cabelludo del feto, aunque todos los fetos se sometieron a cesárea. Estos investigadores concluyeron que, aunque los estudios eran pequeños y en raras ocasiones aleatorios, la mayoría aportó resultados favorables con la tocólisis de terbutalina para patrones no protectores. Las pequeñas dosis intravenosas de nitroglicerina —60 a 180 µg— también se han reportado como beneficiosas (Mercier, 1997). Bullens y colegas (2015) concluyeron en su revisión que la tocólisis fue beneficiosa. Aun así, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b) cita que la evidencia es insuficiente para recomendar la tocólisis para los patrones de frecuencia cardíaca fetal no tranquilizantes.

Amnioinfusión

Miyazaki y Taylor (1983) infundieron solución salina a través de un catéter de presión intrauterina en mujeres en trabajo de parto que tenían desaceleraciones variables o prolongadas atribuidas a atrapamiento del cordón umbilical.

Tal terapia mejoró el patrón de frecuencia cardíaca en la mitad de las mujeres estudiadas. Más tarde, Miyazaki y Nevarez (1985) asignaron de forma aleatoria 96 nulíparas en el trabajo de parto con patrones de compresión del cordón umbilical y encontraron que aquellas que fueron tratadas con amnioinfusión requirieron con menos frecuencia cesárea por sufrimiento fetal. Sobre la base de muchos de estos informes iniciales, la amnioinfusión transvaginal se ha extendido a tres áreas clínicas (Dad, 2016). Éstas incluyen: 1) tratamiento de desaceleraciones variables o prolongadas; 2) profilaxis para mujeres con oligohidramnios, como con membranas rotas prolongadas, y 3) intentos para diluir o eliminar el meconio espeso (capítulo 33, p. 620).

Se ha informado sobre muchos protocolos diferentes de amnioinfusión, pero la mayoría proporciona un bolo de 500 a 800 mL de solución salina normal calentada, seguido de una infusión continua de casi 3 mL/min (Owen, 1990; Pressman, 1996). En otro estudio, Rinehart y colegas (2000) administraron un bolo de solución salina normal de 500 mL a temperatura ambiente solo o un bolo similar más una infusión continua a 3 mL/min. Su estudio incluyó a 65 mujeres con desaceleraciones variables, y los investigadores encontraron que ningún método era superior. Wenstrom y asociados (1995) estudiaron el uso de amnioinfusión en hospitales docentes en Estados Unidos. El procedimiento se utilizó en 96% de los 186 centros encuestados, y se estimó que entre 3 y 4% de todas las mujeres atendidas en estos centros recibió dicha infusión. Las posibles complicaciones de la amnioinfusión se resumen en el [cuadro 24-4](#).

CUADRO 24-4 Complicaciones asociadas con amnioinfusión de una encuesta de 186 unidades obstétricas

Complicación	Núm. de centros (%)
Hipertonía uterina	27 (14)
Rastreo anormal de la frecuencia cardíaca fetal	17 (9)
Corioamnionitis	7 (4)
Prolapso del cordón	5 (2)
Rotura uterina	4 (2)
Compromiso cardíaco o respiratorio materno	3 (2)
Abrupción placentaria	2 (1)
Muerte materna	2 (1)

Datos de Wenstrom, 1995.

Para las *desaceleraciones variables*, Hofmeyr y Lawrie (2012) revisaron los efectos de la amnioinfusión en el tratamiento de los patrones de frecuencia cardíaca fetal asociados con la compresión del cordón umbilical. Llegaron a la conclusión de que la amnioinfusión parecía ser útil para reducir la aparición de desaceleraciones variables, mejorar los resultados neonatales y disminuir las tasas de cesáreas. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016) ha concluido que la amnioinfusión es un enfoque razonable en el tratamiento de desaceleraciones variables repetitivas, independientemente del estado del meconio.

Para el *oligohidramnios*, la amnioinfusión se ha utilizado de manera profiláctica para evitar los patrones de frecuencia cardíaca fetal intraparto por la oclusión del cordón. Nageotte *et al.* (1991) encontraron que esto dio como resultado desaceleraciones variables significativamente menores y menos intensas en el trabajo de parto. Sin embargo, la tasa de cesárea o la condición del recién nacido a término no mejoró. En una investigación aleatoria, Macri y colegas (1992) estudiaron la amnioinfusión profiláctica en 170 embarazos a término y postérmino complicados tanto por meconio espeso como por oligohidramnios. La amnioinfusión redujo de manera significativa las tasas de síndrome de aspiración de meconio y las tasas de parto por cesárea por sufrimiento fetal. Por el contrario, Ogundipe *et al.* (1994) asignaron aleatoriamente 116 embarazos a término con un índice de líquido amniótico <5 cm para recibir amnioinfusión profiláctica o atención obstétrica estándar. En general, las tasas de parto por cesárea, las tasas de parto por sufrimiento fetal o los estudios de ácido-base del cordón umbilical no difirieron significativamente entre los grupos.

Para el *líquido amniótico teñido con meconio*, Pierce y colaboradores (2000) revisaron 13 ensayos prospectivos de amnioinfusión intraparto para 1 924 mujeres con líquido teñido con meconio. En el grupo de amnioinfusión, los recién nacidos resultaron significativamente menos propensos a tener meconio por debajo de las cuerdas vocales, y las tasas del síndrome de aspiración de meconio fueron menores. La tasa de parto por cesárea también se redujo en el grupo de amnioinfusión. Resultados similares fueron reportados por Rathore y colaboradores (2002).

Por otra parte, varios investigadores no apoyaron la amnioinfusión para la tinción con meconio. Por ejemplo, Usta y colaboradores (1995) informaron que la amnioinfusión no era factible en

la mitad de las mujeres con meconio moderado o grueso que se asignaron al azar a este tratamiento. Estos investigadores fueron incapaces de demostrar mejores resultados neonatales con este tratamiento. Spong *et al.* (1994) también concluyeron que aunque la amnioinfusión profiláctica diluía el meconio, no mejoró el resultado perinatal. Por último, Fraser y colegas (2005) aleatorizaron la amnioinfusión en 1 998 mujeres con líquido amniótico teñido de meconio grueso en el trabajo de parto y no encontraron beneficios. Hofmeyr y asociados (2014) informaron resultados mixtos de su revisión. Debido a estos hallazgos, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016) no recomienda la amnioinfusión para diluir el líquido amniótico teñido con meconio.

■ Patrones de frecuencia cardíaca fetal y lesión cerebral

Los estudios que han intentado correlacionar patrones de frecuencia cardíaca fetal con lesión cerebral han examinado principalmente a bebés identificados en acciones médico-legales. Phelan y Ahn (1994) informaron que, entre los 48 fetos que más tarde se descubrió que tenían problemas neurológicos, el seguimiento de la frecuencia cardíaca fetal no reactiva persistente ya estaba presente en el momento de la admisión en 70%. Concluyeron que la lesión neurológica fetal se produjo con predominio antes de llegar al hospital. Cuando analizaron retrospectivamente los patrones de frecuencia cardíaca en 209 recién nacidos con lesión cerebral, concluyeron que no había un solo patrón único asociado con la lesión neurológica fetal (Ahn, 1996). Graham y colaboradores (2006) revisaron la literatura mundial publicada entre 1966 y 2006 sobre el efecto de la monitorización de la frecuencia cardíaca fetal para prevenir la lesión cerebral perinatal y no encontraron ningún beneficio.

Los patrones de frecuencia cardíaca fetal necesarios para el daño cerebral perinatal se han estudiado en animales de experimentación. Myers (1972) describió los efectos de la asfixia completa y parcial en monos rhesus. La asfixia completa fue producida por la oclusión total del flujo sanguíneo umbilical que condujo a una desaceleración prolongada (figura 24-26). El pH arterial fetal no disminuyó a 7.0 hasta casi 8 minutos después del cese completo de la oxigenación y el flujo umbilical. Se necesitaron al menos

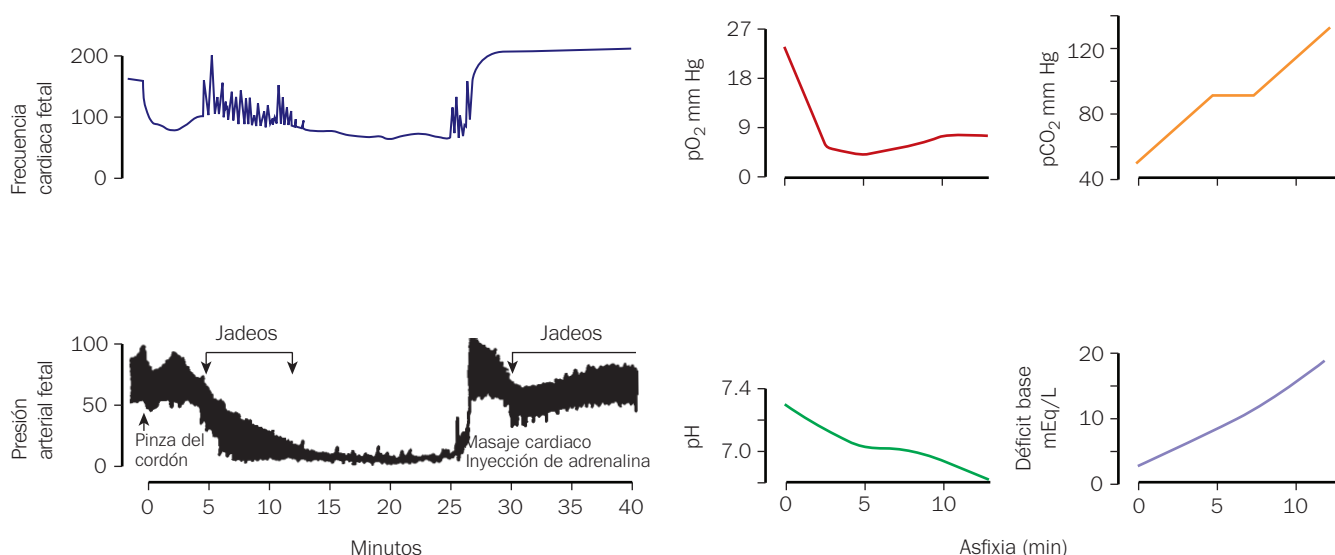


FIGURA 24-26 Desaceleración prolongada en un mono rhesus que se muestra con presión sanguínea y cambios bioquímicos durante la oclusión total del flujo sanguíneo del cordón umbilical. (Datos de Myers, 1972.)

10 minutos de tal desaceleración prolongada antes de que hubiera evidencia de daño cerebral en fetos supervivientes.

Myers (1972) también produjo asfixia parcial en monos rhesus impidiendo el flujo sanguíneo aórtico materno. Esto resultó en desaceleraciones tardías debido a hipoperfusión uterina y placentaria. Observó que varias horas de estas desaceleraciones tardías no dañaban el cerebro del feto a menos que el pH cayera por debajo de 7.0. De hecho, Adamsons y Myers (1977) informaron más tarde que las desaceleraciones tardías eran un marcador de asfixia parcial mucho antes de que ocurriera el daño cerebral.

El patrón de frecuencia cardíaca fetal más común durante el parto, debido a la oclusión del cordón umbilical, requiere un tiempo considerable para afectar significativamente al feto en animales de experimentación. Clapp y colegas (1988) ocluyeron parcialmente el cordón umbilical durante 1 minuto cada 3 minutos en ovejas fetales. Rocha y colaboradores (2004) ocluyeron por completo el cordón umbilical durante 90 segundos cada 30 minutos durante 3 a 5 horas al día durante 4 días sin producir lesión necrótica en las células cerebrales. Los resultados de tales estudios sugieren que los efectos del enredo del cordón umbilical dependen del grado de oclusión parcial *versus* total, la duración de las oclusiones individuales y la frecuencia de tales oclusiones.

La contribución de los eventos intraparto a las desventajas neurológicas posteriores ha sido sobreestimada en gran medida, como se analiza con más detalle en el capítulo 33 (p. 621). Está claro que para que ocurra daño cerebral, el feto debe estar expuesto a mucho más que un breve periodo de hipoxia. Además, ésta debe causar acidemia metabólica profunda, apenas subletal. Debido a esto, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2014) ha recomendado que se obtengan gases en la sangre del cordón umbilical cuando se realiza una cesárea por compromiso fetal, una puntuación baja de Apgar en 5 minutos, restricción grave del crecimiento fetal, frecuencia cardíaca fetal anormal rastro, enfermedad tiroidea materna o gestación multifetal (capítulo 32, p. 611).

Hasta hace poco, el pronóstico para los recién nacidos moderadamente afectados con encefalopatía hipóxico-isquémica (HIE, *hypoxic-ischemic encephalopathy*) era pobre. Esto ha estimulado la investigación dirigida a mitigar estas consecuencias. Los experimentos con animales que comenzaron a finales de la década de 1990 sugirieron que la reducción de la temperatura cerebral después de un evento incitante podría reducir la incidencia de daño cerebral (Gunn, 1997, 2000; Nedelcu, 2000; Tooley, 2003; Wagner, 2002). Estos hallazgos llevaron a varios estudios en todo el mundo que mostraron que el enfriamiento cerebral administrado a los recién nacidos con HIE neonatal podría mejorar el desarrollo de la parálisis cerebral posterior. Estos estudios se describen con más detalle en el capítulo 33 (p. 622).

■ Beneficios de la monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca fetal

Varias suposiciones falsas subyacen a la expectativa de un mejor resultado perinatal con monitorización electrónica. Una es que el sufrimiento fetal es un fenómeno que se desarrolla lentamente y que el monitoreo electrónico permite la detección temprana del feto comprometido. Otra presunción es que todas las lesiones fetales se desarrollan en el hospital. En los últimos 20 años, la atención se ha centrado en la realidad de que la mayoría de los fetos dañados de manera neurológica sufrieron agresiones antes de llegar a las unidades de trabajo de parto. El mismo término *monitor fetal* implica que esta tecnología inanimada de alguna manera “supervisa”. Se supone que si se expulsa un feto muerto o dañado, la tira de rastro debe proporcionar alguna pista, porque este dispositivo estaba monitoreando la condición fetal. Todas

estas suposiciones generaron grandes expectativas y fomentaron la creencia de que todas las muertes o lesiones neonatales fueron prevenibles.

A fines de la década de 1970, la Oficina de Evaluación Tecnológica, el Congreso de Estados Unidos y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades formularon preguntas sobre la eficacia, la seguridad y los costos del monitoreo electrónico. Banta y Thacker (2002) revisaron los 25 años de la controversia sobre los beneficios, o la falta de ellos, de la monitorización electrónica fetal. Más recientemente, Alfrevic y colegas (2017) revisaron 13 ensayos aleatorizados en los cuales participaron más de 37 000 mujeres. Llegaron a la conclusión de que la monitorización electrónica fetal se asoció con un menor número de convulsiones neonatales, pero con una mayor tasa de partos vaginales por cesárea y operatoria. Es importante destacar que las tasas de mortalidad perinatal o parálisis cerebral no disminuyeron. Grimes y Peipert (2010) escribieron un *comentario actual* sobre la monitorización electrónica fetal en *Obstetricia & Ginecología*. Resumieron que tal monitoreo, aunque se ha utilizado en 85% de los casi 4 millones de nacimientos anuales en Estados Unidos, ha fallado como un programa de evaluación de salud pública. Señalaron que el valor predictivo positivo de la monitorización electrónica para la muerte fetal en el parto o parálisis cerebral es casi nula, lo que significa que “casi todos los resultados positivos de la prueba son incorrectos”.

Se han realizado al menos dos intentos para estudiar los efectos epidemiológicos de la monitorización fetal en Estados Unidos. Chen y colaboradores (2011) utilizaron datos de 2004 sobre más de 1.7 millones de nacimientos vivos únicos, 89% de los cuales se sometieron a monitoreo fetal electrónico. Informaron que la monitorización elevó las tasas de parto quirúrgico, pero redujo las tasas de mortalidad neonatal temprana. Sin embargo, este beneficio dependía de la edad gestacional y el efecto más importante se observó en los fetos prematuros. Más tarde, Ananth y colegas (2013) informaron sobre un estudio epidemiológico similar, pero más grande, hecho en Estados Unidos. Estudiaron a cerca de 58 millones de neonatos nacidos vivos únicos, no anómalos, entre 1990 y 2004. El aumento temporal en el uso del monitoreo fetal se asoció con un descenso en las tasas de mortalidad neonatal, especialmente en las gestaciones de pretérmino. En un editorial acompañante, Resnik (2013) advirtió que una asociación epidemiológica entre el monitoreo fetal y la muerte neonatal reducida no establece la causalidad. Sugirió que las limitaciones en el estudio de Ananth debería hacer que el lector fuera escéptico acerca de los hallazgos.

En el Parkland Hospital en julio de 1982, comenzó una investigación para determinar si todas las mujeres en trabajo de parto deberían someterse a monitorización electrónica (Leveno, 1986). En meses alternos, la monitorización electrónica universal se rotó con monitorización selectiva de la frecuencia cardíaca, que era la práctica predominante. Durante la investigación de 3 años, se manejaron más de 17 000 partos mediante monitorización electrónica universal, y estos resultados se compararon con una cohorte de mujeres de tamaño similar, la cual se monitoreó electrónicamente de manera selectiva. No se encontraron diferencias significativas en ningún resultado perinatal. Con el monitoreo universal, se observó un aumento pequeño, pero significativo, en la tasa de parto por cesárea debido a sufrimiento fetal. Por tanto, una mayor aplicación del monitoreo electrónico en el Parkland Hospital no mejoró los resultados perinatales, pero aumentó levemente la frecuencia de la cesárea por sufrimiento fetal. Más recientemente, una revisión de la base de datos Cochrane descubrió que la auscultación intermitente tenía una tasa de parto por cesárea más alta, en comparación con la monitorización continua (Martis, 2017).

CUADRO 24-5 Pautas para los métodos de monitorización de la frecuencia cardíaca fetal intraparto

Vigilancia	Embarazos de bajo riesgo	Embarazos de alto riesgo
Métodos aceptables		
Auscultación intermitente	Sí	Sí ^a
Monitorización electrónica continua (interna o externa)	Sí	Sí ^b
Intervalos de evaluación		
Primera etapa del trabajo de parto (activo)	30 min	15 min ^{a,b}
Segunda etapa del trabajo de parto	15 min	5 min ^{a,c}

^a Preferiblemente antes, durante y después de la contracción del útero.
^b Incluye evaluación de seguimiento y gráficos al menos cada 15 min.
^c El seguimiento debe evaluarse al menos cada 5 min.
Datos de la Academia Americana de Pediatría y del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017.

■ **Recomendaciones actuales**

Los métodos que con más frecuencia se utilizan para la monitorización de la frecuencia cardíaca fetal intraparto incluyen la auscultación con un estetoscopio fetal o un dispositivo de ultrasonido Doppler, o la monitorización electrónica continua de la frecuencia cardíaca fetal y las contracciones uterinas. Ninguna evidencia científica ha identificado el método más efectivo, incluida la frecuencia o la duración de la vigilancia fetal que garantiza resultados óptimos. En el **cuadro 24-5** se resumen las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017). La auscultación intermitente o la monitorización electrónica continua se considera un método aceptable de vigilancia intraparto en embarazos de bajo y alto riesgos. El intervalo recomendado entre el control de la frecuencia cardíaca, sin embargo, es más prolongado en el embarazo sin complicaciones. Cuando se usa auscultación, se recomienda que se realice después de una contracción y durante 60 segundos. También se recomienda que se utilice una relación enfermera-paciente de 1 a 1 si se emplea auscultación. La posición adoptada por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b) reconoce que los datos disponibles no muestran un beneficio claro para el uso de la monitorización electrónica sobre la auscultación intermitente. En el Parkland Hospital, todas las tareas de alto riesgo se controlan continuamente de forma electrónica. En los embarazos de bajo riesgo, tanto la auscultación intermitente como la monitorización electrónica continua se utilizan dependiendo de las circunstancias clínicas, incluido el deseo de la mujer para ambular.

VIGILANCIA INTRAPARTO DE LA ACTIVIDAD UTERINA

El análisis de la actividad uterina medido de manera electrónica permite algunas generalidades sobre la relación de ciertos patrones de contracción y el resultado del trabajo de parto. Sin embargo, la eficiencia muscular uterina para lograr la expulsión varía mucho. Por tanto, se debe tener precaución antes de diagnosticar el trabajo de parto verdadero o su ausencia únicamente a partir del rastreo de un monitor.



FIGURA 24-27 Colocación de un catéter de presión intrauterino para controlar las contracciones y sus presiones. El catéter, contenido dentro del introductor, se inserta en el canal del parto y se coloca a lo largo de un lado de la cabeza del feto. El catéter se avanza suavemente hacia el útero y se retira el introductor.

Con la *monitorización interna* de las contracciones, la presión del líquido amniótico se mide entre y durante las contracciones. En el pasado, se usó un catéter de plástico lleno de líquido con su punta distal ubicada sobre la parte de presentación (**figura 24-27**). El catéter se conectó a un sensor de presión de medición de tensión ajustado al mismo nivel que la punta del catéter en el útero. La señal eléctrica amplificada producida en el medidor de tensión por variación de presión dentro del sistema de fluido se registró en una tira de papel en movimiento calibrada simultáneamente con el registro de la frecuencia cardíaca fetal. Hoy en día, se usan catéteres de presión intrauterina que tienen el sensor de presión en la punta del catéter, lo que evita la necesidad de la columna de fluido.

Con la *monitorización externa*, las contracciones uterinas se pueden medir con un transductor de desplazamiento en el que el botón del transductor, o “émbolo”, se sostiene contra la pared abdominal materna. A medida que el útero se contrae, el botón se mueve en proporción a la fuerza de la contracción. Este movimiento se convierte en una señal eléctrica medible que indica la intensidad *relativa* de la contracción. En general, se ha aceptado que la monitorización interna proporcionó una medida de intensidad más precisa. Dicho esto, Bakker y asociados (2010) realizaron un ensayo aleatorizado que comparó la monitorización interna *versus* externa de las contracciones uterinas en 1 456 mujeres. Los dos métodos fueron equivalentes en términos de tasas de parto quirúrgico y resultados neonatales.

■ **Patrones de actividad uterina**

Caldeyro-Barcia y Poseiro (1960), de Montevideo, Uruguay, fueron pioneros en elucidar los patrones de actividad uterina espontánea durante el embarazo. Las ondas contráctiles de la actividad uterina por lo general se midieron usando catéteres de presión intraamniótica. Pero al principio de sus estudios, se utilizaron hasta cuatro microbalones intramiométricos simultáneos para registrar la presión uterina. La intensidad de la contracción fue definida como el aumento de esta presión por encima de una línea basal de presión en reposo. Estos investigadores también introdujeron el concepto de *unidades de Montevideo* para definir la actividad ute-

rina (capítulo 23, p. 443). Con esta definición, el rendimiento uterino es el producto de la intensidad de la contracción en mm Hg multiplicado por el número de contracciones en un lapso de 10 minutos. Por ejemplo, tres contracciones en 10 minutos, cada una de 50 mm Hg de intensidad, equivaldrían a 150 unidades de Montevideo.

Durante las primeras 30 semanas de embarazo, la actividad uterina es comparativamente inactiva. Las contracciones rara vez son mayores de 20 mm Hg, y se han equiparado con las descritas por primera vez por John Braxton Hicks. La actividad uterina aumenta de manera gradual después de 30 semanas, y es digno de mencionar que estas *contracciones de Braxton Hicks* también aumentan en intensidad y frecuencia. La actividad uterina se mejora aún más durante las últimas semanas del embarazo. Durante esta fase, el cuello uterino madura (capítulo 21, p. 409).

Según Caldeyro-Barcia y Poseiro (1960), usualmente el trabajo de parto clínico comienza cuando la actividad uterina alcanza valores entre 80 y 120 unidades de Montevideo. Esto se traduce en casi tres contracciones de 40 mm Hg cada 10 minutos. Es importante destacar que ninguna división bien definida marca el comienzo del parto, que es una transición gradual y progresiva.

En la primera etapa del parto, las contracciones uterinas crecen de manera progresiva en intensidad desde alrededor de 25 mm Hg al comienzo del parto hasta 50 mm Hg al final. Al mismo tiempo, la frecuencia avanza de tres a cinco contracciones por 10 minutos, y el tono basal uterino aumenta de 8 a 12 mm Hg. La actividad uterina tiene aún más mejoría durante la segunda etapa del trabajo de parto, con ayuda del empuje materno. De hecho, la intensidad de contracción de 80 a 100 mm Hg es típica, y el útero se contrae con una frecuencia de cinco a seis veces cada 10 minutos. Hauth y colaboradores (1986) cuantificaron las presiones de contracción uterina en 109 mujeres a término que recibieron oxitocina para la inducción o el aumento del trabajo de parto. La mayoría de estas mujeres logró 200 a 225 unidades de Montevideo, y 40% tenía hasta 300 unidades para efectuar la expulsión. Los autores sugirieron que estos niveles de actividad uterina deberían buscarse antes de considerar el parto por cesárea por presunta distocia (capítulo 23, p. 443).

Curiosamente, la duración de las contracciones uterinas, 60 a 80 segundos, no se alarga de manera apreciable desde el inicio del trabajo de parto activo hasta la segunda etapa (Bakker, 2007; Pontonnier, 1975). Presumiblemente, esta constancia de duración sirve para el intercambio de gas respiratorio fetal. Durante una contracción uterina, a medida que la presión intrauterina excede a la del espacio intervelloso, se interrumpe el intercambio de gases respiratorios. Esto conduce a un "mantenimiento de la respiración" fetal funcional, con un límite de 60 a 80 segundos que permanece constante de manera relativa.

Caldeyro-Barcia y Poseiro (1960) también observaron de manera empírica que las contracciones uterinas son clínicamente palpables sólo después de que su intensidad excede 10 mm Hg. Por otra parte, hasta que la intensidad de las contracciones llegue a 40 mm Hg, la pared uterina puede ser deprimida fácilmente con el dedo. A intensidades mayores, la pared uterina se vuelve tan dura que resiste fácilmente la depresión. Las contracciones uterinas por lo general no están asociadas con el dolor hasta que su fuerza excede los 15 mm Hg. Presumiblemente, ésta es la presión mínima

requerida para distender el segmento uterino inferior y el cuello uterino. De ello se deduce que las contracciones de Braxton Hicks que superan los 15 mm Hg pueden ser percibidas como incómodas porque generalmente se cree que la distensión del útero, del cuello uterino y del canal del parto produce molestias.

Hendricks (1968) observó que "el médico exige mucho del útero". Se espera que éste permanezca bien relajado durante el embarazo, que se contraiga eficaz pero intermitentemente durante el parto y que permanezca en un estado de contracción casi constante durante varias horas después del parto. La figura 24-28 muestra un ejemplo de actividad uterina normal durante el trabajo de parto. La actividad uterina es progresiva y gradualmente aumenta desde el inicio del parto hasta el final del mismo. Curiosamente, las contracciones uterinas después del nacimiento son idénticas a las que resultan en el nacimiento del recién nacido. Lógicamente, el útero que se desempeña mal antes del parto también es propenso a la hemorragia atónica y puerperal.

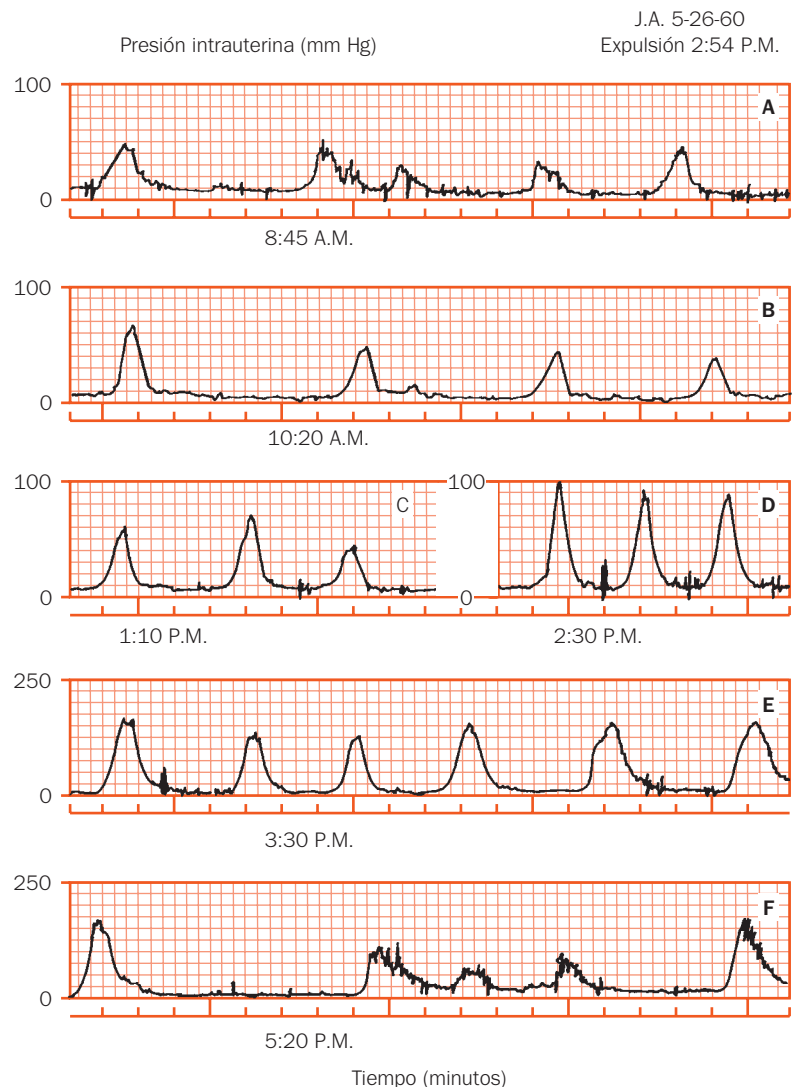


FIGURA 24-28 Presión intrauterina registrada a través de un solo catéter. **A.** Preparto. **B.** Inicio del trabajo de parto. **C.** Trabajo de parto activo. **D.** Final del trabajo de parto. **E.** Actividad espontánea ½ hora posparto. **F.** Actividad espontánea 2½ horas después del parto. (Redibujado de Hendricks CH: Uterine contractility changes in the early puerperium, Clin Obstet Gynecol. 1968 Mar;11(1):125-144.)

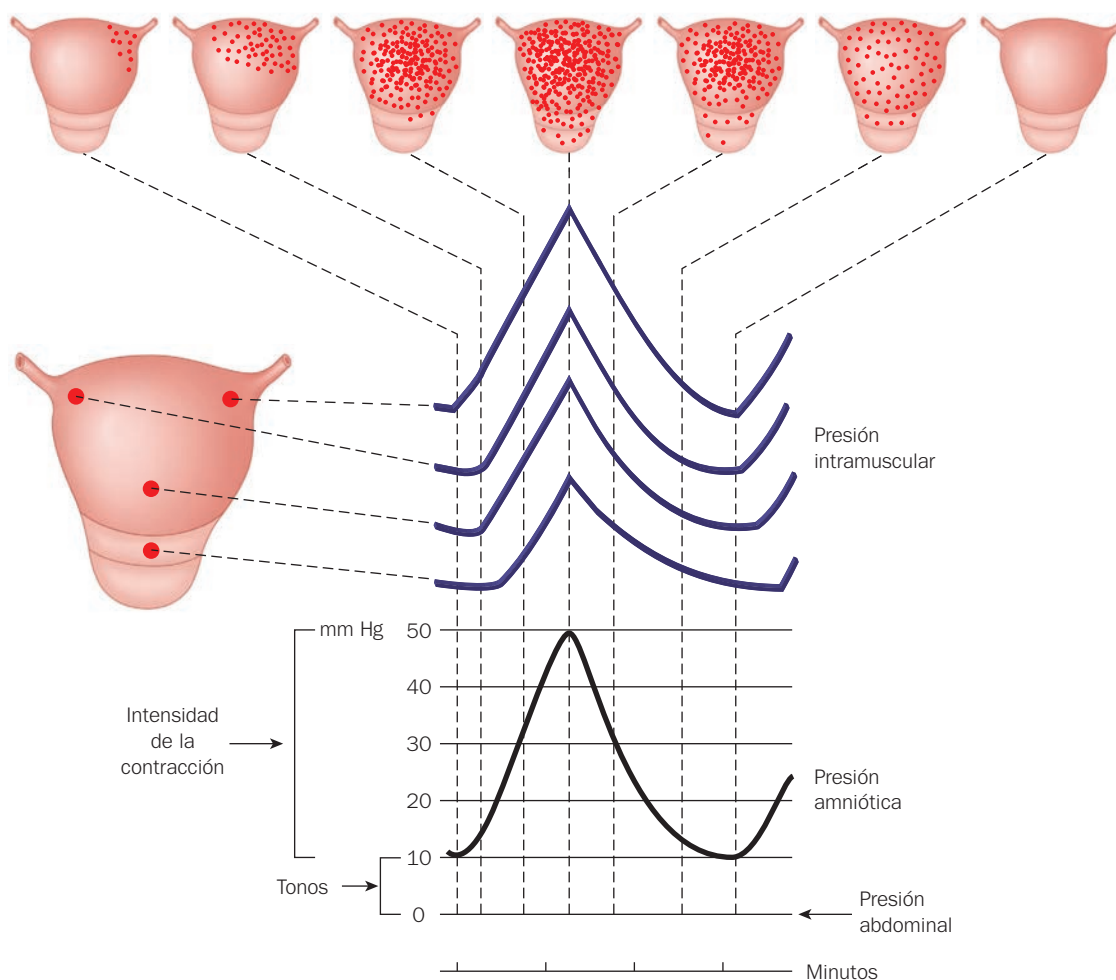


FIGURA 24-29 Representación esquemática de la onda de trabajo de parto contráctil normal. El útero grande a la izquierda muestra los cuatro puntos en los que se registró la presión intramométrica con microbalones. Se muestran cuatro trazados de presión correspondientes con relación entre sí sombreando el útero pequeño en la parte superior. (Adaptado con permiso de Caldeyro-Barcia R, Poseiro JJ: Physiology of the uterine contraction. Clin Obstet Gynecol 1960 3:386.)

■ Origen y propagación de las contracciones

La onda de trabajo contráctil normal se origina cerca del extremo uterino de una de las trompas de Falopio. Por tanto, estas áreas actúan como “marcapasos” (figura 24-29). El marcapasos derecho por lo general predomina sobre el izquierdo e inicia la mayoría de las ondas contráctiles. Las contracciones se extienden desde el área del marcapasos a lo largo del útero a 2 cm/segundo y todo el órgano se despolariza en 15 segundos. Esta onda de despolarización se propaga hacia abajo, hacia el cuello uterino. La intensidad es mayor en el fondo y disminuye en el útero inferior. Se cree que este fenómeno refleja el reducido espesor del miometrio desde el fondo hasta el cuello uterino. Presumiblemente este gradiente de presión descendente sirve para dirigir el descenso fetal hacia el cuello uterino y eliminar el cuello uterino. Es importante destacar que todas las partes del útero se sincronizan y alcanzan su presión pico casi al mismo tiempo, dando lugar a la forma de onda curvilínea que se muestra en la figura 24-29. Young y Zhang (2004) han demostrado que el inicio de cada contracción se desencadena por un evento bioeléctrico a nivel tisular.

La teoría del marcapasos también sirve para explicar la intensidad variable de las contracciones acopladas adyacentes que se muestran en los paneles A y B de la figura 24-28. Tal acoplamiento se denominó incoordinación por Caldeyro-Barcia y Poseiro (1960).

Una onda contráctil comienza en un marcapasos de la región cornual, pero no despolariza sincrónicamente todo el útero. Como resultado, comienza otra contracción en el marcapasos contralateral y produce la segunda onda contráctil de la copa. Estas pequeñas contracciones que se alternan con otras más grandes parecen ser típicas del inicio del parto. De hecho, el trabajo de parto puede progresar con tal actividad uterina, aunque a un ritmo más lento. Estos autores también observaron que el trabajo de parto progresaría lentamente si las contracciones regulares fueran hipotónicas, es decir, contracciones con intensidad <25 mm Hg o frecuencia <2 por 10 minutos.

■ Terminología de contracción uterina

Los términos para la descripción y cuantificación de las contracciones uterinas han sido recomendados por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b). La *actividad uterina normal* se define como cinco o menos contracciones en 10 minutos, promediadas durante un lapso de 30 minutos. La *taquisistolia* es más de cinco contracciones en 10 minutos, promediadas durante 30 minutos. La taquisistolia se puede aplicar al parto espontáneo o inducido. El término *hiperestimulación* se abandonó.

Stewart y colaboradores (2012) estudiaron prospectivamente la taquisistolia uterina en 584 mujeres sometidas a inducción del

trabajo de parto con misoprostol en el Parkland Hospital. Una tasa más alta de resultados neonatales adversos no se asoció con un número creciente de contracciones por 10 minutos o por 30 minutos. Sin embargo, los conteos de seis o más contracciones en 10 minutos se asociaron significativamente con las desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal.

■ Complicaciones de la monitorización electrónica fetal

Los electrodos para la evaluación de la frecuencia cardíaca fetal y los catéteres para la medición de la contracción uterina están asociados con complicaciones infrecuentes pero potencialmente serias. En raras ocasiones, un catéter de presión intrauterina durante la colocación puede lacerar un vaso fetal en la placenta. También con la inserción, la perforación placentaria y posiblemente uterina puede causar hemorragia, desprendimiento, morbilidad grave y grabaciones espurias que han resultado en un manejo inadecuado. La compresión intensa del cordón se ha descrito por el enredo con el catéter de presión. La lesión del cuero cabelludo fetal o en nalgas por un electrodo de frecuencia cardíaca rara vez es grave. Sin embargo, la aplicación en otro sitio, como el ojo en las presentaciones faciales, puede ser grave.

Tanto el feto como la madre pueden estar en mayor riesgo de infección por la monitorización interna (Faro, 1990). Las heridas en el cuero cabelludo por el electrodo pueden infectarse, y se ha informado sobre una osteomielitis craneal posterior (Brook, 2005; Eggink, 2004; McGregor, 1989). La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) han recomendado que ciertas infecciones maternas, incluido el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus herpes simple y virus de las hepatitis B y C sean contraindicaciones relativas para la monitorización fetal interna.

REFERENCIAS

- Adamsons K, Myers RE. Late decelerations and brain tolerance of the fetal monkey to intrapartum asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:893.
- Ahn MO, Korst L, Phelan JP. Intrapartum fetal heart rate patterns in 209 brain damaged infants. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:492.
- Alfirevic Z, Devane D, Gyte GM, et al. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD006066.
- Ambia AM, Yule SS, Wells E: Does fetal bradycardia during eclamptic seizure necessitate cesarean delivery? *Unpublished data*, 2017.
- Amer-Wählin I, Arulkumaran S, Hagberg H, et al. Fetal electrocardiogram: ST waveform analysis in intrapartum surveillance BJOG 2007;114:1191.
- Amer-Wählin I, Hellsten C, Norén H, et al. Cardiotocography only versus cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram for intrapartum fetal monitoring: a Swedish randomized controlled trial. *Lancet* 2001;358:534.
- American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Perinatal Care*, 8a. ed. Elk Grove Village, AAP, 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. *Amnioinfusion does not prevent meconium aspiration syndrome*. Committee Opinion No. 346, October 2006, Reaffirmed 2016.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. *Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles*. Practice Bulletin No. 106, July 2009, Reaffirmed 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. *Management of intrapartum fetal heart rate tracings*. Practice Bulletin No. 116, November 2010, Reaffirmed 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. *Summary: delivery of a newborn with meconium-stained amniotic fluid*. Committee Opinion No. 689, March 2017c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, American Academy of Pediatrics. *Neonatal encephalopathy and neurologic outcome*. Washington, ACOG, 2014.
- Ananth CV, Chauhan SP, Chen HY, et al. Electronic fetal monitoring in the United States. *Obstet Gynecol* 2013;121(5):927.
- Anderson BL, Scerbo MW, Belfore LA, et al. Time and number of displays impact critical signal detection in fetal heart rate tracings. *Am J Perinatol* 2011;28(6):435.
- Angel J, Knuppel R, Lake M. Sinusoidal fetal heart rate patterns associated with intravenous butorphanol administration. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:465.
- Anyagbunam AM, Ditchik A, Stoessel R, et al. Vibroacoustic stimulation of the fetus entering the second stage of labor. *Obstet Gynecol* 1994; 83:963.
- Api O, Carvalho JS. Fetal dysrhythmias. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22(1):31.
- Arikan GM, Scholz HS, Petru E, et al. Cord blood oxygen saturation in vigorous infants at birth: what is normal? *BJOG* 2000;107:987.
- Ayres-de-Campos D, Bernardes J, Costa-Pereira A, et al. Inconsistencies in classification by experts of cardiotocograms and subsequent clinical decision. *BJOG* 1999;106:1307.
- Bakker JJ, Verhoeven CJ, Janssen PF, et al. Outcomes after internal versus external tocodynamometry for monitoring labor. *N Engl J Med* 2010;362: 306.
- Bakker PC, Kurver PH, Duik DJ, et al. Elevated uterine activity increases the risk of fetal acidosis at birth. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:313.
- Ball RH, Parer JT. The physiologic mechanisms of variable decelerations. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1683.
- Bannerman CG, Grobman WA, Antoniewicz L. Assessment of the concordance among 2-tier, 3-tier, and 5-tier fetal heart rate classification systems. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(3):288.e1.
- Banta HD, Thacker SB. Electronic fetal monitoring: lessons from a formative case of health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18:762.
- Becker JH, Bax L, Amer-Wählin I, et al. ST analysis of the fetal electrocardiogram in intrapartum fetal monitoring. *Obstet Gynecol* 2012;119:145.
- Belfort MA, Saade GR, Thom E, et al. A randomized trial of intrapartum fetal ECG ST-segment analysis. *N Engl J Med* 2015;373(7):632.
- Blackwell SC, Groman WA, Antoniewicz L, et al. Interobserver and intra-observer reliability of the NICHD 3-tier fetal heart rate interpretation system. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:378.e1.
- Blackwell SC, Moldenhauer J, Hassan SS, et al. Meconium aspiration syndrome in term neonates with normal acid-base status at delivery: is it different? *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1422.
- Bloom SL, Spong CY, Thom E, et al. Fetal pulse oximetry and cesarean delivery. *N Engl J Med* 2006;335:21.
- Bloom SL, Swindle RG, McIntire DD, et al. Fetal pulse oximetry: duration of desaturation and intrapartum outcome. *Obstet Gynecol* 1999;93:1036.
- Boehm FH. Prolonged end stage fetal heart rate deceleration. *Obstet Gynecol* 1975;45:579.
- Brocato B, Lewis D, Mulekar M, et al. Obesity's impact on intrapartum electronic fetal monitoring. *J Matern Fetal Neonatal Med* August 30, 2017 [Epub ahead of print] Brook I: Infected neonatal cephalohematomas caused by anaerobic bacteria. *J Perinat Med* 2005;33(3):255.
- Bullens LM, van Runnard Heimel PJ, van der Hout-van der Jaqt MB, et al. Interventions for intrauterine resuscitation in suspected fetal distress during term labor: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2015;70(8): 524.
- Cahill AG, Roehl KA, Odibo AO, et al. Association and prediction of neonatal acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:206.e1.
- Caldeyro-Barcia R, Poseiro JJ. Physiology of the uterine contraction. *Clin Obstet Gynecol* 1960;3:386.
- Chen HY, Chauhan SP, Ananth C. Electronic fetal heart monitoring and its relationship to neonatal and infant mortality in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6):491.e1.
- Clapp JF, Peress NS, Wesley M, et al. Brain damage after intermittent partial cord occlusion in the chronically instrumented fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:504.
- Clark SL, Gimovsky ML, Miller FC. The scalp stimulation test: a clinical alternative to fetal scalp blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148: 274.
- Clark SL, Nageotte MP, Garite TJ, et al. Intrapartum management of category II fetal heart rate tracings: towards standardization of care. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(2):89.
- Coletta J, Murphy E, Rubeo Z, et al. The 5-tier system of assessing fetal heart rate tracings is superior to the 3-tier system in identifying fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:226.e1.
- Cook VD, Spinnato JA. Terbutaline tocolysis prior to cesarean section for fetal distress. *J Matern Fetal Med* 1994; 3:219.

- Dad N, Abushama M, Konje JC, *et al.* What is the role of amnioinfusion in modern day obstetrics? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(17):2823.
- Davidson SR, Rankin JH, Martin CB Jr, *et al.* Fetal heart rate variability and behavioral state: analysis by power spectrum. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:717.
- Dawes GS: The control of fetal heart rate and its variability in counts. In Kunzel W (ed): *Fetal Heart Rate Monitoring* 1985, Berlin, Springer.
- Dawes GS, Fox HE, Leduc BM, *et al.* Respiratory movements and rapid eye movement sleep in the foetal lamb. *J Physiol* 1972;220:119.
- Dawes GS, Visser GHA, Goodman JDS, *et al.* Numerical analysis of the human fetal heart rate: modulation by breathing and movement. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:535.
- Del Valle GO, Joffe GM, Izquierdo LA, *et al.* Acute posttraumatic fetal anemia treated with fetal intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:127.
- Devane D, Lalor JG, Daly S, *et al.* Cardiotocography versus intermittent auscultation of fetal heart on admission to labour ward for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD005122.
- Devoe L: ECG analysis: the next generation in electronic fetal monitoring? *Contemporary Ob/Gyn*, September 15, 2006.
- Dollberg S, Livny S, Mordechev N, *et al.* Nucleated red blood cells in meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol* 2001;97:593.
- Doria V, Papageorgiou AT, Gustafsson A, *et al.* Review of the first 1502 cases of ECG-ST waveform analysis during labour in a teaching hospital. *BJOG* 2007;114:1202.
- Duffy CR, Odibo AO, Roehl KA, *et al.* Effect of magnesium sulfate on fetal heart rate patterns in the second stage of labor. *Obstet Gynecol* 2012; 119(6): 1129.
- East CE, Brennecke SP, King JF, *et al.* The effect of intrapartum fetal pulse oximetry, in the presence of a nonreassuring fetal heart rate pattern, on operative delivery rates: a multicenter, randomized, controlled trial (the FOREMOST trial). *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:606.
- Eberle RL, Norris MC, Eberle AM, *et al.* The effect of maternal position on fetal heart rate during epidural or intrathecal labor analgesia. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:150.
- Edersheim TG, Hutson JM, Druzin ML, *et al.* Fetal heart rate response to vibratory acoustic stimulation predicts fetal pH in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1557.
- Eggink BH, Richardson CJ, Rowen JL. Gardnerella vaginalis-infected scalp hematoma associated with electronic fetal monitoring. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:276.
- Egley CC, Bowes WA, Wagner D. Sinusoidal fetal heart rate pattern during labor. *Am J Perinatol* 1991;8:197.
- Elimian A, Figueroa R, Tejani N. Intrapartum assessment of fetal wellbeing: a comparison of scalp stimulation with scalp pH sampling. *Obstet Gynecol* 1997;89:373.
- Elliott C, Warrick PA, Graham E, *et al.* Graded classification of fetal heart rate tracings: association with neonatal metabolic acidosis and neurologic morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(3):258.e1.
- Epstein H, Waxman A, Gleicher N, *et al.* Meperidine induced sinusoidal fetal heart rate pattern and reversal with naloxone. *Obstet Gynecol* 1982;59:225.
- Faro S, Martens MG, Hammill HA, *et al.* Antibiotic prophylaxis: is there a difference? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:900.
- Farrell T, Chien PFW, Gordon A. Intrapartum umbilical artery Doppler velocimetry as a predictor of adverse perinatal outcome: a systematic review. *BJOG* 1999;106:783.
- Fraser WD, Hofmeyer J, Lede R, *et al.* Amnioinfusion for the prevention of the meconium aspiration syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:9.
- Freeman RK, Garite TH, Nageotte MP: *Fetal Heart Rate Monitoring*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- Garite TJ, Dildy GA, McNamara H, *et al.* A multicenter controlled trial of fetal pulse oximetry in the intrapartum management of nonreassuring fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1049.
- Ghidini A, Spong CY: Severe meconium aspiration syndrome is not caused by aspiration of meconium. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:931.
- Gilstrap LC III, Hauth JC, Hankins GD, *et al.* Second stage fetal heart rate abnormalities and type of neonatal acidemia. *Obstet Gynecol* 1987;70:191.
- Goodwin TM, Milner-Masterson L, Paul RH. Elimination of fetal scalp blood sampling on a large clinical service. *Obstet Gynecol* 1994;83:971.
- Gorenberg DM, Pattillo C, Hendi P, *et al.* Fetal pulse oximetry: correlation between oxygen desaturation, duration, and frequency and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:136.
- Graham EM, Petersen SM, Christo DK, *et al.* Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring and the prevention of perinatal brain injury. *Obstet Gynecol* 2006;108:656.
- Greenwood C, Lalchandani S, MacQuillan K, *et al.* Meconium passed in labor: how reassuring is clear amniotic fluid? *Obstet Gynecol* 2003;102: 89.
- Grimes DA, Peipert JF. Electronic fetal monitoring as a public health screening program. *Obstet Gynecol* 2010;116:1397.
- Gull I, Jaffa AJ, Oren M, *et al.* Acid accumulation during end-stage bradycardia in term fetuses: how long is too long? *BJOG* 1996;103:1096.
- Gunn AJ: Cerebral hypothermia for prevention of brain injury following perinatal asphyxia. *Curr Opin Pediatr* 2000;12(2):111.
- Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, *et al.* Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest* 1997;99(2):248.
- Hallak M, Martinez-Poyer J, Kruger ML, *et al.* The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate parameters: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1222.
- Hammacher K, Huter K, Bokelmann J, *et al.* Foetal heart frequency and perinatal conditions of the fetus and newborn. *Gynaecologia* 1968;166: 349.
- Hankins GD, Leicht TL, Van Houk JW. Prolonged fetal bradycardia secondary to maternal hypothermia in response to urosepsis. *Am J Perinatol* 1997;14:217.
- Hauth JC, Hankins GV, Gilstrap LC, *et al.* Uterine contraction pressures with oxytocin induction/augmentation. *Obstet Gynecol* 1986;68:305.
- Hendricks CH: Uterine contractility changes in the early puerperium. *Clin Obstet Gynecol* 196;1(1):125.
- Herbert CM, Boehm FH. Prolonged end-stage fetal heart deceleration: a reanalysis. *Obstet Gynecol* 1981;57:589.
- Hill JB, Alexander JM, Sharma SK, *et al.* A comparison of the effects of epidural and meperidine analgesia during labor on fetal heart rate. *Obstet Gynecol* 2003;102:333.
- Hofmeyr GJ, Lawrie TA. Amnioinfusion for potential or suspected umbilical cord compression in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD000013.
- Hofmeyr GJ, Xu H, Eke AC. Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labour. *Cochrane Database Syst* 2014;Rev 1:CD000014.
- Hon EH. The electronic evaluation of the fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 1958;75:1215.
- Hon EH. The fetal heart rate patterns preceding death in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:47.
- Hon EH, Bradford AM, Hess OW. The electronic evaluation of the fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:291.
- Ikeda T, Murata Y, Quilligan EJ, *et al.* Two sinusoidal heart rate patterns in fetal lambs undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:462.
- Impey L, Raymonds M, MacQuillan K, *et al.* Admission cardiotocography: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:465.
- INFANT Collaborative Group. Computerised interpretation of fetal heart rate during labour (INFANT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389(10080):1719.
- Itskovitz J, LaGamma EF, Rudolph AM. Heart rate and blood pressure response to umbilical cord compression in fetal lambs with special reference to the mechanisms of variable deceleration. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:451.
- Jackson M, Holmgren CM, Esplin MS, *et al.* Frequency of fetal heart rate categories and short-term neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 2011;118: 803.
- Jaeggi ET, Friedberg MK. Diagnosis and management of fetal bradyarrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31 Suppl 1:S50.
- Jansson LM, Velez M, McConnell K, *et al.* Maternal buprenorphine treatment and fetal neurobehavioral development. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(5):529. e1.
- Jazayeri A, Politz L, Tsibris JC, *et al.* Fetal erythropoietin levels in pregnancies complicated by meconium passage: does meconium suggest fetal hypoxia? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:188.
- Johnson TR Jr, Compton AA, Rotmeusch J, *et al.* Significance of the sinusoidal fetal heart rate pattern. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:446.
- Jovanovic R, Nguyen HT. Experimental meconium aspiration in guinea pigs. *Obstet Gynecol* 1989;73:652.
- Keith RD, Beckley S, Garibaldi JM, *et al.* A multicentre comparative study of 17 experts and an intelligent computer system for managing labour using the cardiotocogram. *BJOG* 1995;102:688.
- Klausner CK, Christensen EE, Chauhan SP, *et al.* Use of fetal pulse oximetry among high-risk women in labor: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1810.
- Klavan M, Laver AT, Boscola MA. Clinical concepts of fetal heart rate monitoring. *Waltham, Hewlett-Packard*, 1977.
- Knaven O, Ganzevoort W, deBoer M, *et al.* Fetal heart rate variation after corticosteroids for fetal maturation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;216:38.

- Kozuma S, Watanabe T, Bennet L, *et al.* The effect of carotid sinus denervation on fetal heart rate variation in normoxia, hypoxia and post-hypoxia in fetal sleep. *BJOG* 1997;104:460.
- Krebs HB, Petres RE, Dunn LJ. Intrapartum fetal heart rate monitoring. 5. Fetal heart rate patterns in the second stage of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:435.
- Krebs HB, Petres RE, Dunn LJ, *et al.* Intrapartum fetal heart rate monitoring. 6. Prognostic significance of accelerations. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:297.
- Kruger K, Hallberg B, Blennow M, *et al.* Predictive value of fetal scalp blood lactate concentration and pH as markers of neurologic disability. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1072.
- Künzel W: Fetal heart rate alterations in partial and total cord occlusion. In Künzel W (ed): *Fetal Heart Rate Monitoring: Clinical Practice and Pathophysiology*. Berlin, Springer, 1985.
- Larma JD, Silva AM, Holcroft CJ, *et al.* Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring and the identification of metabolic acidosis and hypoxicischemic encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(3):301.e1.
- Lee CV, DiLaretto PC, Lane JM. A study of fetal heart rate acceleration patterns. *Obstet Gynecol* 1975;45:142.
- Leveno KJ, Cunningham FG, Nelson S. Prospective comparison of selective and universal electronic fetal monitoring in 34,995 pregnancies. *N Engl J Med* 1986;315:615.
- Leveno KJ, Quirk JG, Cunningham FG, *et al.* Prolonged pregnancy: observations concerning the causes of fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:465.
- Lin CC, Piolet BW, Poon E, *et al.* Effect of magnesium sulfate on fetal heart rate variability in preeclamptic patients during labor. *Am J Perinatol* 1988;5(3):208.
- Lin CC, Vassallo B, Mittendorf R. Is intrapartum vibroacoustic stimulation an effective predictor of fetal acidosis? *J Perinat Med* 2001;29:506.
- Lowe TW, Leveno KJ, Quirk JG, *et al.* Sinusoidal fetal heart rate patterns after intrauterine transfusion. *Obstet Gynecol* 1984;64:215.
- Macones GA, Hankins GD, Spong CY, *et al.* The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *Obstet Gynecol* 2008;112(3):661.
- Macri CJ, Schrimmer DB, Leung A, *et al.* Prophylactic amnioinfusion improves outcome of pregnancy complicated by thick meconium and oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:117.
- Martis R, Emilia O, Nurdiani DS, *et al.* Intermittent auscultation (IA) of fetal heart rate in labour for fetal well-being. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD008680.
- Mathews TG, Warshaw JB. Relevance of the gestational age distribution of meconium passage in utero. *Pediatrics* 1979;64:30.
- McGregor JA, McFarren T. Neonatal cranial osteomyelitis: a complication of fetal monitoring. *Obstet Gynecol* 1989;73(2):490.
- Melchior J, Bernard N. Incidence and pattern of fetal heart rate alterations during labor. In Künzel W (ed). *Fetal Heart Rate Monitoring: Clinical Practice and Pathophysiology*. Berlin, Springer, 1985.
- Mercier FJ, Dounas M, Bouaziz H, *et al.* Intravenous nitroglycerin to relieve intrapartum fetal distress related to uterine hyperactivity: a prospective observation study. *Anesth Analg* 1997;84:1117.
- Mires G, Williams F, Howie P. Randomised controlled trial of cardiotocography versus Doppler auscultation of fetal heart at admission in labour in low risk obstetric population. *BMJ* 2001;322:1457.
- Miyazaki FS, Nevarez F. Saline amnioinfusion for relief of repetitive variable decelerations: a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:301.
- Miyazaki FS, Taylor NA. Saline amnioinfusion for relief of variable or prolonged decelerations. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:670.
- Modanlou H, Freeman RK. Sinusoidal fetal heart rate pattern: its definition and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:1033.
- Mueller-Heubach E, Battelli AF. Variable heart rate decelerations and transcutaneous PO₂ (tc PO₂) during umbilical cord occlusion in the fetal monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:796.
- Murata Y, Martin CB, Ikenoue T, *et al.* Fetal heart rate accelerations and late decelerations during the course of intrauterine death in chronically catheterized rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:218.
- Murotsuki J, Bocking AD, Gagnon R. Fetal heart rate patterns in growth-restricted fetal sleep induced by chronic fetal placental embolization. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:282.
- Murphy KW, Russell V, Collins A, *et al.* The prevalence, aetiology and clinical significance of pseudo-sinusoidal fetal heart rate patterns in labour. *BJOG* 1991;98:1093.
- Myers RE. Two patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:246.
- Myers RE, Mueller-Heubach E, Adamsons K. Predictability of the state of fetal oxygenation from a quantitative analysis of the components of late deceleration. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:1083.
- Nageotte MP, Bertucci L, Towers CV, *et al.* Prophylactic amnioinfusion in pregnancies complicated by oligohydramnios: a prospective study. *Obstet Gynecol* 1991;77:677.
- Nathan L, Leveno KJ, Carmody TJ, *et al.* Meconium: a 1990s perspective on an old obstetric hazard. *Obstet Gynecol* 1994;83:328.
- National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop. Electronic fetal heart rate monitoring: research guidelines for integration. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1385.
- Nedelcu J, Klein MA, Aquizzi A, *et al.* Resuscitative hypothermia protects the neonatal rat brain from hypoxic-ischemic injury. *Brain Pathol* 2000;10(1):61.
- Neesham DE, Umstad MP, Cincotta RB, *et al.* Pseudo-sinusoidal fetal heart rate pattern and fetal anemia: case report and review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993;33:386.
- Neilson DR Jr, Freeman RK, Mangan S. Signal ambiguity resulting in unexpected outcome with external fetal heart rate monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:717.
- Neilson JP. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour. *Cochrane Database System* 2015;Rev 5:CD000116.
- Nensi A, De Silva DA, von Dadelszen P, *et al.* Effect of magnesium sulphate on fetal heart rate parameters: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(12):1055.
- Nicolaides KH, Sadovsky G, Cetin E. Fetal heart rate patterns in red blood cell isoimmunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:351.
- Nunes I, Ayres-de-Campos D, Costa-Santos C, *et al.* Differences between external and internal fetal heart rate monitoring during the second stage of labor: a prospective observational study. *J Perinat Med* 2014;42(4):493.
- Ogundipe OA, Spong CY, Ross MG. Prophylactic amnioinfusion for oligohydramnios: a re-evaluation. *Obstet Gynecol* 2014;84:544.
- Owen J, Henson BV, Hauth JC. A prospective randomized study of saline solution amnioinfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1146.
- Parer JT. Personalities, politics and territorial tiffs: a half century of fetal heart rate monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6):548.
- Parer JT, Ikeda T. A framework for standardized management of intrapartum fetal heart rate pattern. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:26.
- Parer JT, King TL. Fetal heart rate monitoring: the next step? *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(6):520.
- Parer WJ, Parer JT, Holbrook RH, *et al.* Validity of mathematical models of quantitating fetal heart rate variability. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:402.
- Paul RH, Snidon AK, Yeh SY. Clinical fetal monitoring. 7. The evaluation and significance of intrapartum baseline FHR variability. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123:206.
- Paul WM, Quilligan EJ, MacLachlan T. Cardiovascular phenomena associated with fetal head compression. *Am J Obstet Gynecol* 1964;90:824.
- Petrie RH. Dose/response effects of intravenous meperidine in fetal heart rate variability. *J Matern Fetal Med* 1993;2:215.
- Phelan JP, Ahn MO. Perinatal observations in forty-eight neurologically impaired term infants. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:424.
- Picquard F, Hsiung R, Mattauer M, *et al.* The validity of fetal heart rate monitoring during the second stage of labor. *Obstet Gynecol* 1988;72:746.
- Pierce J, Gaudier FL, Sanchez-Ramos L. Intrapartum amnioinfusion for meconium-stained fluid: meta-analysis of prospective clinical trials. *Obstet Gynecol* 2000;95:1051.
- Pillai M, James D. The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990;76:812.
- Pontonier G, Puech F, Grandjean H, *et al.* Some physical and biochemical parameters during normal labour. Fetal and maternal study. *Biol Neonate* 1975;26:159.
- Pressman EK, Blakemore KJ. A prospective randomized trial of two solutions for intrapartum amnioinfusion: effects on fetal electrolytes, osmolality, and acid-base status. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:945.
- Ramin KD, Leveno KJ, Kelly MS, *et al.* Amniotic fluid meconium: a fetal environmental hazard. *Obstet Gynecol* 1996;87:181.
- Rathore AM, Singh R, Ramji S, *et al.* Randomised trial of amnioinfusion during labour with meconium stained amniotic fluid. *BJOG* 2002;109:17.
- Renou P, Warwick N, Wood C. Autonomic control of fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 105:949, 1969 Resnik R: Electronic fetal monitoring:

- the debate goes on . . . and on . . . and on. *Obstet Gynecol* 2013;121(5):917.
- Rinehart BK, Terrone DA, Barrow JH, *et al.* Randomized trial of intermittent or continuous amnioinfusion for variable decelerations. *Obstet Gynecol* 2000;96:571.
- Rocha E, Hammond R, Richardson B. Necrotic cell injury in the preterm and near-term ovine fetal brain after intermittent umbilical cord occlusion. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:488.
- Rogers MS, Mongelli M, Tsang KH, *et al.* Lipid peroxidation in cord blood at birth: the effect of labour. *BJOG* 1998;105:739.
- Samueloff A, Langer O, Berkus M, *et al.* Is fetal heart rate variability a good predictor of fetal outcome? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:39.
- Schucker JL, Sarno AP, Egerman RS, *et al.* The effect of butorphanol on the fetal heart rate reactivity during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:491.
- Sherer DM. Blunted fetal response to vibroacoustic stimulation associated with maternal intravenous magnesium sulfate therapy. *Am J Perinatol* 1994;11:401.
- Sholapurkar SL. The conundrum of vanishing early decelerations in British obstetrics, a step backwards? Detailed appraisal of British and American classifications of fetal heart rate decelerations—fallacies of emphasis on waveform and putative aetiology. *J Obstet Gynaecol* 2012;32(6):505.
- Simpson KR, James DC. Efficacy of intrauterine resuscitation techniques in improving fetal oxygen status during labor. *Obstet Gynecol* 2005;105:1362.
- Skupski DW, Rosenberg CR, Eglinton GS. Intrapartum fetal stimulation tests: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2002;99:129.
- Smith CV, Nguyen HN, Phelan JP, *et al.* Intrapartum assessment of fetal wellbeing: a comparison of fetal acoustic stimulation with acid-base determinations. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:726.
- Smith JH, Anand KJ, Cotes PM, *et al.* Antenatal fetal heart rate variation in relation to the respiratory and metabolic status of the compromised human fetus. *BJOG* 1988;95:980.
- Southall DP, Richards J, Hardwick RA, *et al.* Prospective study of fetal heart rate and rhythm patterns. *Arch Dis Child* 1980;55:506.
- Spong CY, Ogundipe OA, Ross MG. Prophylactic amnioinfusion for meconium-stained amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:931.
- Spong CY, Rasul C, Colleá JV, *et al.* Characterization and prognostic significance of variable decelerations in the second stage of labor. *Am J Perinatol* 1998;15:369.
- Stewart RD, Bleich AT, Lo JY, *et al.* Defining uterine tachysystole: how much is too much? *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:290.e1.
- Stiller R, von Mering R, König V, *et al.* How well does reflectance pulse oximetry reflect intrapartum fetal acidosis? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1351.
- Tahir Mahmood U, O'Gorman C, Marchocki Z, *et al.* Fetal scalp stimulation (FSS) versus fetal blood sampling (FBS) for women with abnormal fetal heart rate monitoring in labor: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* May 19, 2017 [Epub ahead of print].
- Thakor AS, Giussani DA. Effects of acute acidemia on the fetal cardiovascular defense to acute hypoxemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;296(1):R90.
- Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, *et al.* Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 8a. ed. New York, McGraw-Hill, 2016.
- Tooley JR, Satas S, Porter H, *et al.* Head cooling with mild systemic hypothermia in anesthetized piglets is neuroprotective. *Ann Neurol* 2003;53(1): 65.
- Usta IM, Mercer BM, Aswad NK, *et al.* The impact of a policy of amnioinfusion for meconium-stained amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 1995;85:237.
- Van Geijn HP, Jongsma HN, deHaan J, *et al.* Heart rate as an indicator of the behavioral state. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:1061.
- Verdurmen KM, Hulsenboom AD, van Laar JO, *et al.* Effect of tocolytic drugs on fetal heart rate variability: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(20):2387.
- Wagner BP, Nedelcu J, Martin E. Delayed postischemic hypothermia improves long-term behavioral outcome after cerebral hypoxia-ischemia in neonatal rats. *Pediatr Res* 2002;51(3):354.
- Walker J. Foetal anoxia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1953;61:162.
- Wenstrom K, Andrews WW, Maher JE. Amnioinfusion survey: prevalence protocols and complications. *Obstet Gynecol* 1995;86:572.
- Westgate J, Harris M, Curnow JSH, *et al.* Plymouth randomized trial of cardiotocogram only versus ST waveform plus cardiotocogram for intrapartum monitoring in 2400 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1151.
- Westgate JA, Bennet L, De Haan HH, *et al.* Fetal heart rate overshoot during repeated umbilical cord occlusion in sheep. *Obstet Gynecol* 2001;97:454.
- Wiberg-Itzel E, Lippuner C, Norman M, *et al.* Determination of pH or lactate in fetal scalp blood in management of intrapartum fetal distress: randomised controlled multicenter trial. *BMJ* 2008;336:1284.
- Yam J, Chua S, Arulkumaran S. Intrapartum fetal pulse oximetry. Part I: principles and technical issues. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:163.
- Yang M, Stout MJ, López JD, *et al.* Association of fetal heart rate baseline change and neonatal outcomes. *Am J Perinatol* 2017;34(9):879.
- Young BK, Katz M, Wilson SJ. Sinusoidal fetal heart rate, 1. Clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 1980a;136:587.
- Young BK, Weinstein HM. Moderate fetal bradycardia. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:271.
- Young DC, Gray JH, Luther ER, *et al.* Fetal scalp blood pH sampling: its value in an active obstetric unit. *Am J Obstet Gynecol* 1980b;136:276.
- Young RC, Zhang P. Functional separation of deep cytoplasmic calcium from subplasmalemmal space calcium in cultured human uterine smooth muscle cells. *Cell Calcium* 2004;36(1):11.
- Zalar RW, Quilligan EJ. The influence of scalp sampling on the cesarean section rate for fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:239.

CAPÍTULO 25

Analgesia obstétrica y anestesia

PRINCIPIOS GENERALES	486
ANALGESIA Y SEDACIÓN DURANTE EL TRABAJO DE PARTO	487
ANALGESIA REGIONAL	488
ANALGESIA NEUROAXIAL	490
INFILTRACIÓN LOCAL PARA EL PARTO POR CESÁREA	497
ANESTESIA GENERAL	498
ANALGESIA POSPARTO	500

Estamos en deuda con Sir James Y. Simpson, el descubridor del cloroformo, por la introducción de la anestesia en la práctica obstétrica. Él empleó éter para este propósito en 1847, y lo reemplazó por el cloroformo. Todos están de acuerdo con los notables beneficios derivados de la anestesia cuando se deben realizar procedimientos operatorios, pero aún existe una considerable diferencia de opinión en cuanto a la conveniencia de su empleo habitual en el parto normal.

— J. Whitridge Williams (1903)

Según lo citado por Williams, la introducción de las técnicas anestésicas tuvo gran acogida en la obstetricia, sin embargo, presenta desafíos únicos. El parto comienza sin previo aviso, y la anestesia puede ser requerida unos minutos después de una comida completa. El vómito con aspiración potencial del contenido gástrico es una amenaza constante debido al retraso del vaciamiento gástrico durante el embarazo. Los trastornos del embarazo, como la pre-eclampsia, el desprendimiento de la placenta o la sepsis, componen la provisión adicional de anestesia obstétrica.

En Estados Unidos, entre 1995 y 2005, de todas las muertes relacionadas con la anestesia, 3.6% correspondió a mujeres embarazadas (Li, 2009). Creanga y colaboradores (2017) analizaron las muertes de mujeres durante el embarazo y parto en Estados Unidos desde 2011 hasta 2013. De estas muertes, encontraron que 3 de cada 2 000 (0.2%) fueron atribuibles a complicaciones de la anestesia. Entre 1979 y 2002, como se muestra en el **cuadro 25-1**, las tasas de mortalidad materna relacionadas con la anestesia disminuyeron casi 60%, y en la actualidad, aproximadamente cinco muertes por millón de nacidos vivos se relacionan con las complicaciones de la anestesia.

Alrededor de dos tercios de las muertes asociadas con la anestesia general se deben a un fallo de intubación o problemas de inducción durante el parto por cesárea. Las muertes relacionadas con la analgesia regional son causadas por bloqueos espinales o epidurales altos, 26%; fallo respiratorio, 19%; y reacción al fármaco, 19%. La mejora de la tasa de mortalidad para la anestesia general es especialmente notable, si se considera que dicha anestesia se usa ahora en los pacientes de mayor riesgo y en las emergencias más apremiantes, es decir, los intervalos de decisión a incisión <15 minutos (Bloom, 2005).

CUADRO 25-1 Tasas de mortalidad y la razón por muertes relacionadas con la anestesia durante el parto por cesárea según el tipo de anestesia en Estados Unidos, 1979-2002

Año	Tasas de mortalidad ^a		Razón de tasa
	General	Regional	
1979-1984	20.0	8.6	2.3 (95% CI 1.9-2.9)
1985-1990	32.3	1.9	16.7 (95% CI 12.9-21.8)
1991-1996	16.8	2.5	6.7 (95% CI 3.0-14.9)
1997-2002	6.5	3.8	1.7 (95% CI 0-4.6)

^a Muertes por millón de anestésicos generales o regionales. CI = intervalo de confianza. Datos de Hawkins, 2011.

El factor más significativo vinculado a la menor tasa de mortalidad materna es el mayor uso de la analgesia regional (Hawkins, 2011). La cobertura de anestesia hospitalaria, la cual está disponible durante todo el día, es sin duda otro factor que contribuye. En la actualidad, existen informes sobre complicaciones derivadas de un mayor uso de la analgesia regional. De hecho, en comparación con los datos anteriores a 1990, la anestesia obstétrica posterior a ese año se asoció con más reclamos legales relacionados con la analgesia regional (Davies, 2009). En un análisis reciente, de 466 442 altas hospitalarias obstétricas, las complicaciones relacionadas con la analgesia regional representaron 81% de los eventos adversos relacionados con la anestesia (Guglielminotti, 2015).

Estudios recientes en humanos sugieren que para el feto es poco probable que la exposición única y relativamente corta al anestésico general y la sedación, tengan efectos negativos en el comportamiento o el aprendizaje posterior. Esta evidencia se presenta en el capítulo 46 (p. 901). En este sentido, en 2016, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, *Food and Drug Administration*) advirtió que el uso repetido o prolongado de anestésicos generales y fármacos sedantes en mujeres embarazadas durante el tercer trimestre, podría afectar el desarrollo del cerebro fetal. Los medicamentos enumerados incluyen agentes inhalatorios utilizados en la anestesia general, así como el lorazepam, la ketamina, el propofol y el midazolam. En particular, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a) y la Sociedad para la Anestesia Obstétrica y Perinatología (2017) expresaron su preocupación con esta declaración y mencionaron la falta de datos humanos significativos, especialmente en mujeres embarazadas, para respaldar esta advertencia.

PRINCIPIOS GENERALES

Servicios de anestesia obstétrica

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) reconoce que la solicitud de una mujer para el alivio del dolor de parto es una indicación médica suficiente para su suministro. La identificación de cualquiera de los factores de riesgo detallados en el cuadro 25-2, debe impulsar la consulta con el personal de anestesia para permitir un plan de manejo conjunto. Este plan debe incluir estrategias para minimizar la necesidad de anestesia de emergencia.

Los objetivos para optimizar los servicios de anestesia obstétrica han sido establecidos por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) y la Sociedad Americana de Anestesiólogos (2016) e incluyen:

CUADRO 25-2 Factores maternos que pueden requerir una consulta anestésica
Índice de masa corporal >30 kg/m ²
Cuello corto o grueso, o deformidad esquelética del cuello
Lesiones obstructivas: edema, anomalías anatómicas, trauma
Disminución del rango del movimiento en la apertura de la boca o mandíbula pequeña
Tiromegalia u otro tumor del cuello
Síndrome de preeclampsia grave
Trastornos de sangrado
Complicaciones obstétricas con un alto riesgo de parto quirúrgico
Complicaciones médicas maternas como la enfermedad cardiopulmonar
Complicaciones anestésicas previas

1. Disponibilidad de un médico con licencia, que esté acreditado para administrar un anestésico apropiado cuando sea necesario, y para mantener el apoyo de las funciones vitales en una emergencia obstétrica.
 2. Disponibilidad del personal de anestesia para permitir el inicio de un parto por cesárea dentro de los 30 minutos de la decisión de realizar el procedimiento.
- Personal de anestesia disponible de inmediato para efectuar un parto por cesárea de emergencia durante el parto activo de una mujer, que intenta el parto vaginal después de una cesárea (capítulo 31, p. 597).
3. Nombramiento de un anestesiólogo calificado para ser responsable de todos los anestésicos administrados.
 4. Disponibilidad de un médico obstetra calificado para realizar el parto vaginal o parto por cesárea durante la administración de la anestesia.
 5. Disponibilidad de equipo, instalaciones y personal de apoyo igual al provisto en cualquier salón quirúrgico.
 6. Disponibilidad inmediata de personal, aparte del equipo quirúrgico, para asumir la responsabilidad de la reanimación de un recién nacido deprimido (capítulo 32, p. 606).

Para cumplir con estos objetivos, generalmente es necesaria la cobertura de anestesia hospitalaria las 24 horas. Proporcionar dicho servicio en instalaciones más pequeñas es más difícil —un problema notable debido a que aproximadamente un tercio de todos los hospitales que brindan atención obstétrica realizan menos de 500 partos por año. La carga financiera en que se incurre para proporcionar cobertura de anestesia obstétrica 24/7 puede resultar en déficits de costos (Bell, 2000). Para agravar esta carga, algunos pagadores de terceros han negado el reembolso de la analgesia epidural en ausencia de una indicación médica específica, un enfoque repudiado por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a).

Con respecto a los obstetras, deben ser competentes en la analgesia local y pudenda. Ésta puede ser administrada de forma apropiada en circunstancias seleccionadas, descritas en la página 489.

Principios de alivio del dolor

Hawkins (2010) enfatizó que el dolor de parto es una respuesta muy individual a los estímulos variables, los cuales se reciben e interpretan de forma única (figura 25-1). Estos estímulos son modificados por circunstancias emocionales, motivacionales, cognitivas, sociales y culturales. El dolor de parto causado por las contracciones uterinas y la dilatación del cuello uterino, se transmite a través de los nervios simpáticos aferentes viscerales, los cuales ingresan a la médula espinal desde T₁₀ hasta L₁. Posteriormente, la dilatación perineal transmite estímulos dolorosos a través del nervio pudendo y los nervios sacros S₂ a S₄. Las respuestas corticales al dolor y la ansiedad durante el parto son complejas y pueden estar influenciadas por las expectativas maternas, su edad, preparación a través de la educación, apoyo emocional y otros factores. La percepción del dolor se acrecienta con el miedo y la necesidad de moverse en varias posiciones. Una mujer puede estar motivada a tener un cierto tipo de experiencia en el parto, y estas opiniones influirán en su juicio con respecto al manejo del dolor.

Las respuestas fisiológicas de la mujer al dolor pueden influenciar el bienestar materno y fetal, y el progreso del parto. Por ejemplo, la hiperventilación puede inducir la hipocapnia. Una mayor tasa metabólica aumenta el consumo de oxígeno. Los incrementos en el gasto cardíaco y la resistencia vascular pueden elevar la presión sanguínea materna. El dolor, el estrés y la ansiedad desencadenan la liberación de hormonas del estrés como el cortisol y las β-endorfinas. La respuesta del sistema nervioso simpático al dolor

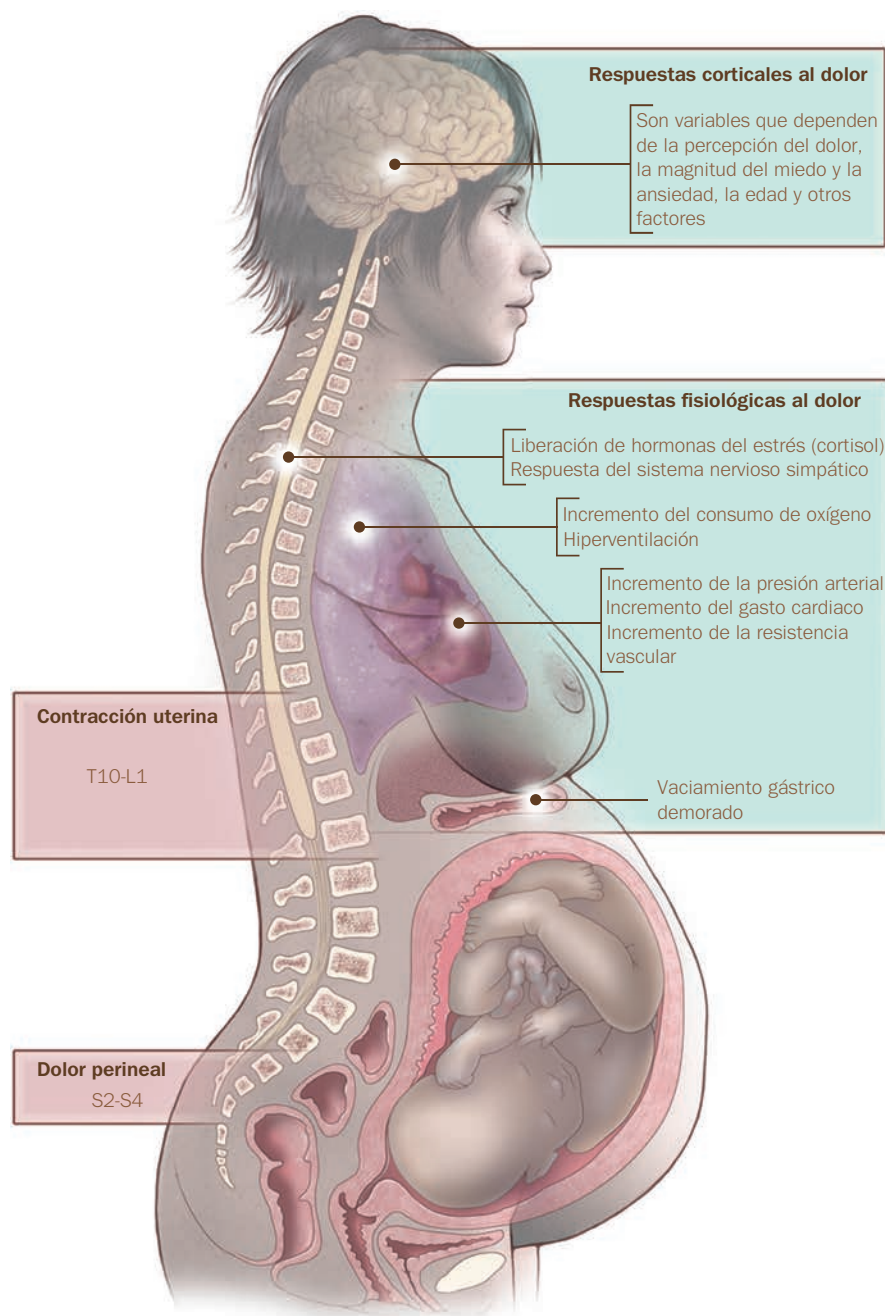


FIGURA 25-1 Fuentes de dolor durante el trabajo de parto y las respuestas fisiológicas maternas. (Reproducida con permiso de Hawkins JL: Epidural analgesia for labor and delivery, N Engl J Med. 2010 april 22; 362 (16): 1503-1510.)

conduce a una marcada elevación de las catecolaminas circulantes, las cuales pueden afectar de forma adversa la actividad uterina y el flujo sanguíneo uteroplacentario. La analgesia efectiva atenúa o elimina estas respuestas.

ANALGESIA Y SEDACIÓN DURANTE EL TRABAJO DE PARTO

Si las contracciones uterinas y la dilatación del cuello uterino causan molestias, se ofrece alivio del dolor. Si la analgesia neuroaxial está contraindicada, no está disponible, o se ha rechazado, un narcótico del [cuadro 25-3](#) más uno de los fármacos tranquilizantes y antieméticos como la prometazina (Phenergan) suelen ser apropiados. Con un exitoso programa de analgesia y sedación, la madre descansa perfectamente con tranquilidad entre las contracciones. Generalmente, en esta circunstancia el malestar se siente con una contracción uterina efectiva.

■ Agentes parenterales

Meperidina y prometazina

La meperidina de 50 a 100 mg, con la prometazina de 25 mg, se pueden administrar por vía intramuscular a intervalos de 2 a 4 horas. Se logra un efecto más rápido con la administración de meperidina por vía intravenosa en dosis de 25 a 50 mg cada 1 a 2 horas. Mientras que la analgesia es máxima de 30 a 45 minutos después de una inyección intramuscular, se desarrolla casi de forma inmediata después de la administración intravenosa. La meperidina atraviesa fácilmente la placenta y puede tener una vida media prolongada en el recién nacido (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a). Su efecto depresivo en el feto sigue de cerca el pico del efecto analgésico materno.

La meperidina, según Bricker y Lavender (2002), es el opioide más utilizado en todo el mundo para aliviar el dolor durante el parto. En un estudio aleatorio en el Hospital Parkland, se descubrió que la analgesia intrave-

CUADRO 25-3 Algunos agentes analgésicos parenterales para el dolor de parto

Agente	Dosis habitual	Frecuencia	Comienzo	Vida media neonatal
Meperidina	25-50 mg (IV) 50-100 mg (IM)	Q 1-2 h Q 2-4 h	5 min (IV) 30-45 min (IM)	~18-20 h ~60 h
Fentanilo	50-100 µg (IV)	Q 1 h	1 min	~5 h
Morfina	2-5 mg (IV) 10 mg (IM)	Q 4 h	5 min (IV) 30-40 min (IM)	~7 h

IV = vía intravenosa; IM = vía intramuscular; Q = cada.

nosa controlada por el paciente con la meperidina, es un método económico y razonablemente eficaz para la analgesia del parto (Sharma, 1997). De forma aleatoria a las mujeres que se autoadministraban analgesia, se les suministró una dosis de 50 mg de meperidina más 25 mg de prometazina por vía intravenosa como un bolo inicial. Después de eso, se ajustó una bomba de infusión para administrar 15 mg de meperidina cada 10 minutos, según fuera necesario hasta el parto. La sedación neonatal, medida por la necesidad de tratamiento con la naloxona en la sala de parto, se identificó en 3% de los recién nacidos. Tanto la meperidina como su metabolito, la normeperidina, son lipofílicos y cruzan fácilmente la placenta. La analgesia con la meperidina se asoció con puntuaciones de Apgar más bajas, en comparación con la analgesia epidural (Sharma, 2004). La normeperidina es un fuerte depresivo respiratorio, el cual tiene una vida media significativamente más larga que la meperidina, y es probable que sea responsable de los efectos secundarios fetales de la meperidina.

Butorfanol

Este analgésico agonista-antagonista del receptor opioide sintético, administrado en dosis intravenosas de 1 a 2 mg, se compara de forma favorable con 40 a 60 mg de meperidina. Sus principales efectos secundarios son somnolencia, mareos, y disforia. Se reporta que la depresión respiratoria neonatal es menor que con la meperidina. Es importante destacar que los dos medicamentos no se administran de forma contigua, porque el butorfanol antagoniza el efecto narcótico de la meperidina. El butorfanol se ha asociado con patrones sinusoidales transitorios de la frecuencia cardíaca fetal (Hatjis, 1986).

Nalbufina

Este es otro analgésico agonista-antagonista de los receptores opioides mixtos. Puede administrarse por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea. La dosis habitual es de 10 a 20 mg, administrada cada 4 a 6 horas, independientemente de la vía de administración. También se pueden usar pequeñas dosis de nalbufina, para tratar el prurito asociado con los opioides neuroaxiales.

Fentanilo

Este opioide sintético potente y de corta acción puede administrarse en dosis de 50 a 100 µg por vía intravenosa cada hora. Su principal desventaja es su corta duración de acción, lo cual requiere una dosificación frecuente o el uso de una bomba de infusión intravenosa controlada por el paciente.

Remifentanilo

Éste es un opioide sintético con un inicio de acción extremadamente rápido. Se hidroliza rápidamente y tiene una vida media de 3.5 minutos (Ohashi, 2016). Aunque atraviesa con facilidad la placenta, se metaboliza o redistribuye velozmente dentro del feto (Kan, 1998). Se han estudiado varios regímenes de dosificación, y los bolos simples parecen reflejar el patrón periódico de contracción uterina. Por otro lado, se ha informado que las infusiones causan apnea materna (Waring, 2007). Debido a los riesgos mencionados anteriormente, sólo debe administrarlo personal capacitado, y bajo circunstancias estrictamente controladas.

Eficacia y seguridad de los agentes parenterales

Hawkins y sus colegas (1997) informaron que cuatro de las 129 muertes maternas relacionadas con la anestesia, fueron por sedación parenteral —una por aspiración, dos por ventilación inadecuada y otra por sobredosis—. Los opioides utilizados durante el parto pueden causar depresión respiratoria en el recién nacido. La naloxona es un antagonista narcótico capaz de revertir esta depresión respiratoria. Actúa desplazando el narcótico de receptores específicos en el sistema nervioso central. Los síntomas de abstinencia pueden precipitarse en los receptores que dependen físicamente de los narcóticos. Por esta razón, la naloxona está contraindicada en un recién nacido de una madre adicta a los narcóticos.

Óxido nitroso

El óxido nitroso inhalado tiene un inicio y terminación rápida, que proporcionan analgesia durante las contracciones episódicas. Puede autoadministrarse como una mezcla de 50% de óxido nitroso y 50% de oxígeno premezclado en un único cilindro (Entonox), o usando una licuadora que mezcla los dos gases de tanques separados (Nitronox). Los gases están conectados a un circuito de respiración a través de una válvula de una vía, la cual se abre sólo durante la inspiración. El uso del óxido nitroso intermitente para el dolor de parto, generalmente se considera seguro para la madre y el recién nacido, pero el control del dolor es menos efectivo que la analgesia epidural (Barbieri, 2014; Likis, 2014). En muchos casos simplemente sirve para retrasar la analgesia neuroaxial más definitiva. Para una eficacia máxima, se inhala 30 segundos antes del comienzo de una contracción, aunque esto impide un descanso adecuado para la madre. También se asocia con náuseas y vómitos. El riesgo ambiental y para la salud de su uso sin la eliminación adecuada sigue siendo cuidadosamente evaluado (King, 2014).

ANALGESIA REGIONAL

A lo largo de los años se han desarrollado varios bloqueos nerviosos para aliviar el dolor durante el parto. Éstos incluyen los bloqueos pudendos, paracervical y neuroaxial, tales como la columna vertebral, epidural, y las técnicas combinadas espinal-epidural.

Agentes anestésicos

Algunos de los anestésicos de bloqueo nervioso más utilizados, junto con sus concentraciones, dosis y duración de acción habituales, se resumen en el [cuadro 25-4](#). La dosis de cada agente varía ampliamente y depende del bloqueo nervioso particular y del estado físico de la mujer. El inicio, la duración y la calidad de la analgesia pueden mejorarse elevando el volumen y/o la concentración. Esto se puede hacer con seguridad, sólo administrando de forma incrementada los bolos de pequeño volumen del agente, y con el cuidadoso control de los signos de alerta temprana de toxicidad. La administración de estos agentes debe ir seguido de un monitoreo adecuado de las reacciones adversas. El equipo y el personal para manejar estas reacciones deben estar disponibles de inmediato.

En la mayoría de los casos, la toxicidad grave se produce después de una inyección intravenosa accidental. La toxicidad sistémica de los anestésicos locales se manifiesta generalmente en el sistema nervioso central y el cardiovascular. Por esta razón, cuando se inicia la analgesia epidural, a veces se agrega epinefrina diluida y se administra como una dosis de prueba. Una elevación significativa repentina de la frecuencia cardíaca o la presión arterial materna de manera inmediata, sugiere la colocación de un catéter intravenoso. Esto debería interrumpir la inyección adicional e impulsar el cambio de posición del catéter. Los agentes anestésicos locales se fabrican en más de una concentración y tamaño de ampolla, lo que incrementa la posibilidad de errores de dosificación.

CUADRO 25-4 Agentes anestésicos locales comúnmente usados en obstetricia

Agente anestésico ^a	Concentración habitual (%)	Volumen habitual (mL)	Inicio	Duración promedio (min)	Dosis máxima (mg)	Uso clínico
Aminoésteres^b						
2-Cloroprocaina	2	10-20	Rápido	30-60	800	Infiltración local o bloqueo pudendo
	3	10-20		30-60		Epidural sólo para cesárea
Aminoamidas^b						
Bupivacaína	0.0625-0.125	10-15	Lento	60-90	175	Epidural para el parto
	0.75	1.5-2		60-120		Espinal para cesárea
Lidocaína	1-1.5	10-20	Rápido	30-60	300	Infiltración local o bloqueo pudendo
	1.5-2	5-20		60-90		Epidural para trabajo de parto o cesárea
	5	1.5-2		45-60		Espinal para D y C o trompas puerperales
Ropivacaína	0.08-0.2	5-10	Lento	60-90	200	Epidural para el parto
	0.5-1	10-30		90-150	250	Epidural para cesárea

^a Sin epinefrina.^b Los ésteres se hidrolizan por colinesterasas plasmáticas y amidas por depuración hepática.

D y C = dilatación y curetaje.

Datos de Liu SS, Lin Y: Local anesthetic. En Barash P, Cullen B, Stoeling R, et al. (eds.): Clinical Anesthesia, 6a. ed. Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

■ Toxicidad del sistema nervioso central

Los síntomas tempranos son los de la *estimulación*, pero a medida que aumentan los niveles séricos, le sigue la *depresión*. Pueden incluir aturdimiento, mareos, tinnitus, sabor metálico y adormecimiento de la lengua y la boca. Los pacientes pueden mostrar un comportamiento extraño, dificultad para hablar, fasciculación muscular y excitación, y en última instancia, convulsiones generalizadas, seguidas de pérdida de la conciencia.

■ Toxicidad cardiovascular

Usualmente, estas manifestaciones se desarrollan más tarde que las de la toxicidad cerebral. Además, no se pueden desarrollar síntomas porque, con frecuencia, los signos son inducidos por niveles séricos de fármacos más altos. La excepción es la bupivacaína, que está asociada con la neurotoxicidad y la cardiotoxicidad en niveles prácticamente idénticos (Mulroy, 2002). Debido a esto, se prohibió por la FDA el uso de una solución de 0.75% de bupivacaína para la inyección epidural.

Similar a la neurotoxicidad, la toxicidad cardiovascular se caracteriza primero por la estimulación y luego por la depresión. En consecuencia, la hipertensión y la taquicardia son seguidas por hipotensión, arritmias cardíacas y alteraciones de la perfusión uteroplacentaria.

■ Manejo de la anestesia local por toxicidad sistémica

Las convulsiones y las arritmias ventriculares graves pueden seguir a grandes dosis de anestésicos locales administrados de forma accidental. Las unidades de trabajo de parto y de parto deben estar provistas de una solución de emulsión de lípidos a 20% (Intralipid). Se administra como un bolo intravenoso rápido, seguida de una infusión en el primer signo de toxicidad sistémica por anestésico local (Neal, 2012). El control de las convulsiones y el aseguramiento de la vía aérea son esenciales para prevenir la aspiración y la hi-

poxemia. Las benzodiacepinas, como el midazolam o el lorazepam, se pueden usar para ayudar a controlar las convulsiones, especialmente si no se dispone de emulsiones lípidas. El sulfato de magnesio también controla las convulsiones (capítulo 40, p. 736). Los patrones anormales de frecuencia cardíaca fetal, que incluyen desaceleraciones tardías o bradicardia, pueden seguir y derivarse de la hipoxia materna. Con el manejo adecuado, incluyendo medidas de apoyo, el feto generalmente se recupera. Por tanto, es mejor retrasar el parto hasta que la madre se estabilice.

Con el tratamiento adecuado de la toxicidad sistémica por anestésico local (LAST, *local anesthetic systemic toxicity*) con emulsiones lipídicas, los signos vitales suelen retornar a la normalidad. Sin embargo, la mujer debe ser monitorizada, colocada en la posición de decúbito lateral para evitar la compresión aortocava, y se le tiene que proporcionar atención de apoyo continua. Los vasopresores se pueden utilizar para mantener la presión arterial. En el caso de un paro cardíaco, se considera la cesárea de emergencia, si los signos vitales de la madre no se han restaurado en 5 minutos (cap. 47, p. 931). Sin embargo, al igual que con las convulsiones, es probable que el feto se recupere con mayor rapidez en el útero una vez que se restablezca el gasto cardíaco materno.

■ Bloqueo pudendo

El dolor con el parto vaginal surge de los estímulos del tracto genital inferior. Éstos se transmiten principalmente a través del nervio pudendo, ramas periféricas que proporcionan inervación sensorial al perineo, ano, vulva y clítoris. El nervio pudendo pasa por debajo del ligamento sacroespinal, justo cuando el ligamento se adhiere a la espina isquiática. Las fibras nerviosas sensoriales del nervio pudendo se derivan de las ramas ventrales de los nervios S₂ a S₄.

El bloqueo del nervio pudendo es un método relativamente seguro y simple de proporcionar analgesia para el parto espontáneo. Como se muestra en la [figura 25-2](#), se utiliza un introductor tubular para enfundar y guiar una aguja de calibre 22, de 15 cm de largo, a su posición cerca del nervio pudendo. El extremo del introductor se coloca contra la mucosa vaginal, justo debajo de la

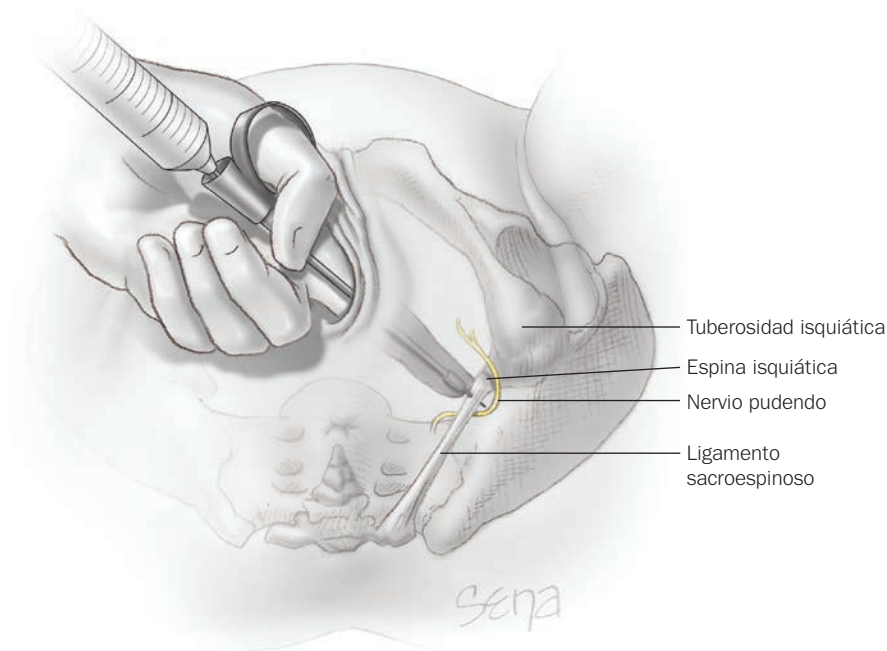


FIGURA 25-2 Infiltración local del nervio pudendo. Técnica transvaginal que muestra la aguja extendida más allá del protector de la aguja, y que pasa a través del ligamento sacroespinoso para alcanzar el nervio pudendo.

punta de la espina isquiática. El introductor permite que 1.0 a 1.5 cm de aguja sobresalga más allá de su punta, y ésta se empuja más allá de la punta del introductor en la mucosa. Se hace una pápula en mucosa con 1 mL de solución de lidocaína a 1% o una dosis equivalente de otro anestésico local (consúltese cuadro 25-4). Para protegerse contra la infusión intravascular, se intenta la aspiración antes de esto y todas las inyecciones posteriores. Se hace avanzar la aguja hasta que toca el ligamento sacroespinoso, que se infiltra con 3 mL de lidocaína. Se avanza más la aguja a través del ligamento. A medida que la aguja penetra el tejido areolar suelto detrás del ligamento, disminuye la resistencia contra el émbolo. Se inyectan otros 3 mL de solución en esta región. A continuación, la aguja se retira hacia el introductor, que se mueve hacia un punto justo por encima de la espina isquiática. La aguja se inserta a través de la mucosa y se depositan 3 mL finales. El procedimiento se repite en el otro lado.

Dentro de los 3 a 4 minutos de la inyección, un bloqueo pudendo exitoso permitirá pellizcar la vagina inferior y la vulva posterior de forma bilateral sin dolor. Si el parto se produce antes de que el bloqueo pudendo se haga efectivo, y se indique una episiotomía, entonces la horquilla vulvar, el perineo y la vagina adyacente se pueden infiltrar con 5 a 10 mL de solución de lidocaína al 1% de forma directa en el sitio planificado de la episiotomía. En el momento de la reparación, el bloqueo pudendo generalmente se ha hecho efectivo.

Por lo general, el bloqueo pudendo no proporciona una analgesia adecuada, cuando el parto requiere una extensa manipulación obstétrica. Además, dicha analgesia suele ser inadecuada para las mujeres en las que está indicada la visualización completa del cuello uterino y la parte superior de la vagina, o la exploración manual de la cavidad uterina.

Las complicaciones a este bloqueo ocurren con poca frecuencia. Como anteriormente se describió, la inyección intravascular de un agente anestésico local puede causar toxicidad sistémica grave. La formación de hematoma por perforación de un vaso sanguíneo es más probable cuando existe una coagulopatía (Lee,

2004). En raras ocasiones, la infección grave puede originarse en el sitio de la inyección. Ésta se puede diseminar posteriormente a la articulación de la cadera, a la musculatura glútea o a los espacios retrospasos (Svancarek, 1977).

■ Bloqueo paracervical

Generalmente, este bloqueo proporciona un alivio satisfactorio durante la primera etapa del parto. Sin embargo, debido a que los nervios pudendos no se bloquean durante el bloqueo paracervical, se requiere de analgesia adicional. Para el bloqueo paracervical, habitualmente se inyecta de 5 a 10 mL de lidocaína (1 a 2%) o cloroprocaina (3%) en la parte lateral del cuello uterino en las posiciones 3 y 9 del reloj. Debido a que estos anestésicos son de acción relativamente corta, el bloqueo puede tener que repetirse durante el trabajo de parto.

La bradicardia fetal es una complicación preocupante, que ocurre en aproximadamente 15% de los bloqueos paracervicales (Rosen, 2002). La bradicardia usualmente se desarrolla a los 10 minutos y puede durar hasta 30. Los estudios Doppler han mostrado un aumento en el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas después del bloqueo paracervical.

Estas observaciones apoyan la hipótesis del vasoespasmio arterial inducido por fármacos, como causa de la bradicardia fetal (Manninen, 2000). Por estas razones, el bloqueo paracervical no se utiliza en situaciones de posible compromiso fetal.

ANALGESIA NEUROAXIAL

Las técnicas epidural, espinal o combinadas espinal-epidural son los métodos utilizados más comunes para aliviar el dolor durante el trabajo de parto, y el parto. En 2008, en Estados Unidos, la analgesia epidural se utilizó en casi 70% de las madres durante el parto, y tuvo una tasa de éxito de 98.8%. La analgesia neuroaxial se usó con mayor frecuencia en los partos vaginales quirúrgicos y fue respaldada con 84% de los partos con fórceps y 77% de los partos asistidos por extracción al vacío (Osterman, 2011).

■ Bloqueo espinal (subaracnoideo)

El anestésico en este bloqueo se puede administrar como una dosis única, asociar con un catéter epidural como analgesia combinada espinal-epidural, o administrar como una infusión continua. La inyección de un anestésico local en el espacio subaracnoideo para efectuar la analgesia, se ha empleado durante mucho tiempo para el parto. Las ventajas incluyen el inicio rápido, la corta duración de la acción y la alta tasa de éxito. El espacio subaracnoideo durante el embarazo es más pequeño, lo cual probablemente se deba a la congestión del plexo venoso vertebral interno. Así, en las parturientas, la misma cantidad de agente anestésico en el mismo volumen de solución produce un bloqueo mucho más alto que en mujeres no embarazadas.

Parto vaginal

La primera etapa del trabajo de parto requiere un bloqueo sensorial al nivel del ombligo (T_{10}). Durante la segunda etapa y para el

parto vaginal quirúrgico, por lo general es adecuado un bloqueo sensorial de S₂ a S₄ para cubrir el dolor de la dilatación y/o instrumentación perineal. Las opciones incluyen analgesia epidural lumbar continua, analgesia combinada espinal-epidural, analgesia espinal continua, y otros bloqueos como bloqueo pudendo y paracervical.

Con frecuencia se administran agentes anestésicos locales para establecer un bloqueo sensorial a nivel del dermatoma deseado. Se utilizan casi de forma exclusiva en combinación con opioides neuroaxiales. El mecanismo de acción es una función de la vía de administración y la solubilidad lipídica. La analgesia se induce por absorción en el sistema vascular (supraespinal), acciones en los cuernos dorsales y diseminación directa en el líquido cefalorraquídeo hacia el tronco cerebral. Los opioides lipídicos altamente solubles, como el fentanilo y el sufentanilo, tienen un rápido inicio de acción. Pero debido a que se absorben en las membranas lipídicas y la vasculatura epidural, su duración es corta. Por otro lado, las soluciones hidrófilas como la morfina, proporcionan analgesia extendida (Lavoie, 2013). Las principales ventajas del uso de tal combinación son el rápido inicio del alivio del dolor, la disminución de los escalofríos y el bloqueo motor menos denso. Los efectos secundarios son comunes e incluyen prurito y retención urinaria. La nalbuphina de 2.5 a 5 mg por vía intravenosa puede usarse para tratar el prurito, sin disminuir el efecto analgésico.

Parto por cesárea

Se desea un nivel de bloqueo sensorial que se extienda hasta el dermatoma T₄ para el parto por cesárea. Dependiendo del tamaño materno, se administran de 10 a 12 mg de bupivacaína en una solución hiperbárica o de 50 a 75 mg de solución hiperbárica de lidocaína. La adición de opioides incrementa la rapidez de inicio del bloqueo, reduce los escalofríos, minimiza el dolor referido, y otros síntomas como náuseas y vómitos. La adición de una morfina libre de conservantes (Duramorph o Astramorph), 0.1 a 0.3 mg intratecal o 2 a 4 mg epidural, proporciona control del dolor hasta 24 horas después de la operación.

Complicaciones

Hipotensión. En el [cuadro 25-5](#) se ilustran algunos de los eventos adversos más comunes asociados con la analgesia neuroaxial. Es importante destacar que las mujeres obesas tienen un deterioro significativo de la ventilación, y por tanto, es imprescindible una estrecha vigilancia clínica (Vricella, 2011).

La hipotensión es una complicación común que puede desarrollarse poco después de la inyección del agente anestésico local. Es la consecuencia de la vasodilatación por bloqueo simpático, y

se agrava por el retorno venoso obstruido debido a la compresión uterina de los grandes vasos. En la posición supina, incluso en ausencia de hipotensión materna medida en la arteria braquial, el flujo sanguíneo de la placenta todavía puede reducirse de manera significativa. El tratamiento incluye desplazamiento uterino por posicionamiento del paciente en el lateral izquierdo, hidratación cristalóide intravenosa e inyecciones en bolo intravenoso de efedrina o fenilefrina.

La efedrina es un fármaco simpaticomimético que se une a los receptores α y β , pero también aumenta de forma indirecta la liberación de norepinefrina. Eleva la presión arterial al aumentar la frecuencia y el gasto cardíaco, y por la elevación de forma variable de la resistencia vascular periférica. En estudios iniciales en animales, la efedrina preservó el flujo sanguíneo uteroplacentario durante el embarazo en comparación con los agonistas del receptor α_1 . En consecuencia, había sido el vasopresor preferido para uso obstétrico. La fenilefrina es un agonista α puro y eleva la presión arterial únicamente a través de la vasoconstricción. Un metaanálisis de siete ensayos aleatorios, realizado por Lee (2002a), sugiere que los perfiles de seguridad de la efedrina y la fenilefrina son comparables. Después de su revisión sistemática de 14 informes, Lee (2002b) cuestionó si se necesita la efedrina profiláctica de rutina para el parto por cesárea electiva. Aunque la acidemia fetal se ha reportado con el uso profiláctico de efedrina, esto no se observó con el uso profiláctico de fenilefrina (Ngan Kee, 2004).

Bloqueo espinal superior o total. En la mayoría de los casos, el bloqueo espinal superior o total sigue a la administración de una dosis excesiva de anestésico local o una inyección accidental en el espacio subdural o subaracnoideo. La inyección subdural se manifiesta como un bloqueo alto pero parcheado, incluso con una pequeña dosis de agente anestésico local; mientras que la inyección subaracnoidea generalmente conduce al bloqueo espinal con hipotensión y apnea. Estas enfermedades se deben tratar de inmediato para prevenir un paro cardíaco. En la mujer que no ha parido: 1) el útero se desplaza lateralmente de manera inmediata para minimizar la compresión aortocava; 2) se establece una ventilación efectiva, preferiblemente con intubación traqueal; y 3) se administran fluidos intravenosos y vasopresores para corregir la hipotensión. Si se van a realizar compresiones torácicas, se coloca a la mujer en la posición lateral izquierda para permitir el desplazamiento del útero a la izquierda.

Cefalea posdural. La fuga de líquido cefalorraquídeo (CSF, *cerebrospinal fluid*) por el sitio de la punción de la duramadre puede provocar una punción posdural o “cefalea espinal”. Probablemente, cuando la mujer se sienta o se para, el volumen del CSF disminuido crea tracción en las estructuras del sistema nervioso central sensibles al dolor. Otro mecanismo puede ser la vasodilatación cerebral compensatoria en respuesta a la pérdida de CSF —la doctrina Monro-Kellie— (Mokri, 2001).

La tasa de esta complicación se puede reducir usando una aguja espinal de pequeño calibre y evitando pinchazos múltiples. Vallejo y colaboradores (2000), en un estudio prospectivo y aleatorio de cinco agujas espinales diferentes, concluyeron que las agujas Sprotte y Whitacre tenían los riesgos más bajos de cefalea pospunción dural. Sprigge y Harper (2008) informaron que la incidencia de la cefalea por punción posdural fue 1% en más de 5 000 mujeres que se sometieron a analgesia espinal. Las cefaleas por punción posdural son mucho menos frecuentes con bloqueo epidural, porque la duramadre no se pincha intencionalmente. La incidencia de la punción dural involuntaria con la analgesia epidural se aproxima a 0.2% (Introna, 2012; Katircioglu, 2008).

CUADRO 25-5 Complicaciones de la analgesia regional

Complicación

No poco frecuente

- Hipotensión
- Fiebre
- Cefalea posdural
- Dolor penetrante

Poco común

- Inyección intratecal accidental, subdural o intravascular de fármacos anestésicos locales
- Lesión neurológica

No existen pruebas sólidas de que colocar a una mujer absolutamente boca arriba durante varias horas sea efectivo para prevenir esta cefalea.

Una vez que la cefalea se desarrolla, se trata de manera agresiva, debido a que la administración expectante aumenta la duración de la estadía en el hospital y las visitas posteriores a la sala de emergencias (Angle, 2005). El manejo conservador, como la administración de líquidos y el reposo en cama, es en gran medida ineficaz. Si no se trata de manera efectiva, la cefalea por punción posdural puede persistir como una cefalea crónica (Webb, 2012).

El *parche de sangre epidural* se considera el estándar de oro para el tratamiento. Generalmente, se inyectan en el espacio epidural de 10 a 20 mL de sangre autóloga obtenida de forma aséptica por venopunción. Además, la fuga de CSF se detiene por efecto de masa o por coagulación. El alivio es casi siempre inmediato, y las complicaciones son poco frecuentes. La tasa de éxito inicial de un parche de sangre epidural varía de 61 a 73% (Paech, 2011). La realización de un parche de sangre “profiláctico” es discutible, y se cree que no es tan efectivo como cuando se realiza después del desarrollo de la cefalea (Scavone, 2004, 2015).

Si una cefalea no tiene las características posturales patognomónicas, o persiste a pesar del tratamiento con un parche de sangre, se consideran otros diagnósticos. Chisholm y Campbell (2001) describieron un caso de trombosis del seno sagital superior que se manifestó como una cefalea posdural. Smarkusky y colegas (2006) detallaron la neumocefalia, la cual causó cefalea inmediata. Finalmente, los hematomas subaracnoides intracraneales e intraespinales se han desarrollado después de la analgesia espinal (Dawley, 2009; Liu, 2008).

Convulsiones. En raras ocasiones, la cefalea posterior a la punción se asocia con ceguera temporal y convulsiones. Shearer y colaboradores (1995) describieron ocho de estos casos asociados con 19 000 procedimientos analgésicos regionales realizados en el Parkland Hospital. Se presume que estos también son causados por hipotensión del CSF. El tratamiento inmediato de las convulsiones y un parche de sangre fueron generalmente efectivos en estos casos.

Disfunción vesical. Con la analgesia neuroaxial, la sensación de vejiga es probable que se amortigüe y el vaciamiento de ésta se vea afectado durante varias horas. Como consecuencia, la distensión de la vejiga es una complicación frecuente después del parto, especialmente si se administran volúmenes apreciables de líquido intravenoso. Millet y colaboradores (2012) asignaron al azar a 146 mujeres con analgesia neuroaxial para cateterizaciones vesicales intermitentes o continuas, y encontraron que el método intermitente se asoció con tasas significativamente más altas de bacteriuria. Dicho esto, no se recomienda el uso de catéteres permanentes después del parto vaginal sin complicaciones.

Aracnoiditis y meningitis. Los anestésicos locales ya no se conservan en alcohol, formalina u otros solutos tóxicos, y usualmente se usa equipo desechable. Estas prácticas, junto con la técnica aséptica, han hecho que la meningitis y la aracnoiditis sean poco comunes (Centers for Disease Control and Prevention, 2010).

Contraindicaciones para la analgesia neuroaxial

En el **cuadro 25-6** se ilustran las contraindicaciones absolutas. Las complicaciones obstétricas asociadas a la hipovolemia e hipotensión materna —por ejemplo, hemorragia grave— son contraindicaciones (Kennedy, 1968).

CUADRO 25-6 Contraindicaciones absolutas para la analgesia neuroaxial
Hipotensión materna refractaria
Coagulopatía materna
Trombocitopenia (definida de diversas maneras)
Heparina de bajo peso molecular en 12 horas
Bacteriemia materna no tratada
Infección de la piel en el sitio de colocación de la aguja
Aumento de la presión intracraneal causada por una lesión de masa

Los trastornos de la coagulación y la hemostasia defectuosa también impiden el uso de la analgesia neuroaxial. Aunque no existen estudios aleatorios para guiar el manejo de la anticoagulación en el momento del parto, la opinión de consenso sugiere que se debe instruir la detención de la terapia, cuando comience el parto de las mujeres que reciben heparina subcutánea no fraccionada o heparina de bajo peso molecular (Krivak, 2007). La punción subaracnoidea también está contraindicada, si la celulitis afecta al sitio planificado de entrada de la aguja. Muchos consideran que los trastornos neurológicos pueden ser una contraindicación, no por otro motivo que la exacerbación de la enfermedad neurológica pueda atribuirse de manera errónea al agente anestésico. Otras afecciones maternas, como la estenosis aórtica o la hipertensión pulmonar, también son contraindicaciones relativas (capítulo 49, p. 948).

La preeclampsia grave es otra afección comórbida en la que se puede predecir una disminución notable de la presión arterial, cuando se usa la analgesia neuroaxial. Wallace y colaboradores (1995) asignaron aleatoriamente a 80 mujeres con preeclampsia grave, quienes se sometieron a cesárea en el Parkland Hospital, para recibir anestesia general o analgesia epidural o anestesia combinada espinal-epidural. Los resultados maternos y neonatales no difirieron. Aún, 30% de las mujeres que recibieron analgesia epidural y 22% de las que recibieron bloqueo espinal-epidural, desarrollaron hipotensión. La reducción promedio en la presión arterial media oscila entre 15 y 25%.

■ Analgesia epidural

El alivio del trabajo de parto, y el parto, incluyendo el parto por cesárea, se puede lograr mediante la inyección de un agente anestésico local en el espacio epidural o peridural (**figura 25-3**). Este espacio potencial contiene tejido areolar, grasa, linfáticos y el plexo venoso vertebral interno. Este plexo se ingurgita durante el embarazo, de forma que el volumen del espacio epidural se reduce sensiblemente. La entrada para la analgesia obstétrica suele ser a través de un espacio intervertebral lumbar. Aunque sólo se puede elegir una inyección, generalmente se coloca un catéter permanente para los siguientes bolos de agente o infusión a través de una bomba volumétrica. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) concluye que bajo supervisión apropiada del médico, el personal de enfermería de trabajo de parto, y parto, que ha sido entrenado específicamente en el manejo de las infusiones epidurales, debe ser capaz de ajustar la dosis y también interrumpir las infusiones.

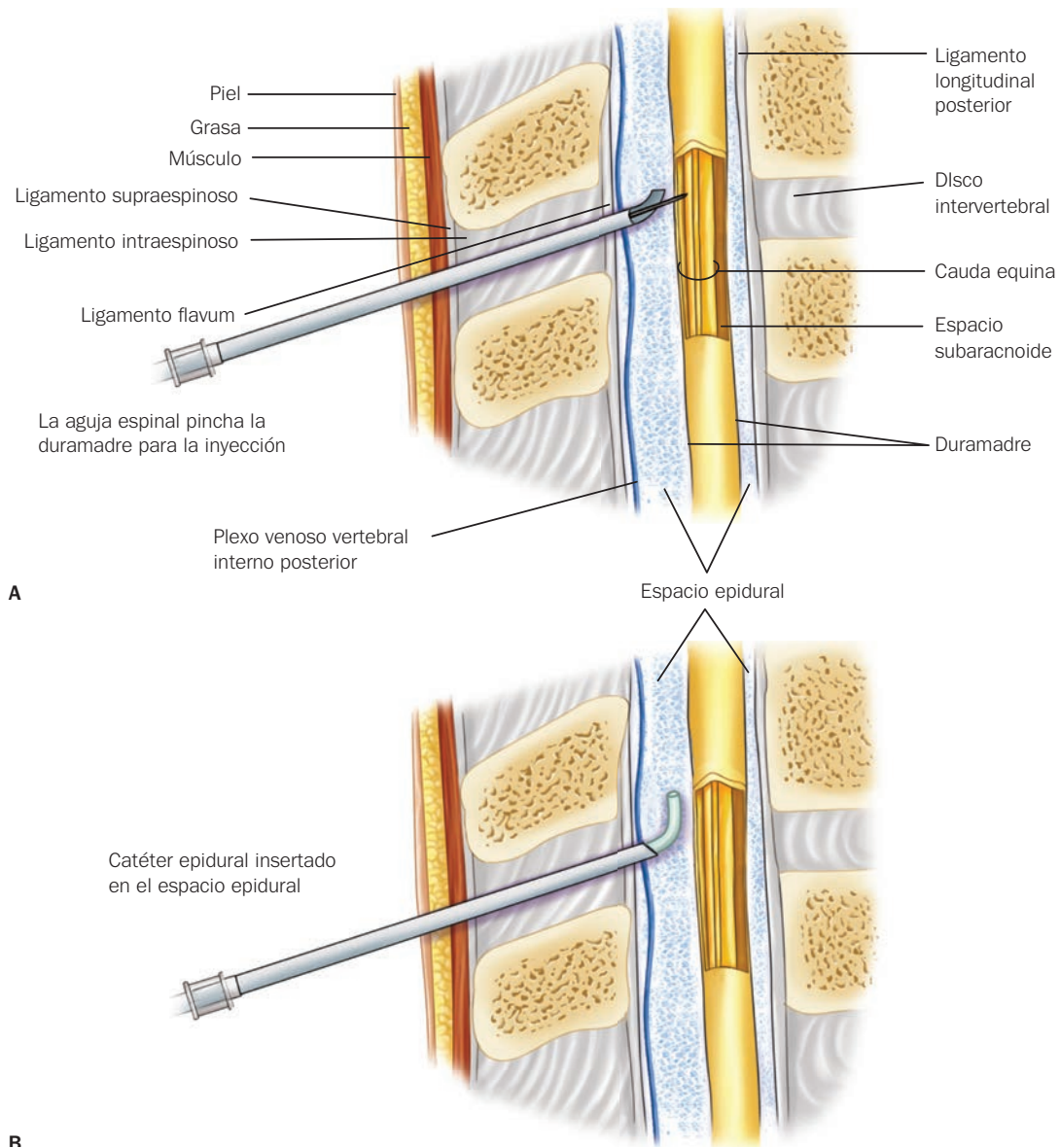


FIGURA 25-3 Analgesia neuroaxial: **A.** Analgesia combinada espinal-epidural. **B.** Analgesia epidural.

■ Bloqueo epidural lumbar continuo

La analgesia completa para el dolor del parto, y el parto vaginal, requiere un bloqueo de los dermatomas T₁₀ a S₅ (véase figura 25-1). Para el parto por cesárea, se desea un bloqueo que se extienda desde los dermatomas T₄ a S₁. La diseminación efectiva de la anestesia depende de la ubicación de la punta del catéter, la dosis, la concentración, y el volumen del agente anestésico utilizado, y si la madre está cabeza abajo, horizontal o cabeza arriba (Setayesh, 2001). Las variaciones individuales en la anatomía o la presencia de sinequias pueden impedir un bloqueo completamente satisfactorio. Finalmente, la punta del catéter puede migrar desde su ubicación original durante el parto.

Técnica

Un ejemplo de los pasos secuenciales y técnicas para la realización de la analgesia epidural se detalla en el [cuadro 25-7](#). Antes de la inyección de la dosis terapéutica anestésica local, se administra

una dosis de prueba. Se observa a la mujer por características de toxicidad de la inyección intravascular y signos de bloqueo alto o total de la inyección subdural o subaracnoidea. Si éstos se encuentran ausentes, entonces se administra una dosis completa. La analgesia se mantiene por bolos intermitentes de volumen similar o por pequeños volúmenes administrados continuamente mediante la bomba de infusión (Halpern, 2009). Las bombas actuales utilizadas para la analgesia epidural ofrecen un modo de bolo epidural intermitente programado (PIEB, *programmed intermittent epidural bolus*), que reduce la concentración requerida de anestésicos locales, el grado de bloqueo motor de la extremidad más inferior, y las tasas de parto vaginal quirúrgico (Capogna, 2011). Se ha demostrado que la adición de pequeñas dosis de un narcótico de acción corta —fentanilo o sufentanilo— mejora la eficacia analgésica y evita el bloqueo motor (Chesnut, 1988). Al igual que con el bloqueo espinal, el monitoreo estrecho, incluido el nivel de analgesia, es imperativo y debe realizarse por personal calificado. El equipo de reanimación adecuado y los fármacos deben estar disponibles durante la administración de la analgesia epidural.

CUADRO 25-7 Técnica para la analgesia epidural en el trabajo de parto

Se obtiene el consentimiento informado y se consulta al obstetra

El monitoreo incluye lo siguiente:

Presión arterial cada 1 a 2 minutos durante 15 minutos después de administrar un bolo de anestésico local

Monitorización continua de la frecuencia cardíaca materna durante la inducción de la analgesia

Oximetría de pulso materno continuo

Monitorización continua de la frecuencia cardíaca fetal

Comunicación verbal continua

Hidratación con 500 a 1000 mL de solución de Ringer lactato

La mujer asume posición decúbito lateral o sentada

El espacio epidural se identifica con una técnica de pérdida de resistencia

El catéter epidural se inserta de 3 a 5 cm dentro del espacio epidural

Se inyecta una dosis de prueba de 3 mL de lidocaína al 1.5% con 1:200 000 de epinefrina o 3 mL de bupivacaína al 0.25% con 1:200 000 de epinefrina, después de una aspiración cuidadosa para evitar la inyección intravascular y después de una contracción uterina. Esto minimiza la posibilidad de confundir la taquicardia que resulta del dolor de parto con taquicardia por inyección intravenosa de la dosis de prueba.

Si la dosis de prueba es negativa, se inyectan 10-15 mL de bupivacaína al 0.0625-0.125% para alcanzar un nivel sensorial de T₁₀.

Después de 15 a 20 minutos, el bloqueo se evalúa con el uso de la pérdida de sensibilidad al frío o al pinchazo. Si no hay bloqueo evidente, se reemplaza el catéter. Si el bloqueo es asimétrico, se retira el catéter epidural de 0.5 a 1.0 cm y se inyectan de 5 a 10 mL adicionales de 0.0625-0.125% de bupivacaína. Si el bloqueo sigue siendo inadecuado, se reemplaza el catéter.

La mujer se coloca en posición lateral o semilateral para evitar la compresión aortocava.

Posteriormente, la presión sanguínea materna se registra cada 5 a 15 minutos. La frecuencia cardíaca fetal se controla de manera continua.

El nivel de analgesia y la intensidad del bloqueo motor se evalúan al menos cada hora.

Reproducido con permiso de Glosten B: Local anesthetic techniques. En Chestnut DH (ed): Obstetric Anesthesia: Principles and Practice, 2a. ed. San Luis, Mosby, 1999. ed. St Louis, Mosby, 1999.

Complicaciones

Bloqueo espinal superior o total. En general, las complicaciones con la analgesia epidural son similares a las de la analgesia espinal (véase cuadro 25-5). La punción dural con inyección subaracnoidea accidental puede causar bloqueo espinal total. Sprigge y Harper (2008) mencionaron una incidencia de 0.91% que reconoció punciones durales accidentales en el momento de la analgesia epidural en más de 18 000 mujeres. El personal y las instalaciones deben estar disponibles de inmediato para manejar esta complicación, tal como se describió anteriormente (p. 491). Sin embargo, en otros aspectos, las complicaciones son únicas e inherentes al uso de la analgesia epidural.

Analgesia ineficaz. El uso de regímenes de infusión epidural continua actualmente populares, tales como 0.125% de bupivacaína con 2 µg/mL de fentanilo, evalúa de bueno a excelente el alivio del dolor en 90% de las mujeres (Sharma, 1997). De forma alternativa, algunas mujeres encuentran que la analgesia epidural es inadecuada para el trabajo de parto. En un estudio de casi 2 000 parturientas, Hess y colaboradores (2001) encontraron que aproximadamente 12% se quejó de tres o más episodios de dolor o presión. Los factores de riesgo por tal progreso del dolor incluían nuliparidad y pesos fetales más pesados. Dresner y colegas (2006) también informaron que la analgesia epidural tenía más probabilidades de fallar a medida que aumentaba el índice de masa corporal. Si se permite que la analgesia epidural se disipe antes de otra inyección de fármaco anestésico, el posterior alivio del dolor puede ser retrasado, incompleto o ambos.

En algunas mujeres, la analgesia epidural es insuficiente para el parto por cesárea. Por ejemplo, en un estudio de la Red de Unidades de Medicina Fetal Materna (MFMU, *Maternal Fetal Medicine Units*), 4% de las mujeres que inicialmente recibieron analgesia epidural requirieron anestesia general para el parto por cesárea (Bloom, 2005). También a veces es difícil obtener la analgesia perineal para el parto, especialmente con la técnica epidural lumbar. Cuando se encuentra esta situación, se puede agregar bloqueo pudendo o analgesia sistémica o, rara vez, anestesia general.

Hipotensión. El bloqueo simpático de los agentes analgésicos inyectados de forma epidural puede causar hipotensión y disminución del gasto cardíaco. A pesar de las precauciones, la hipotensión es el efecto secundario más frecuente, y es lo suficientemente grave como para requerir tratamiento en un tercio de las mujeres (Sharma, 1997). Según Miller y colaboradores (2013), la hipotensión es más común 20% en mujeres con una presión de pulso de admisión <45 mm Hg, en comparación con 6% en aquellas cuya presión de pulso es >45 mmHg. En grávidas normales, la hipotensión inducida por la analgesia epidural generalmente se puede prevenir mediante una infusión rápida de 500 a 1 000 mL de solución cristaloide, como se describe para la analgesia espinal. El mantenimiento de una posición lateral también minimiza la hipotensión.

Fiebre materna. Fusi y colegas (1989) observaron que la temperatura media aumentó en las mujeres en trabajo de parto, que recibieron analgesia epidural. Posteriormente, varios estudios de cohorte aleatorios y retrospectivos han confirmado que algunas mujeres desarrollan fiebre intraparto después de este procedimiento. Muchos

estudios están limitados por la incapacidad de controlar otros factores de riesgo como la duración del trabajo de parto, la duración de la ruptura de las membranas y la cantidad de exámenes vaginales. Teniendo esto en cuenta, Lieberman y O'Donoghue (2002) encontraron que la frecuencia de la fiebre intraparto asociada con la analgesia epidural es de 10 a 15% por encima de la tasa basal.

Las dos teorías generales sobre la etiología de la hipertermia materna son una *infección materno-fetal o desregulación de la temperatura corporal*. Dashe y colaboradores (1999) estudiaron la histopatología placentaria en mujeres en trabajo de parto que recibieron analgesia epidural e identificaron fiebre intraparto, sólo cuando hubo inflamación placentaria. Esto sugiere que la fiebre se debe a una infección. Los otros mecanismos propuestos incluyen la alteración de la termorregulación hipotalámica en un punto fijo; deterioro de la entrada de los termorreceptores de la periferia al sistema nervioso central, con bloqueo selectivo de estímulos de calor; o desequilibrio entre la producción de calor y la pérdida de calor. Sharma (2014) escogió de forma aleatoria 400 nulíparas con analgesia epidural en el trabajo de parto, para que recibieran 2 g de cefoxitina *versus* placebo de manera profiláctica. Se planteó la hipótesis de que la fiebre relacionada con la epidural se debía a una infección, y que el uso profiláctico de antimicrobianos debería reducir significativamente la tasa de fiebre. Aproximadamente proporciones iguales —alrededor de 40%— de las mujeres desarrollaron fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ durante el parto. Esto sugiere que es poco probable que la infección sea la causa de la fiebre.

Dolor de espalda. Se realizó una asociación entre la analgesia epidural y un posterior dolor de espalda, reportada por algunos, pero no por todos. En un estudio de cohorte prospectivo, Butler y Fuller (1998) reportaron que el dolor de espalda después del parto era algo común con la analgesia epidural, sin embargo, el dolor persistente era poco frecuente. Basado en su revisión sistemática, Lieberman y O'Donoghue (2002) concluyeron que los datos disponibles no apoyan una asociación entre la analgesia epidural y el desarrollo por primera vez de dolor de espalda a largo plazo.

Complicaciones varias. Un hematoma espinal o epidural es una complicación rara de un catéter epidural (Grant, 2007). Los abscesos epidurales son igualmente infrecuentes (Darouiche, 2006). Además, con poca frecuencia, el catéter epidural de plástico puede deslizarse (Noblett, 2007).

Efectos sobre el trabajo de parto

La mayoría de los estudios, incluidos los cinco del Parkland Hospital, informan que la analgesia epidural prolonga el trabajo de parto y aumenta el uso de la estimulación con la oxitocina (**cuadro 25-8**). Alexander y colaboradores (2002) examinaron los efectos de la analgesia epidural en la curva del trabajo de parto de Friedman (1955), descrita en el capítulo 22 (p. 432). En comparación con los criterios originales de Friedman, la analgesia epidural prolongó la fase activa del trabajo de parto en 1 hora. Como se muestra más adelante en el cuadro 25-8, la analgesia epidural también incrementó la necesidad del parto vaginal quirúrgico debido al trabajo de parto prolongado en la segunda etapa. Pero lo más importante, esto no condujo a mayores tasas de efectos adversos neonatales.

Esta asociación entre la analgesia epidural y el trabajo de parto prolongado en la segunda etapa, y el parto vaginal quirúrgico se ha atribuido al bloqueo motor inducido por la anestesia, y al deterioro resultante de los esfuerzos de expulsión materna. Craig y colegas (2015) asignaron de forma aleatoria a 310 mujeres nulíparas con analgesia epidural en el trabajo de parto, con bupivacaína más fentanilo o fentanilo, sólo durante la segunda etapa del trabajo de parto. La analgesia epidural de bupivacaína causó bloqueo motor durante la segunda etapa, sin embargo, la duración de la segunda etapa no se incrementó.

CUADRO 25-8 Eventos en el trabajo de parto seleccionados en 2 703 mujeres nulíparas asignadas de forma aleatoria para la analgesia epidural o analgesia intravenosa de meperidina

Evento ^a	Analgesia epidural n = 1 339	Meperidina intravenosa n = 1 364	Valor p
Resultados de la labor de parto			
Duración de la primera etapa (h) ^b	8.1 ± 5	7.5 ± 5	0.011
Duración de la segunda etapa (min)	60 ± 56	47 ± 57	<0.001
Oxitocina después de la analgesia	641 (48)	546 (40)	<0.001
Tipo de parto			
SVD	1 027 (77)	1 122 (82)	<0.001
Fórceps	172 (13)	101 (7)	<0.001
Cesárea	140 (10.5)	141 (10.3)	0.92

^a Los datos se presentan como n (%) o media ± SD.

^b Primera etapa = inicio de la analgesia para completar la dilatación del cuello uterino.

SVD (*spontaneous vaginal delivery*) = parto vaginal espontáneo.

Adaptado con permiso de Sharma SK, McIntire DD, Wiley J, *et al.*

Labor analgesia and cesarean delivery. An individual patient meta-analysis of nulliparous women. *Anesthesiology*. 2004;100(1):142-148.

Frecuencia cardíaca fetal. Hill y colaboradores (2003) examinaron los efectos de la analgesia epidural con bupivacaína a 0.25% en los patrones de frecuencia cardíaca fetal. En comparación con la meperidina intravenosa, no se identificaron efectos nocivos. La variabilidad entre los latidos reducidos y las menores aceleraciones fueron las secuelas más frecuentes en fetos, cuyas madres recibieron la meperidina (capítulo 24, p. 462). Basados en sus revisiones sistemáticas, Reynolds y colaboradores (2002) informaron que la analgesia epidural se asoció con un mejoramiento del estado ácido-base neonatal comparado con la meperidina.

Tasas de parto por cesárea. Un tema polémico en el pasado fue si la analgesia epidural incrementaba el riesgo de parto por cesárea. Las pruebas que respaldan este punto de vista provienen de la época, cuando se utilizaron bloqueos densos de agentes anestésicos locales, los cuales afectaban la función motora y, por tanto, contribuyeron probablemente a elevar las tasas de parto por cesárea. Sin embargo, a medida que las técnicas fueron refinadas, muchos investigadores llegaron a creer que la administración epidural de soluciones anestésicas diluidas, no aumentaba las tasas de parto por cesárea.

Varios estudios realizados en el Hospital Parkland fueron diseñados para responder a ésta y a otras preguntas relacionadas. De 1995 a 2002, un total de 2 703 nulíparas a término y en trabajo de parto espontáneo se incluyeron en cinco ensayos para evaluar las técnicas de analgesia epidural, en comparación con los métodos de administración de meperidina intravenosa. Los resultados de estos se resumen en la **figura 25-4**, y muestran que la analgesia epidural no aumenta significativamente las tasas de parto por cesárea.

Momento de la colocación epidural

En varios estudios retrospectivos, la colocación epidural en el trabajo de parto temprano se relacionó con un mayor riesgo de cesá-

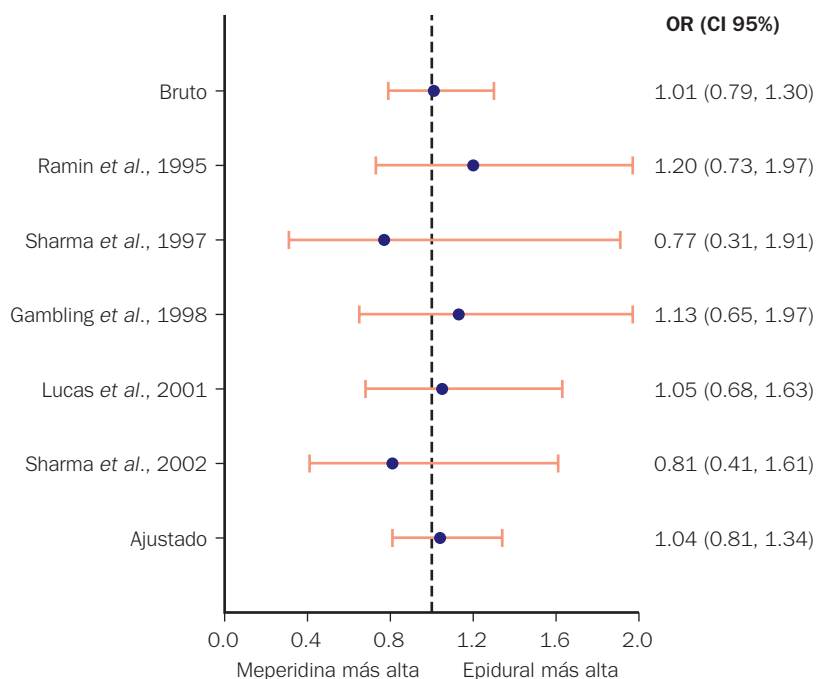


FIGURA 25-4 Resultados de cinco estudios que comparan la incidencia del parto por cesárea en mujeres, quienes recibieron analgesia epidural o meperidina intravenosa. Se muestran los índices de probabilidades (OR, *odd ratio*) con intervalos de confianza (CI, *confidence interval*) 95% para cada estudio aleatorio, así como los OR brutos y ajustados generales con los CI 95%. Un OR <1.0 favoreció la analgesia epidural sobre la meperidina. (Reproducida con permiso de Sharma SK, McIntire DD, Wiley J, *et al.* Labor analgesia and cesarean delivery. An individual patient meta-analysis of nulliparous women, Anesthesiology. 2004 Jan; 100(1):142-148.)

rea (Lieberman, 1996; Rogers, 1999; Seyb, 1999). Estas observaciones impulsaron al menos cinco ensayos aleatorios, los cuales mostraron que el momento de la colocación epidural no tiene ningún efecto sobre el riesgo de parto por cesárea, parto con fórceps o malposición fetal (Chestnut, 1994a,b; Ohel, 2006; Wong, 2005, 2009). Por tanto, la suspensión de la colocación epidural hasta que se haya alcanzado una dilatación del cuello uterino arbitraria es insostenible y sólo sirve para negar a las mujeres el alivio máximo del dolor en el parto.

Seguridad

La relativa seguridad de la analgesia epidural se refleja en las extraordinarias experiencias anteriores informadas por Crawford (1985) del Hospital de Maternidad de Birmingham en Inglaterra. De manera similar, no hubo muertes maternas relacionadas con la anestesia entre casi 20 000 mujeres, quienes recibieron analgesia epidural en el estudio de la Red MFMU, citado anteriormente (Bloom, 2005). Además, Ruppen y colaboradores (2006) revisaron los datos de 27 estudios con 1.4 millones de mujeres embarazadas, quienes recibieron analgesia epidural. Calcularon los riesgos de 1:145 000 para infección epidural profunda, 1:168 000 para hematoma epidural y 1:240 000 para lesión neurológica persistente.

Contraindicaciones

Trombocitopenia. Para la analgesia epidural, las contraindicaciones son similares a las de la analgesia espinal (véase cuadro 25-6). De

acuerdo con el Grupo de Trabajo de la Sociedad Americana de Anestesiólogos sobre Anestesia Obstétrica (2016), aunque los recuentos plaquetarios bajos son intuitivamente preocupantes, se desconoce el nivel al que podría desarrollarse sangrado epidural. Los hematomas epidurales son raros, y la incidencia de daño al nervio por un hematoma se estima en 1 en 150 000 (Grant, 2007). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b) ha concluido que las mujeres seleccionadas con recuentos de plaquetas de 80 000 a 100 000/ μ L pueden ser candidatas para la analgesia regional. Las advertencias incluyen que se cumpla: un recuento estable de plaquetas, sin coagulopatía congénita o adquirida, función plaquetaria normal, sin fármacos antiplaquetarios específicos y parámetros de anticoagulación, descritos a continuación. Los conteos entre 50 000 y 80 000 requieren una decisión individualizada sobre riesgos y beneficios (Van Veen, 2010). La anestesia espinal con disparo único, con una aguja de calibre 25 es menos traumática que la epidural o la anestesia combinada espinal epidural con una aguja epidural de calibre 17 o 18 y, por tanto, puede ser más seguro para los pacientes con plaquetas en este rango.

Anticoagulación. Las mujeres que reciben terapia de anticoagulación, a las que se les administra analgesia regional tienen un mayor riesgo de hematoma de la médula espinal, y posterior compresión de la médula (capítulo 52, p. 1014). Nuestro patrón de práctica incluye lo siguiente:

1. Las mujeres que reciben tratamiento con heparina no fraccionada deben poder recibir analgesia regional, si tienen un tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) normal.
2. Las mujeres que reciben dosis profilácticas de heparina no fraccionada o aspirina en dosis bajas no tienen un riesgo mayor y se les puede ofrecer analgesia regional.
3. Para las mujeres que reciben heparina de bajo peso molecular, dosis baja una vez al día, la analgesia regional no debe administrarse hasta 12 horas después de la última inyección.
4. La heparina de bajo peso molecular se debe suspender durante al menos 2 horas después de la extracción del catéter epidural.
5. La seguridad de la analgesia regional en mujeres que reciben heparina de bajo peso molecular dos veces al día no se ha estudiado de manera suficiente. No se conoce si es adecuado el retraso de la analgesia regional durante 24 horas después de la última inyección.

Preeclampsia-eclampsia grave. Las posibles preocupaciones con respecto a la analgesia epidural, en mujeres con preeclampsia severa, incluyen hipotensión así como hipertensión de agentes presores administrados para corregir la hipotensión. Además, el edema pulmonar después de la infusión de grandes volúmenes de cristaloideos es un riesgo potencial. Éstos son superados por las desventajas de la anestesia general. La intubación traqueal puede ser difícil debido al edema de la vía aérea superior. Además, la anestesia general puede provocar hipertensión súbita y grave, que puede causar edema pulmonar o cerebral, o hemorragia intracraneal.

La mayoría de los obstetras y los anestesiólogos obstétricos con el empleo de técnicas mejoradas para la infusión de anestésicos locales diluidos en el espacio epidural, han favorecido el bloqueo epidural para el trabajo de parto y el parto en mujeres con preeclampsia grave. Parece ser que no existe ningún argumento de que

la analgesia epidural para mujeres con preeclampsia-eclampsia grave se pueda usar de manera segura, aunque sea implementada por anestesiólogos y obstetras calificados. (Lucas, 2001).

Las mujeres con preeclampsia grave tienen volúmenes intravasculares notablemente disminuidos, en comparación con grávidas no afectadas (Zeeman, 2009). Por el contrario, el volumen extravascular aumenta debido a la fuga capilar causada por la activación de las células endoteliales. (capítulo 40, p. 717). Este desequilibrio se manifiesta como edema periférico patológico, proteinuria, ascitis y agua pulmonar total. Por todas estas razones, el reemplazo agresivo con volumen aumenta el riesgo de edema pulmonar, especialmente en las primeras 72 horas después del parto. Hogg y colaboradores (1999) en un estudio informaron que 3.5% de las mujeres con preeclampsia grave desarrollaban edema pulmonar, cuando estaba precargada sin un protocolo de limitación del volumen. Es importante destacar que este riesgo se puede reducir o evitar con una prehidratación juiciosa —generalmente con 500 a 1 000 mL de solución cristaloide—. Específicamente, en el estudio de Lucas y colegas (2001), no se presentaron casos de edema pulmonar entre las mujeres en las que la precarga de cristaloide se limitó a 500 mL. Además, la vasodilatación producida por el bloqueo epidural es menos abrupta, si el nivel de analgesia se logra lentamente con soluciones diluidas de agentes anestésicos locales. Esto permite el mantenimiento de la presión arterial y, al mismo tiempo, evita la infusión de grandes volúmenes de cristaloide.

■ Analgesia combinada espinal-epidural

La combinación de técnicas espinales y epidurales ha incrementado en popularidad, y puede proporcionar una analgesia rápida y efectiva para el trabajo de parto y para el parto por cesárea. Una aguja introductora se coloca primero en el espacio epidural. Luego se introduce una aguja espinal de calibre pequeño a través de la aguja epidural en el espacio subaracnoideo —lo que se denomina *técnica de aguja a aguja*— (véase figura 25-3). Se inyecta un solo bolo de un opioide, a veces en combinación con un anestésico local, en el espacio subaracnoideo. Se retira la aguja espinal, y luego se coloca un catéter epidural a través de la aguja introductora. Un bolo de opioide subaracnoideo provoca el inicio rápido de un alivio profundo del dolor prácticamente sin bloqueo motor. El catéter epidural permite la dosificación repetida de analgesia. Miro y colaboradores (2008) compararon la analgesia epidural con la analgesia combinada espinal-epidural para el trabajo de parto en 6 497 mujeres, y encontraron que los resultados generales y las complicaciones son similares para las dos técnicas. Sin embargo, en una comparación aleatoria, Abrão y colegas (2009) informaron que la analgesia combinada espinal-epidural estaba asociada con una mayor incidencia de anomalías de la frecuencia cardíaca fetal relacionadas con la hipertensión uterina. Beamon y colaboradores (2014) reportaron resultados similares.

■ Analgesia espinal continua durante el trabajo de parto

Está surgiendo un interés en la analgesia espinal continua para aliviar el dolor de parto. Arkoosh (2008) asignó a 429 mujeres de forma aleatoria para la analgesia espinal continua o la analgesia epidural convencional en el trabajo de parto. Las tasas de complicaciones entre estas dos técnicas neuroaxiales no difirieron. Tao y sus colegas (2015) reportaron sus experiencias con 113 mujeres. Con una solución diluida de bupivacaína para la analgesia, no encontraron casos de lesión al nervio periférico y una tasa de cefalea de 2.6%. La utilidad de la analgesia espinal continua en el trabajo de parto y el parto aún no se ha estudiado.

INFILTRACIÓN LOCAL PARA EL PARTO POR CESÁREA

En ocasiones, un bloqueo local es útil para aumentar un bloqueo regional inadecuado o “parcheado”, que se proporcionó de manera emergente. En raras ocasiones, puede ser necesaria la infiltración local para realizar un parto por cesárea de emergencia, y salvar la vida de un feto en ausencia de apoyo de anestesia (Young, 2012).

En una técnica, la piel se infiltra a lo largo de la incisión propuesta y las capas de las vainas subcutánea, muscular y del recto, se inyectan a medida que se abre el abdomen. Se preparan para la infiltración hasta un total de 70 mL de lidocaína a 0.5% con epinefrina 1:200 000. La inyección de grandes volúmenes en las capas grasas, las cuales están relativamente desprovistas de suministro de nervios, se evita para limitar la dosis total del anestésico local necesario.

Una segunda técnica consiste en un bloqueo del campo de las ramas principales que abastecen la pared abdominal, e incluye los nervios intercostales 10o., 11o. y 12o., y los nervios ilioinguinal y genitofemoral (Nandagopal, 2001). Como se muestra en la [figura 25-5](#), el primer grupo de nervios está ubicado en un punto medio

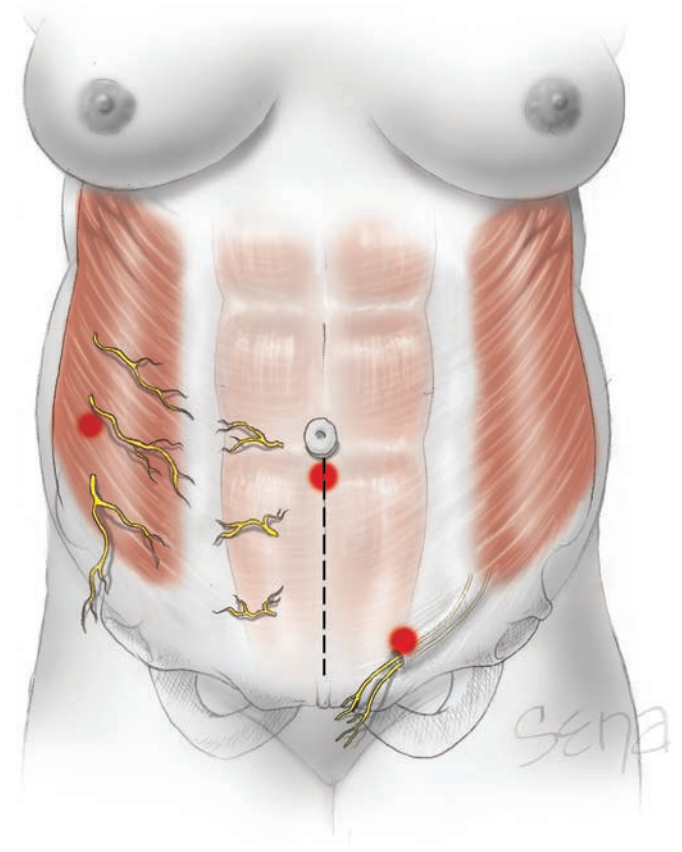


FIGURA 25-5 Bloqueo anestésico local para el parto por cesárea. El primer sitio de inyección se encuentra en el medio entre el margen costal y la cresta iliaca en la línea medioxilar para bloquear los nervios intercostales 10o., 11o. y 12o. Una segunda inyección en el anillo inguinal externo bloquea las ramas de los nervios genitofemoral e ilioinguinal. Estos dos sitios se infiltran de forma bilateral. El quinto y último sitio está a lo largo de la línea de incisión cutánea propuesta.

entre el margen costal y la cresta iliaca en la línea medioaxilar. El último grupo se encuentra al nivel del anillo inguinal externo. Sólo se realiza una punción en la piel en cada uno de los cuatro sitios (lados derecho e izquierdo). En el sitio del bloqueo intercostal, la aguja se dirige de forma medial y la inyección se lleva hasta la fascia, evitando la inyección de grasa subcutánea. Se inyectan aproximadamente de 5 a 8 mL de lidocaína a 0.5%. El procedimiento se repite en un ángulo de 45 grados cefálico y caudal a esta línea. Luego se inyecta el otro lado. En los sitios ilioinguinal y genitofemoral, la inyección se inicia en un sitio de 2 a 3 cm lateral del tubérculo púbico en un ángulo de 45 grados. Finalmente, se inyecta la piel que recubre la incisión planificada.

ANESTESIA GENERAL

El personal calificado y el equipamiento especializado, incluidos las vías aéreas alternativas, los videolaringoscopios y el campo de la intubación con fibra óptica, son obligatorios para el uso seguro de la anestesia general. Una causa común de muerte que se menciona para la anestesia general es la intubación fallida. Esto ocurre en aproximadamente 1 de cada 400 anestésicos generales que se administran a mujeres embarazadas (Kinsella, 2015). Existe una tendencia creciente a continuar la cirugía con un dispositivo de la vía aérea supraglótica, como una vía aérea con máscara laríngea, en el caso de una intubación fallida (Mushambi, 2015). Debido a estas tasas de morbilidad y mortalidad relativamente mayores, la analgesia neuroaxial es el método preferido de control del dolor y se debe usar a menos que esté contraindicado (véase cuadro 25-6). De hecho, en dos informes de la Red MFMU, 93% de más de 54 000 partos por cesárea se realizaron usando analgesia neuroaxial (Bloom, 2005; Brookfield, 2013). Se reporta una mayor incidencia de uso de anestesia general para mujeres que no son blancas (Butwick, 2014).

■ Preparación del paciente

Antes de la inducción de la anestesia, se toman varios pasos para ayudar a minimizar los riesgos de complicaciones:

1. La administración de antiácidos, poco antes de la inducción de la anestesia, probablemente ha reducido las tasas de mortalidad por anestesia general más que cualquier otra práctica única. El Grupo de Trabajo de la Sociedad Americana de Anestesiólogos sobre Anestesia Obstétrica (2016) recomienda la administración oportuna de un antiácido no particulado, un antagonista del receptor H₂, o metoclopramida. Durante muchos años se han administrado 30 mL de Bicitra—citrate de sodio con ácido cítrico—unos minutos antes de la inducción de la anestesia por un bloqueo neuroaxial general o principal. Si ha transcurrido más de 1 hora después de que se administró la primera dosis, y aún no se ha inducido la anestesia, entonces se administra una segunda dosis.
2. También se proporciona desplazamiento uterino lateral, debido a que el útero puede comprimir la vena cava inferior y la aorta cuando la madre está en posición supina. Con el desplazamiento uterino, la duración de la anestesia general tiene menos efecto sobre la condición neonatal, que si la mujer permanece en posición supina.
3. La preoxigenación se realiza porque la capacidad de reserva funcional pulmonar se reduce y la mujer embarazada se vuelve hipoxémica más rápidamente durante los periodos de apnea. La obesidad exagera esta tendencia (McClelland, 2009). Para minimizar la hipoxia entre el momento de la inyección de relajación muscular y la intubación, se introduce oxígeno en los pulmones

en lugar de nitrógeno. Esta preoxigenación se realiza administrando oxígeno al 100% a través de la mascarilla durante 2 a 3 minutos antes de la inducción de la anestesia. En una emergencia, cuatro respiraciones de capacidad vital de oxígeno al 100% a través de un circuito respiratorio cerrado, proporcionarán un beneficio similar (Norris, 1985).

■ Inducción e intubación

Se considera que casi todas las parturientas tienen el estómago lleno, lo que requiere una inducción de secuencia rápida. Es decir, un anestésico intravenoso y un relajante muscular de inicio rápido se administran de forma simultánea, mientras que un asistente aplica presión cricoidea.

De los anestésicos, se usa ampliamente el propofol o el etomidato intravenoso, y ofrece una inducción rápida y suave. El propofol se asocia con un inicio y recuperación rápidos, y puede disminuir la incidencia de náuseas y vómitos. Debido a que el tiopental ya no está disponible, el propofol se usa como el agente principal para la inducción de anestesia general con un registro de seguridad razonable. El etomidato es el agente de inducción de elección para parturientas inestables hemodinámicamente. Alternativamente, se puede usar la ketamina, pero se evita en mujeres hipertensas. Para la relajación muscular, la succinilcolina es un agente de acción corta de inicio ultrarrápido comúnmente utilizado en la obstetricia. Ofrece una relajación muscular intensa para ayudar a la intubación endotraqueal, pero también permite el rápido retorno de la respiración espontánea en el caso de intubación fallida. El rocuronio es un relajante muscular alternativo, si la succinilcolina está contraindicada o no está disponible. Su duración es mucho más larga que la succinilcolina, a menos que su efecto se revierta por el sugammadex (Bridion), un agente de unión específico recientemente aprobado por la FDA. Para disminuir la incidencia de la depresión respiratoria fetal, generalmente se evita un opioide de acción intermedia o prolongada tras la inducción de la anestesia general. La estimulación intensa de la laringoscopia directa puede empeorar la hipertensión y la taquicardia en ciertas mujeres. El remifentanyl, un narcótico de acción ultracorta, se usa durante la inducción para partos por cesárea con resultados hemodinámicos materno y fetal favorables (Heesen, 2013).

Durante la inducción y la intubación, un asistente calificado aplica presión cricoidea para ocluir el esófago, y minimizar así la regurgitación de los contenidos gástricos—la maniobra de Sellick—. La ventilación positiva con mascarilla durante la inducción de secuencia rápida generalmente se evita para reducir el riesgo de aumento de la presión intragástrica, lo cual aumenta el riesgo de vómitos. La cirugía debe comenzar sólo después de que se haya asegurado una vía aérea o, según el estado de la madre y el feto, se haya establecido una ventilación efectiva.

■ Intubación fallida

Aunque poco frecuente, la intubación fallida es una causa principal de mortalidad materna relacionada con la anestesia. Un historial previo de intubación difícil y una cuidadosa evaluación anatómica del cuello y las estructuras maxilofacial, faríngea y laríngea pueden ayudar a predecir las complicaciones de la intubación. Incluso en los casos en que la evaluación inicial de la vía aérea no fuera notable, el edema puede desarrollarse durante el parto y presentar desafíos considerables. La obesidad mórbida es otro factor importante para el fracaso o la dificultad en la intubación. El Grupo de Trabajo de la Sociedad Americana de Anestesiólogos sobre Anestesia Obstétrica (2016) destaca la importancia de la preparación preoperatoria adecuada. Esto incluye la disponibilidad inmediata de equipo especializado como laringoscopios

de formas diferentes, vías aéreas con máscara laríngea, un broncoscopio de fibra óptica, y un equipo de ventilación transtraqueal, así como el amplio uso de técnicas de intubación oral en vigilia.

Administración

Realmente un procedimiento quirúrgico se inicia sólo después de que se haya comprobado que la intubación traqueal ha tenido éxito, y que se puede lograr una ventilación adecuada. Incluso con un patrón anormal de la frecuencia cardíaca fetal, el inicio de la cesárea sólo servirá para complicar las cosas, si existe una intubación difícil o fallida. Con frecuencia se debe permitir que la mujer despierte y utilizar una técnica diferente, como una intubación despierta o analgesia regional.

Después de la intubación fallida, la mujer se ventila con una máscara y se aplica presión cricoidea para reducir el riesgo de aspiración. La cirugía puede proceder con la ventilación con mascarilla, o se puede permitir que la mujer se despierte. En aquellos casos en que la mujer ha sido paralizada, y la ventilación no puede restablecerse mediante la inserción de una vía aérea oral, o una mascarilla laríngea o con el uso de un laringoscopio de fibra óptica para intubar la tráquea, entonces existe una emergencia que pone en peligro la vida. Para restablecer la ventilación, se realiza una cricotirotomía percutánea o incluso una abierta, y se inicia la ventilación por chorro. Se recomiendan entrenamientos de intubación fallida para optimizar la respuesta a tal emergencia.

■ Anestesia inhalatoria

Con el tubo endotraqueal asegurado, la anestesia se mantiene con un agente halogenado, generalmente mezclado con aire u óxido nítrico. Los anestésicos inhalados que más se utilizan en Estados Unidos incluyen el desflurano y el sevoflurano. Ambos tienen baja solubilidad en sangre y grasa. Como resultado, ofrecen un inicio y eliminación más rápidos que los gases más tradicionales, como el isoflurano. Además de proporcionar amnesia producen una relajación uterina profunda cuando se administran en altas concentraciones. Esto es ventajoso cuando la relajación es un requisito como para la versión podálica interna del segundo gemelo, para la descomposición de nalgas o para el reemplazo del útero invertido agudamente. Dicho esto, a menos que la mujer ya esté bajo anestesia general, la nitroglicerina intravenosa es la preferida por muchos en tales situaciones.

■ Extubación

El tubo endotraqueal se puede extraer de manera segura, sólo si la mujer está consciente hasta un grado, que le permita seguir las órdenes y sea capaz de mantener la saturación de oxígeno con la respiración espontánea. Se considera la posibilidad de vaciar el estómago a través de una sonda nasogástrica antes de la extubación. Como la inducción se ha vuelto más segura, la extubación ahora puede ser relativamente más peligrosa. En Michigan, de 15 muertes de mujeres embarazadas relacionadas con la anestesia, de 1985 a 2003, ninguna ocurrió durante la inducción. Cinco resultaron de la hipoventilación u obstrucción de las vías respiratorias durante la emergencia, la extubación o la recuperación (Mhyre, 2007).

■ Aspiración

La inhalación gástrica ácida masiva puede causar insuficiencia pulmonar por neumonitis por aspiración. En el pasado, ésta fue la cau-

sa más común de muertes por anestesia en obstetricia y, por tanto, merece una atención especial. Para minimizar este riesgo, se administran antiácidos de forma rutinaria, la intubación se acompaña de presión cricoidea y se emplea analgesia regional cuando es posible.

Ayunos

De acuerdo con el Grupo de Trabajo de la Sociedad Americana de Anestesiología sobre Anestesia Obstétrica (2016) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b), los datos son insuficientes con respecto a los tiempos de ayuno para líquidos claros, y el riesgo de aspiración pulmonar durante trabajo de parto. Las recomendaciones son que se permitan cantidades modestas de líquidos claros como: agua, té claro, café negro, bebidas carbonatadas y jugos de fruta sin pulpa, en mujeres en trabajo de parto sin complicaciones (capítulo 22, p. 437). Se evitan los alimentos sólidos. Se recomienda un periodo de ayuno de 6 a 8 horas para alimentos sólidos para parturientas sin complicaciones, antes de someterse a una cesárea electiva o ligadura de trompas en el puerperio.

O'Sullivan (2009) asignó a 2 426 nulíparas de bajo riesgo de forma aleatoria, para consumir agua y trozos de hielo solos o pequeñas cantidades de pan, galletas, verduras, frutas, yogur, sopa y jugo de frutas. Aproximadamente 30% de las mujeres en cada parte del estudio se sometieron a cesárea. No hubo casos de aspiración durante el estudio, aunque aproximadamente un tercio de las mujeres en cada parte del estudio vomitó durante el trabajo de parto o en el parto. En este estudio se utilizó analgesia epidural durante el parto, aunque los autores no informaron el tipo de anestesia utilizada para los partos por cesárea. Presumiblemente, se usó analgesia neuroaxial, y esto minimizó en gran medida el riesgo de aspiración pulmonar. Dada la baja prevalencia de la aspiración, este ensayo no tuvo poder para medir si la alimentación durante el parto fue segura (Sperling, 2016).

Fisiopatología

En 1952, Teabeaut demostró de forma experimental que si el pH del fluido aspirado era <2.5 , se desarrollaba una neumonitis química grave. Más tarde se demostró que el pH del jugo gástrico en casi la mitad de las mujeres sometidas a prueba intraparto era <2.5 (Taylor, 1966). El bronquio principal derecho a menudo ofrece la vía más simple para que el material aspirado alcance el parénquima pulmonar y, por tanto, el lóbulo inferior derecho está involucrado con mayor frecuencia. En los casos graves existe una participación bilateral generalizada.

La mujer que aspira puede desarrollar evidencia de distensión respiratoria inmediatamente, o varias horas después de la aspiración, dependiendo en parte del material aspirado y la gravedad de la respuesta. La aspiración de una gran cantidad de material sólido causa una obvia obstrucción de la vía aérea. Las partículas más pequeñas sin líquido ácido pueden conducir a las atelectasias en parches, y luego a la bronconeumonía.

Cuando se inspira un líquido altamente ácido, es probable que se produzca una disminución de la saturación de oxígeno con taquipnea, broncoespasmo, roncós, estertores, atelectasias, cianosis, taquicardia e hipotensión. En los sitios de la lesión, hay fuga capilar pulmonar y exudación de líquido rico en proteínas, que contiene numerosos eritrocitos en el intersticio pulmonar y los alvéolos. Esto causa disminución de la compliancia pulmonar, derivación de la sangre e hipoxemia grave. Los cambios radiográficos pueden no aparecer de manera inmediata, y éstos pueden ser variables, aunque el pulmón derecho con mayor frecuencia se ve afectado. Por tanto, las radiografías de tórax solas no deben utilizarse para excluir la aspiración.

Tratamiento

Los métodos recomendados para el tratamiento de la aspiración han cambiado apreciablemente en los últimos años, lo que indica que la terapia no tuvo mucho éxito. La sospecha de aspiración de los contenidos gástricos exige una estrecha vigilancia en busca de evidencia del daño pulmonar. La frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno, medida por la oximetría de pulso, son los indicadores de lesión más sensibles y tempranos.

El líquido inhalado se debe limpiar de la boca de forma inmediata y completa, y se debe extraer de la faringe y la tráquea mediante succión. El lavado salino puede diseminar más aún el ácido en el pulmón, y ya no se recomienda. Si se inspiran grandes partículas, se puede indicar la broncoscopia para aliviar la obstrucción de las vías respiratorias. No existe evidencia convincente de que la terapia con corticosteroides o la administración profiláctica de antimicrobianos sea beneficiosa (Marik, 2001). Sin embargo, si se desarrolla una infección, entonces se administra un fuerte tratamiento. Si se desarrolla insuficiencia respiratoria aguda, la ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración puede salvar vidas (capítulo 47, p. 919).

ANALGESIA POSPARTO

Los objetivos para el manejo del dolor posoperatorio incluyen: maximizar la satisfacción del paciente, minimizar los efectos secundarios, ayudar a la capacidad funcional y prevenir estancias hospitalarias prolongadas (Lavoie, 2013). En un estudio prospectivo, 96% de las mujeres reportaron dolor inmediatamente después del parto (Eisenach, 2008). Se informó que la incidencia del dolor persistente 1 y 2 años después del parto por cesárea se aproxima a 20% (Hannah, 2004; Kainu, 2010).

La Sociedad Americana de Anestesiólogos (2016) recomienda opioides neuroaxiales para la analgesia posoperatoria. Aunque la mayoría de los partos por cesárea en Estados Unidos se realizan bajo anestesia neuroaxial, en ciertas situaciones se puede considerar un bloqueo del nervio periférico, como un bloqueo del plano transversal del abdomen (TAP, *transversus abdominis plane*) (McDonnell, 2007). Éstos incluyen casos en los que la parturienta no recibió opioides neuroaxiales, se sometió a anestesia general o tiene dolor persistente después de la anestesia neuroaxial. Por lo general, se realiza bajo guía de ultrasonido e implica la inyección de un anestésico local en el plano transversal del abdomen entre los músculos del abdomen interno oblicuo y transversal. Los nervios que se encuentran en este plano suministran la pared abdominal anterior en los dermatomas T₆ a L₁. Un metaanálisis de 31 ensayos controlados mostró que el bloqueo TAP guiado por ultrasonido redujo marginalmente el consumo de opioides 6 horas después de la cirugía abdominal (Baeriswyl, 2015).

REFERENCIAS

- Abrão KC, Francisco RP, Miyadahira S, *et al.* Elevation of uterine basal tone and fetal heart rate abnormalities after labor analgesia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 113(10):41, 2009.
- Alexander JM, Sharma SK, McIntire DD, *et al.* Epidural analgesia lengthens the Friedman active phase of labor. *Obstet Gynecol* 100:46, 2002.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Practice advisory: FDA warnings regarding use of general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. 2016a. Available at: <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Practice-Advisories/FDA-Warnings-Regarding-Use-of-General-Anesthetics-and-Sedation-Drugs>. Accessed January 30, 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Thrombocytopenia in pregnancy. Practice Bulletin 166, September 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Obstetric analgesia and anesthesia. Practice Bulletin 177, April 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Oral intake during labor. Committee Opinion No. 441, September 2009, Reaffirmed 2017b.
- American Society of Anesthesiologists: Task Force on Obstetrical Anesthesia: practice guidelines for obstetrical anesthesia. *Anesthesiology* 124:270, 2016.
- Angle P, Tang SL, Thompson D, *et al.* Expectant management of postdural puncture headache increases hospital length of stay and emergency room visits. *Can J Anaesth* 52(4):397, 2005.
- Arkoosh V, Palmer C, Yun E, *et al.* A randomized, double-masked, multicenter comparison of the safety of continuous intrathecal labor analgesia using a 28-gauge catheter versus continuous epidural labor analgesia. *Anesthesiology* 108(2):286, 2008.
- Baeriswyl M, Kirkham KR, Kern C, *et al.* The analgesic efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane block in adult patients: a meta-analysis. *Anesth Analg* 121(6):1640, 2015.
- Barbieri RL, Camann W, McGovern C: Nitrous oxide for labor pain. *OBG Manag* 26(12):10, 2014.
- Beamon C, Stuebe A, Edwards L, *et al.* Effect of mode of regional anesthesia on neonatal outcomes in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 210:S173, 2014.
- Bell ED, Penning DH, Cousineau EF, *et al.* How much labor is in a labor epidural? Manpower cost and reimbursement for an obstetric analgesia service in a teaching institution. *Anesthesiology* 92:851, 2000.
- Bloom SL, Spong CY, Weiner SJ, *et al.* Complications of anesthesia for cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 106:281, 2005.
- Bricker L, Lavender T: Parenteral opioids for labor pain relief: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 186:S94, 2002.
- Brookfield K, Osmundson S, Jaqvi M, *et al.* General anesthesia at cesarean delivery portends worse maternal and neonatal outcomes. Abstract No. 672. *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S28, 2013.
- Butler R, Fuller J: Back pain following epidural anaesthesia in labour. *Can J Anaesth* 45:724, 1998.
- Butwick A, Blumenfeld Y, Brookfield K, *et al.* Ethnic disparities among patients undergoing general anesthesia for cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 210:S259, 2014.
- Capogna G, Camorcia M, Stirparo S, *et al.* Programmed intermittent epidural bolus versus continuous epidural infusion for labor analgesia: the effects on maternal motor function and labor outcome. A randomized double-blind study in nulliparous women. *Anesth Analg* 113(4):826, 2011.
- Centers for Disease Control and Prevention: Bacterial meningitis after intrapartum anesthesia—New York and Ohio, 2008-2009. *MMWR* 59(3): 65, 2010.
- Chestnut DH, McGrath JM, Vincent RD Jr, *et al.* Does early administration of epidural analgesia affect obstetric outcome in nulliparous women who are in spontaneous labor? *Anesthesiology* 80:1201, 1994a.
- Chestnut DH, Owen CL, Bates JN, *et al.* Continuous infusion epidural analgesia during labor: a randomized, double-blind comparison of 0.625% bupivacaine/0.0002% fentanyl versus 0.125% bupivacaine. *Anesthesiology* 68:754, 1988.
- Chestnut DH, Vincent RD Jr, McGrath JM, *et al.* Does early administration of epidural analgesia affect obstetric outcome in nulliparous women who are receiving intravenous oxytocin? *Anesthesiology* 80:1193, 1994b.
- Chisholm ME, Campbell DC: Postpartum postural headache due to superior sagittal sinus thrombosis mistaken for spontaneous intracranial hypotension. *Can J Anaesth* 48:302, 2001.
- Craig MG, Grant EN, Tao W, *et al.* A randomized trial of bupivacaine plus fentanyl versus only fentanyl for epidural analgesia during the second stage of labor. *Anesthesiology* 122(1):172, 2015.
- Crawford JS: Some maternal complications of epidural analgesia for labour. *Anaesthesia* 40:1219, 1985.
- Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, *et al.* Pregnancy-related mortality in the United States, 2006-2010. *Obstet Gynecol* 125(1):5, 2015.
- Darouiche RO: Spinal epidural abscess. *N Engl J Med* 355:2012, 2006.
- Dashe JS, Rogers BB, McIntire DD, *et al.* Epidural analgesia and intrapartum fever: placental findings. *Obstet Gynecol* 93:341, 1999.
- Davies JM, Posner KL, Lee LA, *et al.* Liability associated with obstetric anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 10(1):131, 2009.
- Dawley B, Hendrix A: Intracranial subdural hematoma after spinal anesthesia in a parturient. *Obstet Gynecol* 113(2):570, 2009.
- Dresner M, Brocklesby J, Bamber J. Audit of the influence of body mass index on the performance of epidural analgesia in labour and the subsequent mode of delivery. *BJOG* 113:1178, 2006.

- Eisenach JC, Pan PH, Smiley R, *et al.* Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. *Pain* 140(1):87, 2008.
- Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. 2016. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm>. Accessed February 2, 2017.
- Friedman EA. Primigravid labor: a graphicostatistical analysis. *Obstet Gynecol* 6:567, 1955.
- Fusi L, Steer PJ, Maresh MJA, *et al.* Maternal pyrexia associated with the use of epidural analgesia in labour. *Lancet* 1:1250, 1989.
- Gambling DR, Sharma SK, Ramin SM, *et al.* A randomized study of combined spinal-epidural analgesia versus intravenous meperidine during labor: impact on cesarean delivery rate. *Anesthesiology* 89:1336, 1998.
- Glosten B. Local anesthetic techniques. In Chestnut DH (ed): *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*, 2nd ed. St Louis, Mosby-Year Book, 1999.
- Grant GJ. Safely giving regional anesthesia to gravidas with clotting disorders. *Contemp OB Gyn*, August 2007.
- Guglielminotti J, Wong CA, Landau R, *et al.* Temporal trends in anesthesia-related adverse events in cesarean deliveries, New York State, 2003-2012. *Anesthesiology* 123(5):1013, 2015.
- Halpern SH, Carvalho B. Patient-controlled epidural analgesia for labor. *Anesth Analg* 108(3):921, 2009.
- Hannah ME, Whyte H, Hannah WJ, *et al.* Maternal outcomes at 2 years after planned cesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: the international randomized Term Breech Trial. *Am J Obstet Gynecol* 191(3):917, 2004.
- Hatjis CG, Meis PJ. Sinusoidal fetal heart rate pattern associated with butorphanol administration. *Obstet Gynecol* 67:377, 1986.
- Hawkins JL. Epidural analgesia for labor and delivery. *N Engl J Med* 362:1503, 2010.
- Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, *et al.* Anesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979-2002. *Obstet Gynecol* 117:69, 2011.
- Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, *et al.* Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology* 86:277, 1997.
- Heesen M, Klöhr S, Hofmann T, *et al.* Maternal and foetal effects of remifentanyl for general anaesthesia in parturients undergoing caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 57(1):29, 2013.
- Hess PE, Pratt SD, Lucas TP, *et al.* Predictors of breakthrough pain during labor epidural analgesia. *Anesth Analg* 93:414, 2001.
- Hill JB, Alexander JM, Sharma SK, *et al.* A comparison of the effects of epidural and meperidine analgesia during labor on fetal heart rate. *Obstet Gynecol* 102:333, 2003.
- Hogg B, Hauth JC, Caritis SN, *et al.* Safety of labor epidural anesthesia for women with severe hypertensive disease. *Am J Obstet Gynecol* 181:1096, 1999.
- Introna RP, Blair JR, Neeld JB. What is the incidence of inadvertent dural puncture during epidural anesthesia in obstetrics? *Anesthesiology* 117(3):686, 2012.
- Kainu JP, Sarvela J, Tippiņa E, *et al.* Persistent pain after cesarean section and vaginal birth: a cohort study. *Int J Obstet Anesth* 19(1):4, 2010.
- Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, *et al.* Intravenous remifentanyl: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 88(6):1467, 1998.
- Katircioglu K, Hasegeli L, Ibrahimhakkioğlu HF, *et al.* A retrospective review of 34,109 epidural anesthetics for obstetric and gynecologic procedures at a single private hospital in Turkey. *Anesth Analg* 107:1742, 2008.
- Kennedy WF Jr, Bonica JJ, Akamatsu TJ, *et al.* Cardiovascular and respiratory effects of subarachnoid block in the presence of acute blood loss. *Anesthesiology* 29:29, 1968.
- King TL, Wong CA. Nitrous oxide for labor pain: is it a laughing matter? *Anesth Analg* 118(1):12, 2014.
- Kinsella SM, Winton AL, Mushambi MC, *et al.* Failed tracheal intubation during obstetric general anaesthesia: a literature review. *Int J Obstet Anesth* 24(4):356, 2015.
- Krivak TC, Zorn KK. Venous thromboembolism in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 109(3):761, 2007.
- Lavoie A, Toledo P. Multimodal postcesarean delivery analgesia. *Clin Perinatol* 40(3):443, 2013.
- Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 94:920, 2002a.
- Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. Prophylactic ephedrine prevents hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery but does not improve neonatal outcome: a quantitative systematic review. *Can J Anaesth* 49:588, 2002b.
- Lee LA, Posner KL, Domino KB, *et al.* Injuries associated with regional anesthesia in the 1980s and 1990s: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 101:143, 2004.
- Li G, Warner M, Lang BH *et al.* Epidemiology of anesthesia-related mortality in the United States, 1999-2005. *Anesthesiology* 110(4):759, 2009.
- Lieberman E, Lang JM, Cohen A, *et al.* Association of epidural analgesia with cesarean delivery in nulliparas. *Obstet Gynecol* 88:993, 1996.
- Lieberman E, O'Donoghue C. Unintended effects of epidural analgesia during labor: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 186:531, 2002.
- Likis FE, Andrews JC, Collins MR, *et al.* Nitrous oxide for the management of labor pain: a systematic review. *Anesth Analg* 118(1):153, 2014.
- Liu SS, Lin Y. Local anesthetics. In Barash P, Cullen B, Stoeling R, *et al.* (eds): *Clinical Anesthesia*, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- Liu WH, Lin JH, Lin JC, *et al.* Severe intracranial and intraspinal subarachnoid hemorrhage after lumbar puncture: a rare case report. *Am J Emerg Med* 26:633, 2008.
- Lucas MJ, Sharma SK, McIntire DD, *et al.* A randomized trial of labor analgesia in women with pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 185:970, 2001.
- Manninen T, Aantaa R, Salonen M, *et al.* A comparison of the hemodynamic effects of paracervical block and epidural anesthesia for labor analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 44:441, 2000.
- Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 344:665, 2001.
- McClelland SH, Bogod DG, Hardman JG. Pre-oxygenation and apnoea in pregnancy: changes during labour and with obstetric morbidity in a computational simulation. *Anaesthesia* 64(4):371, 2009.
- McDonnell JG, O'Donnell B, Curley G, *et al.* The analgesic efficacy of trans-versus abdominis plane block after abdominal surgery: a prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg* 104(1):193, 2007.
- Mhyre JM, Riesner MN, Polley LS, *et al.* A series of anesthesia-related maternal deaths in Michigan, 1985-2003. *Anesthesiology* 106:1096, 2007.
- Miller N, Cypher R, Thomas S, *et al.* Admission pulse pressure is a novel predictor of fetal heart rate abnormalities following initial dosing of a labour epidural: a retrospective cohort study. Abstract No. 333. *Am J Obstet Gynecol* 208(1 Suppl):S149, 2013.
- Millet L, Shaha S, Bartholomew ML. Rates of bacteriuria in laboring with epidural analgesia: continuous vs intermittent bladder catheterization. *Am J Obstet Gynecol* 206:316, 2012.
- Miro M, Guasch E, Gilsanz F. Comparison of epidural analgesia with combined spinal-epidural for labor: a retrospective study of 6497 cases. *Int J Obstet Anesth* 17:15, 2008.
- Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: application in CSF volume depletion. *Neurology* 56(12):1746, 2001.
- Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med* 27:556, 2002.
- Mushambi MC, Kinsella SM. Obstetric Anaesthetists' Association/Difficult Airway Society difficult and failed tracheal intubation guidelines—the way forward for the obstetric airway. *Br J Anaesth* 115(6):815, 2015.
- Nandagopal M. Local anesthesia for cesarean section. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 5(1):30, 2001.
- Neal JM, Mulroy MF, Weinberg GL, *et al.* American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. *Reg Anesth Pain Med* 37(1):16, 2012.
- Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF, *et al.* Prophylactic phenylephrine infusion for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 98:815, 2004.
- Noblett K, McKinney A, Kim R. Sheared epidural catheter during an elective procedure. *Obstet Gynecol* 109:566, 2007.
- Norris MC, Dewan DM. Preoxygenation for cesarean section: a comparison of two techniques. *Anesthesiology* 62:827, 1985.
- Ohashi Y, Baghirzada L, Sumikura H, *et al.* Remifentanyl for labor analgesia: a comprehensive review. *J Anesth* 30(6):1020, 2016.
- Ohel G, Gonen R, Vaida S, *et al.* Early versus late initiation of epidural analgesia in labor: does it increase the risk of cesarean section? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 194:600, 2006.

- Osterman MJ, Martin JA. Epidural and spinal anesthesia use during labor, 2008. *Natl Vital Stat Rep* 59(5):1, 2011.
- O'Sullivan G, Liu B, Hart D, *et al.* Effect of food intake during labour on obstetric outcome: randomised controlled trial. *BMJ* 338:b784, 2009.
- Paech MJ, Doherty DA, Christmas T, *et al.* The volume of blood for epidural patch in obstetrics: a randomized blinded clinical trial. *Anesth Analg* 113(1):126, 2011.
- Ramin SM, Gambling DR, Lucas MJ, *et al.* Randomized trial of epidural versus intravenous analgesia during labor. *Obstet Gynecol* 86:783, 1995.
- Reynolds F, Sharma SK, Seed PT. Analgesia in labour and fetal acid-base balance: a meta-analysis comparing epidural with systemic opioid analgesia. *BJOG* 109:1344, 2002.
- Rogers R, Gilson G, Kammerer-Doak D. Epidural analgesia and active management of labor: effects on length of labor and mode of delivery. *Obstet Gynecol* 93:995, 1999.
- Rosen MA. Paracervical block for labor analgesia: a brief historic review. *Am J Obstet Gynecol* 186:S127, 2002.
- Ruppen W, Derry S, McQuay H, *et al.* Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anesthesia. *Anesthesiology* 105:394, 2006.
- Scavone BM. Timing of epidural blood patch: clearing up the confusion. *Anaesthesia* 70(2):119, 2015.
- Scavone BM, Wong CA, Sullivan JT, *et al.* Efficacy of a prophylactic epidural blood patch in preventing post dural puncture headache in parturients after inadvertent dural puncture. *Anesthesiology* 101:1422, 2004.
- Setayesh AR, Kholdebarin AR, Moghadam MS, *et al.* The Trendelenburg position increases the spread and accelerates the onset of epidural anesthesia for cesarean section. *Can J Anaesth* 48:890, 2001.
- Seyb ST, Berka RJ, Socol ML, *et al.* Risk of cesarean delivery with elective induction of labor at term in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 94:600, 1999.
- Sharma SK, Alexander JM, Messick G, *et al.* Cesarean delivery: a randomized trial of epidural analgesia versus intravenous meperidine analgesia during labor in nulliparous women. *Anesthesiology* 96:546, 2002.
- Sharma SK, McIntire DD, Wiley J, *et al.* Labor analgesia and cesarean delivery. An individual patient meta-analysis of nulliparous women. *Anesthesiology* 100:142, 2004.
- Sharma SK, Rogers BB, Alexander JM, *et al.* A randomized trial of the effects of antibiotic prophylaxis on epidural related fever in labor. *Anesth Analg* 118(3):604, 2014.
- Sharma SK, Sidawi JE, Ramin SM, *et al.* Cesarean delivery: a randomized trial of epidural versus patient-controlled meperidine analgesia during labor. *Anesthesiology* 87:487, 1997.
- Shearer VE, Jhaveri HS, Cunningham FG. Puerperal seizures after post-dural puncture headache. *Obstet Gynecol* 85:255, 1995.
- Smarmusky L, DeCarvalho H, Bermudez A, *et al.* Acute onset headache complicating labor epidural caused by intrapartum pneumocephalus. *Obstet Gynecol* 108:795, 2006.
- Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. Response to the FDA Med Watch December 16, 2016. 2017. Available at: <https://soap.org/asa-response-fda-soap1-20-17.pdf>. Accessed February 2, 2017.
- Sperling JD, Dahlke JD, Sibai BM. Restriction of oral intake during labor: whither are we bound? *Am J Obstet Gynecol* 214(5):592, 2016.
- Sprigge JS, Harper SJ. Accidental dural puncture and post dural puncture headache in obstetric anaesthesia: presentation and management: a 23-year survey in a district general hospital. *Anaesthesia* 63:36, 2008.
- Svancarek W, Chirino O, Schaefer G Jr, *et al.* Retrosoas and subgluteal abscesses following paracervical and pudendo anesthesia. *JAMA* 237:892, 1977.
- Tao W, Grant EN, Craig MG, *et al.* Continuous spinal analgesia for labor and delivery: an observational study with a 23-gauge spinal catheter. *Anesth Analg* 121(5):1290, 2015.
- Taylor G, Pryse-Davies J. The prophylactic use of antacids in the prevention of the acid pulmonary aspiration syndrome (Mendelson's syndrome). *Lancet* 1:288, 1966.
- Teabeaut JR II. Aspiration of gastric contents: an experimental study. *Am J Pathol* 28:51, 1952.
- Vallejo MC, Mandell GL, Sabo DP, *et al.* Postdural puncture headache: a randomized comparison of five spinal needles in obstetric patients. *Anesth Analg* 91:916, 2000.
- van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. The risk of spinal haematoma following neuroaxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol* 148(1):15, 2010.
- Vricella LK, Louis JM, Mercer BM, *et al.* Impact of morbid obesity on epidural anesthesia complications in labor. *Am J Obstet Gynecol* 205:307, 2011.
- Wallace DH, Leveno KJ, Cunningham FG, *et al.* Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 86:193, 1995.
- Waring J, Mahboobi SK, Tyagaraj K, *et al.* Use of remifentanyl for labor analgesia: the good and the bad. *Anesth Analg* 104(4):1616, 2007.
- Webb CA, Weyker PD, Zhang L, *et al.* Unintentional dural puncture with a Tuohy needle increases risk of chronic headache. *Anesth Analg* 115(1):124, 2012.
- Wong CA. Epidural and spinal analgesia/anesthesia for labor and vaginal delivery. In *Chestnut's Obstetrical Anesthesia: Principles and Practice*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2014.
- Wong CA, McCarthy RJ, Sullivan JT, *et al.* Early compared with late neuroaxial analgesia in nulliparous labor induction. *Obstet Gynecol* 113(5):1066, 2009.
- Wong CA, Scavone BM, Peaceman AM, *et al.* The risk of cesarean delivery with neuroaxial analgesia given early versus late in labor. *N Engl J Med* 352:655, 2005.
- Young MJ, Gorlin AW, Modes VE, *et al.* Clinical implications of the trans-versus abdominis plane block in adults. *Anesthesiol Res Pract* 2012:731645, 2012.
- Zeeman GG, Cunningham FG, Pritchard JA. The magnitude of hemoconcentration with eclampsia. *Hypertens Preg* 28(2):127, 2009.

CAPÍTULO 26

Inducción y aumento del trabajo de parto

INDUCCIÓN DEL PARTO	503
PREINDUCCIÓN DE LA MADURACIÓN CERVICAL ...	505
MÉTODOS DE INDUCCIÓN Y AUMENTO	508

En otros casos, si la interferencia se vuelve imperativa, la introducción de un catéter en el útero, o el empleo de una pequeña bolsa de caucho de Champetier de Ribes, actúa como un irritante uterino efectivo y produce una dilatación completa.

—J. Whitridge Williams (1903)

Cuando Williams escribió la primera edición de este libro no había medios efectivos de inducción del parto disponibles. Los métodos de aumento del trabajo de parto eran en gran medida ineficaces, y la dilatación cervical manual se realizaba como último recurso. En el presente, cuando varios agentes farmacológicos permiten la inducción o el aumento del trabajo de parto, el uso de un “catéter” ha vuelto a ponerse de moda.

La *inducción* implica la estimulación de las contracciones antes del inicio espontáneo del trabajo de parto, con o sin ruptura de membranas. Cuando el cuello uterino se cierra y no se dilata, la inducción del parto a menudo comenzará con la *maduración cervical*, un proceso que generalmente emplea prostaglandinas para ablandar y abrir el cuello uterino. El *aumento* se refiere a la mejora

de las contracciones espontáneas que se consideran inadecuadas debido a la dilatación cervical fallida y el descenso fetal, *inertia uteri*, como lo describe Williams (1903).

En Estados Unidos, la incidencia de inducción de partos aumentó 2.5 veces, del 9.5% en 1991 al 23.8% en 2015 (Martin, 2017). La incidencia varía entre las prácticas. En Parkland Hospital, aproximadamente el 35% de los trabajos de parto son inducidos o aumentados. En comparación, en el Hospital de la Universidad de Alabama, en Birmingham, el trabajo de parto se induce en aproximadamente el 20% de las mujeres y otro 35% recibe oxitocina para el aumento, para un total del 55%. Este capítulo analiza las indicaciones para la inducción y el aumento del trabajo de parto, y varias técnicas para efectuar la maduración cervical previa a la inducción.

INDUCCIÓN DEL PARTO

■ Indicaciones

La inducción está indicada cuando los beneficios para la madre o el feto superan a los de la continuación del embarazo. Las indicaciones más comunes incluyen rotura de membranas sin trabajo de parto, hipertensión gestacional, oligohidramnios, sufrimiento fetal, embarazo postérmino y diversas afecciones médicas de la madre como hipertensión crónica y diabetes (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016).

Los métodos para inducir o aumentar el trabajo de parto están contraindicados por la mayoría de las condiciones que imposibilitan el trabajo de parto espontáneo o el parto. Las pocas contraindicaciones de la madre están relacionadas con el tipo de incisión uterina anterior, la anatomía pélvica contraída o distorsionada, las placentas implantadas de forma anormal y las afecciones poco

comunes, como la infección por herpes genital activo o el cáncer de cuello uterino. Los factores fetales incluyen macrosomía apreciable, hidrocefalia grave, mala presentación o sufrimiento fetal.

■ Técnicas

La oxitocina se ha usado durante décadas para inducir o aumentar el trabajo de parto. Otros métodos efectivos incluyen prostaglandinas, como misoprostol y dinoprostona, y métodos mecánicos que abarcan la extracción de la membrana, la ruptura artificial de membranas, la infusión de solución salina extraamniótica, los globos transcervicales y los dilatadores cervicales higroscópicos. Es importante destacar que, como se recomienda en las *Pautas para la Atención Perinatal (Guidelines for Medical Care)*, cada departamento obstétrico debe tener sus propios protocolos escritos que describen la administración de estos métodos para la inducción y el aumento del trabajo de parto (American Academy of Pediatrics, 2017).

■ Riesgos

Las complicaciones maternas asociadas con la inducción del parto son cesárea, corioamnionitis, ruptura uterina y hemorragia posparto por atonía uterina. De estos, la inducción del parto conlleva un riesgo de dos a tres veces mayor para la cesárea (Hoffman, 2003; Maslow, 2000; Smith, 2003). Éste es particularmente mayor entre las nulíparas (Luthy, 2004; Wolfe, 2014; Yeast, 1999). Más recientemente, esta asociación ha sido cuestionada (Macones, 2009; Melamed, 2016; Miller, 2015; Saccone, 2015). De hecho, Darney y colegas (2012) informaron que el riesgo de parto por cesárea fue, de hecho, menor para las mujeres con inducción del parto a las 39 semanas de gestación, en comparación con las mujeres manipuladas con expectativa. En su revisión, Little y Caughey (2015) encontraron una tasa de cesárea reducida cuando las mujeres sometidas a la inducción del parto se compararon con mujeres manipuladas con expectativa, en comparación con las mujeres que trabajaban espontáneamente. Actualmente, éste es el tema de un ensayo aleatorizado de la Red de Unidades de Medicina Materno-Fetal (MFMU): un ensayo aleatorizado de inducción *versus* manipulación expectante, ARRIVE (National Institutes of Health, 2015).

A menudo se selecciona la amniotomía (p. 511), y las mujeres cuyo trabajo de parto se maneja de esta forma, tienen una mayor incidencia de corioamnionitis en comparación con aquellas en trabajo de parto espontáneo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016).

La ruptura de una incisión uterina previa durante el parto en mujeres con antecedentes de cirugía uterina puede ser catastrófica (capítulo 31, p. 598). La red MFMU informó un riesgo tres veces mayor de ruptura de la cicatriz uterina con oxitocina, y esto fue incluso mayor con el uso de prostaglandinas (Landon, 2004). El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2017b) recomienda que no se usen prostaglandinas para la maduración preinduccional del cuello uterino o la inducción del parto en mujeres con una incisión uterina previa.

La atonía uterina y la hemorragia posparto asociada son más comunes en las mujeres sometidas a inducción o argumentación (capítulo 41, p. 759). Y la atonía con hemorragia intratable, especialmente durante el parto por cesárea, es una indicación frecuente para la histerectomía periparto. En un estudio del Parkland Hospital, la inducción del parto se asoció con 17% de 553 histerectomías de emergencia en el periparto (Hernandez, 2013). En Estados Unidos, la tasa de histerectomía posparto aumentó un 15% entre 1994 y 2007 (Bateman, 2012). Esto se atribuyó en gran medida al aumento de las tasas de atonía asociadas a más inducciones médicas de partos y más primarios y repetidos partos por

cesárea. En otro análisis, la inducción electiva también se relacionó con una tasa de histerectomía tres veces mayor (Bailit, 2010).

■ Inducción de parto electiva

Hasta hace poco, la inducción electiva por conveniencia se había vuelto cada vez más frecuente. Clark y colaboradores (2009) describieron 14 955 partos con ≥ 37 semanas de gestación. Ellos notaron que el 32% fueron partos electivos, y el 19% fueron inducciones de parto electivas.

El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2016) no aprueba esta práctica que una vez fue generalizada. Las excepciones ocasionales pueden incluir razones logísticas y de otro tipo, como el riesgo de parto rápido, una mujer que vive lejos del hospital o indicaciones psicosociales. Debido a los mayores riesgos de resultados maternos adversos, también opinamos que la inducción electiva de rutina a término no está justificada. El parto electivo antes de las 39 semanas completas también se asocia con una morbilidad neonatal significativa (Chiossi, 2013; Clark, 2009; Salemi, 2016; Tita, 2009). Si la inducción electiva se considera a término, se deben analizar los riesgos inherentes, obtener el consentimiento informado y seguir las pautas promulgadas por el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2016), que se detallan en el capítulo 31 (p. 597).

Las pautas para desalentar las inducciones electivas han sido descritas por Fisch (2009) y Oshiro (2013) y sus asociados. Ambos grupos informaron disminuciones significativas en las tasas de parto electivo después del inicio de la línea directiva. En 2011, el programa Texas Medicaid comenzó a denegar el pago por inducción electiva antes de las 39 semanas de gestación. Esto resultó en una caída del 14% en los partos a término y un aumento en el peso al nacer (Dahlen, 2017). Un programa en Oregón también redujo los partos pretérmino, pero los resultados maternos y fetales no mejoraron (Snowden, 2016).

■ Factores que afectan el éxito de la inducción

Varios factores afectan la capacidad de la inducción del parto para lograr el parto vaginal. Factores favorables incluyen edad más joven, multiparidad, índice de masa corporal (BMI) < 30 , cuello del útero favorable y peso al nacer < 3500 g (Gibson, 2015; Roland, 2017; Sievert, 2017). En muchos casos, el útero simplemente está mal preparado para el trabajo de parto. Un ejemplo es un “cuello uterino inmaduro”. Efectivamente, investigadores del Consorcio en parto seguro (*Consortium on Safe Labor*) informaron que la inducción electiva provocó un parto vaginal en el 97% de las multíparas y el 76% de las nulíparas, pero que la inducción fue más exitosa con un cuello uterino maduro (Laughon, 2012).

El mayor riesgo de parto por cesárea asociado con la inducción probablemente también esté muy influenciado por la duración del intento de inducción, especialmente con un cuello uterino desfavorable (Spong, 2012). En un estudio, la duración del trabajo de parto para alcanzar la fase activa y completar la dilatación se vio negativamente afectada por un BMI más alto (Kominiarek, 2011). Se informaron hallazgos similares para mujeres con diabetes (Hawkins, 2017). Simon y Grobman (2005) concluyeron que una fase latente de hasta 18 horas permitía que la mayoría de las mujeres sometidas a inducción del parto alcanzaran un parto vaginal sin un riesgo significativamente mayor de morbilidad materna o neonatal. Rouse y asociados (2000) recomiendan un mínimo de 12 horas de estimulación uterina con oxitocina después de la rotura de la membrana, mientras que Kawakita y colaboradores (2016) recomiendan hasta 15 horas para las multíparas.

CUADRO 26-1 Algunos regímenes comúnmente utilizados para la maduración cervical por preinducción y/o inducción del parto

Técnicas	Agente	Vía/dosis	Comentario
Farmacológica			
Prostaglandina E ₂	Gel de dinoprostona 0.5 mg (Prepidil)	Cervical 0.5 mg; repetir en 6 h; permitir 3 dosis total	1. I-D más cortos con infusión de oxitocina que la oxitocina sola
	Inserción de dinoprostona 10 mg (Cervidil)	Fórnix posterior, 10 mg	1. La inserción tiene I-D más cortos que el gel 2. 6-12 h de intervalo de la última inserción de oxitocina
Prostaglandina E ₁ ^a	Tableta de misoprostol, 100 o 200 µg (Cytotec) ^b	Vaginal, 25 µg; repetir de 3-4 h prn	1. Contracciones dentro de 30-60 min
		Oral, 50-100 µg; repetir 3-6h prn	2. Éxito comparable a la oxitocina para ruptura de membranas a término y/o cérvix favorable Taquisístole común con dosis vaginales >25 µg
Mecánica			
Transcervical 36F Catéter Foley	Globo 30 mL		1. Mejora rápidamente la puntuación de Bishop 2. Globo de 80 mL más efectivo 3. Combinado con infusión de oxitocina es superior a PGE ₁ vaginal 4. Con EASI, resultados mejorados y posible disminución de la tasa de infección
Dilatadores higroscópicos		Laminaria, hidrogel	1. Mejora rápidamente la puntuación de Bishop 2. No puede acortar los tiempos de identificación con oxitocina 3. Incómodo, requiere espéculo y la colocación en una mesa de examen

^a Uso sin etiquetar.^b Las tabletas se deben dividir para dosis de 25 y 50 µg, pero el medicamento se dispersa uniformemente.

EASI = infusión salina extraamniótica a 30-40 mL/h; ID = inducción del parto.

PREINDUCCIÓN DE LA MADURACIÓN CERVICAL

Como se discutió, la condición del cuello uterino descrita como “madurez” o “favorabilidad” cervical, es importante para una inducción de parto exitosa. Sin embargo, al menos algunas estimaciones de favorabilidad son altamente subjetivas (Feltovich, 2017). Dicho esto, los métodos farmacológicos y mecánicos pueden mejorar la favorabilidad cervical, también denominada *maduración cervical previa a la inducción*.

Algunas de las técnicas descritas pueden tener beneficios cuando se comparan con la inducción de oxitocina sola (cuadro 26-1). Algunos también son bastante exitosas para iniciar el parto. Sin embargo, pocos datos respaldan la premisa de que cualquiera

de estas técnicas reduzca las tasas de parto por cesárea o disminuya la morbilidad materna o neonatal en comparación con las mujeres en las que no se usan estos métodos.

■ “Favorabilidad” cervical

Un método cuantificable utilizado para predecir los resultados de la inducción del parto es el puntaje descrito por Bishop (1964) y presentado en el cuadro 26-2. A medida que disminuye la puntuación de favorabilidad o la puntuación de Bishop desciende, la tasa de inducción para efectuar el parto vaginal también disminuye. Un puntaje de Bishop de 9 transmite una alta probabilidad de una inducción exitosa. Para los fines de la investigación, un puntaje de Bishop de 4 o menos identifica un cuello uterino desfavorable y puede ser una indicación de maduración cervical.

CUADRO 26-2 Sistema de puntuación Bishop utilizado para la evaluación de la inducibilidad

Puntuación	Factor cervical				
	Dilatación (cm)	Borradura (%)	Estación (−3 a +2)	Consistencia	Posición
0	Cerrada	0-30	−3	Firme	Posterior
1	1-2	40-50	−2	Medio	Posición media
2	3-4	60-70	−1	Suave	Anterior
3	≥5	≥80	+1, +2	—	—

De Bishop, 1964.

Laughon y colaboradores (2011) intentaron simplificar el puntaje de Bishop al realizar un análisis de regresión en 5 610 partos únicos sin complicaciones entre 37^{0/7} y 41^{6/7} semanas de gestación en nulíparas. Sólo la dilatación cervical, la estación y la borradura se asociaron significativamente con el parto vaginal exitoso. Por tanto, una calificación de Bishop simplificada, que incorporaba sólo estos tres parámetros, tenía un valor predictivo positivo o negativo similar o mejorado en comparación con el puntaje original de Bishop. Otros investigadores han informado hallazgos similares cuando se omiten la consistencia y la posición (Ivars, 2016; Raghuraman, 2016).

La medición ecográfica transvaginal de la longitud cervical es el único marcador biofísico que se ha evaluado como una alternativa de puntuación Bishop (Feltovich, 2017). En un metaanálisis de ensayos en los que se usó la longitud cervical para predecir la inducción exitosa, la heterogeneidad de los criterios del estudio impidió que los autores alcanzaran una respuesta resumida (Hatfield, 2007). Un metaanálisis posterior de 31 ensayos encontró una sensibilidad y especificidad generales bajas y una utilidad predictiva limitada para la longitud cervical ecográfica y el “acuñamiento” para predecir una inducción de parto exitosa (Verhoeven, 2013).

■ Técnicas farmacológicas

Desafortunadamente, las mujeres con frecuencia tienen una indicación de inducción, pero también tienen un cuello uterino desfavorable. Existen varias técnicas disponibles que también pueden estimular las contracciones y, por tanto, ayudar a la posterior inducción o aumento del trabajo de parto. Los métodos más comúnmente utilizados para la maduración e inducción cervical de pre-inducción incluyen varios análogos de prostaglandinas.

La prostaglandina E₂

La dinoprostona es un análogo sintético de la prostaglandina E₂ (PGE₂). Está disponible comercialmente en tres formas: un gel, una inserción vaginal de liberación prolongada y un supositorio de 20 mg (cuadro 26-1). El gel y las formulaciones de inserciones vaginales de liberación prolongada están indicadas sólo para la maduración cervical antes de la inducción del parto. Sin embargo, el supositorio de 20 mg no está indicado para la maduración cervical. En su lugar, se utiliza para la interrupción del embarazo entre las 12 y 20 semanas de gestación y para la evacuación del útero después de la muerte fetal hasta por 28 semanas.

La aplicación local en su forma de gel, *Prepidil*, está disponible en una jeringuilla de 2.5 mL para una aplicación intracervical de 0,5 mg de dinoprostona. Con la mujer en posición supina, la punta de una jeringuilla precargada se coloca intracervicalmente, y el gel se deposita justo debajo del orificio cervical interno. Después de la aplicación, la mujer permanece reclinada durante al menos 30 minutos. Las dosis pueden repetirse cada 6 horas, con un máximo de tres dosis recomendadas en 24 horas.

Una inserción vaginal de 10 mg de dinoprostona, *Cervidil*, también está aprobada para la maduración cervical. Ésta es una oblea polimérica rectangular, delgada y plana que se sostiene dentro de un saco de poliéster de malla pequeña y blanca (figura 26-1). El saco tiene una larga cola unida para permitir una fácil extracción de la vagina. La inserción proporciona una liberación más lenta de medicamento, 0,3 mg/h, que la forma del gel. *Cervidil* se usa como una dosis única colocada transversalmente en el fórnix vaginal posterior. El lubricante se usa con moderación, si es que se usa, porque puede cubrir el dispositivo y dificultar la liberación de dinoprostona. Después de la inserción, la mujer permanece recostada durante al menos 2 horas. La inserción se retira después de 12 horas o al

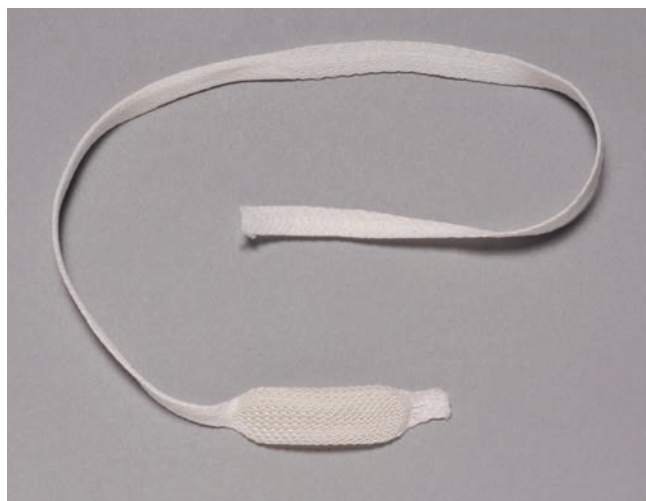


FIGURA 26-1 La inserción vaginal de *Cervidil* contiene 10 mg de dinoprostona diseñada para liberar aproximadamente 0,3 mg/hora durante un periodo de 10 horas.

inicio de trabajo de parto, y al menos 30 minutos antes de la administración de oxitocina.

La mayoría de los metaanálisis de la eficacia de dinoprostona informan un tiempo de entrega reducido dentro de las 24 horas, sin embargo, no muestran consistentemente una reducción en la tasa de parto por cesárea. Thomas y colegas (2014) proporcionaron una revisión Cochrane de 70 ensayos y 11 487 mujeres a quienes se les dieron prostaglandinas vaginales o placebo o ningún tratamiento. Notaron una mayor tasa de parto vaginal dentro de las 24 horas cuando se usaron prostaglandinas. También informaron un riesgo tres veces mayor de taquisístole acompañado de cambios en la frecuencia cardíaca fetal, pero las tasas de cesárea no disminuyeron significativamente. Se observaron resultados similares en otra revisión Cochrane del gel de dinoprostona intracervical (Boulvain, 2008). En comparación con el placebo o ningún tratamiento, se encontró un riesgo reducido de parto por cesárea sólo en un subgrupo de mujeres con un cuello uterino desfavorable y membranas intactas. Finalmente, el catéter Foley *versus* el gel vaginal PGE₂ para la inducción del parto a término, PROBAAT-P y ensayos-M fueron ensayos aleatorios a ciegas que compararon estas dos opciones (Jozwiak, 2011, 2013, 2014). La tasa de parto por cesárea no fue diferente, un hallazgo consistente acompañado de metaanálisis.

Efectos secundarios. La taquisístole uterina sigue la PGE₂ administrada por vía vaginal en 1 a 5% de las mujeres (Hawkins, 2012). Aunque las definiciones de actividad uterina anormal varían entre los estudios, la mayoría usa la definición recomendada por el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2017a):

1. La **taquisístole uterina** se define como >5 contracciones en un periodo de 10 minutos. Siempre debe estar calificada por la presencia o ausencia de anomalías en la frecuencia cardíaca fetal.
2. La **hipertonía uterina**, la **hiperestimulación** y la **hipercontractilidad** son términos que ya no se definen y no se recomienda su uso.

Debido a que la taquisístole uterina asociada con el compromiso fetal puede desarrollarse cuando las prostaglandinas se usan con el trabajo de parto espontáneo preexistente, no se recomienda su uso. Si la taquisístole sigue la inserción de 10 mg, su elimina-

ción tirando de la cola del saco circundante generalmente revertirá este efecto. No se ha demostrado que la irrigación para eliminar la preparación del gel sea útil.

Los fabricantes recomiendan precaución cuando estas preparaciones se utilizan en mujeres con ruptura de membranas. Esta preocupación también se extiende a las mujeres con glaucoma o asma. Sin embargo, en una revisión de 189 mujeres con asma, la dinoprostona no se asoció con empeoramiento o exacerbación del padecimiento (Towers, 2004). Otras contraindicaciones enumeradas por los fabricantes incluyen antecedentes de hipersensibilidad a dinoprostona, sospecha de compromiso fetal o desproporción cefalopélvica, hemorragia vaginal inexplicada, mujeres que ya reciben oxitocina, aquellas con seis o más embarazos a término previos, aquellas con una contraindicación para el parto vaginal o mujeres con una contraindicación para la oxitocina o que pueda estar en peligro por contracciones uterinas prolongadas, por ejemplo, aquellas con antecedentes de parto por cesárea o cirugía uterina.

Administración. Las preparaciones de PGE₂ sólo deben administrarse en o cerca de la sala de partos. Además, se debe controlar la actividad uterina y la frecuencia cardíaca fetal (American college of Obstetricians and Gynecologists, 2016). Estas pautas se derivan del riesgo de taquisístole uterina. Cuando comienzan las contracciones, generalmente son aparentes en la primera hora y muestran actividad máxima en las primeras 4 h. Según las pautas del fabricante, la inducción de oxitocina que sigue al uso de prostaglandinas para la maduración cervical, debe retrasarse de 6 a 12 horas después de la administración del gel de PGE₂ o durante al menos 30 minutos después de la extracción de la inserción vaginal.

Prostaglandina E₁

El misoprostol, *Cytotec*, es una prostaglandina E₁ sintética (PGE₁) que está aprobada con una tableta de 100 o 200 µg para la prevención de la úlcera péptica. Se ha utilizado “sin etiqueta” para la maduración cervical previa a la inducción y se puede administrar por vía oral o vaginal. Las tabletas son estables a temperatura ambiente. Aunque ampliamente difundido, el uso no autorizado del misoprostol ha sido controvertido (Wagner, 2005; Weeks, 2005). Específicamente, GD Searle & Company notificaron a los médicos que el misoprostol no está aprobado para la inducción del parto o el aborto (Cullen, 2000). Aun así, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2016) reafirmó su recomendación para el uso del medicamento debido a su eficacia y seguridad probadas. Actualmente, es la prostaglandina preferida para la maduración cervical en Parkland Hospital. En una revisión de 234 mujeres a las que se les administró misoprostol, no se asociaron casos de exacerbación del asma con su uso, y se calculó que el riesgo era de <2% (Rooney Thompson, 2015).

Administración vaginal. En comparación con la PGE₂ intracervical o intravaginal, las tabletas de misoprostol administradas por vía vaginal ofrecen una eficacia equivalente o superior para la maduración cervical o la inducción del parto. Un metaanálisis de 121 ensayos también confirmó estos hallazgos (Hofmeyr, 2010). En comparación con la oxitocina o la dinoprostona intravaginal o intracervical, el misoprostol vaginal aumentó la tasa de parto vaginal en 24 horas. En esta revisión, aunque aumentó la tasa de taquisístole uterina, esto no afectó las tasas de parto por cesárea. Además, en comparación con la dinoprostona, el misoprostol disminuyó la necesidad de inducir oxitocina, pero aumentó la frecuencia del líquido amniótico teñido de meconio. Las dosis más altas de misoprostol se asocian con una menor necesidad de oxitocina, pero con más taquisístole

uterina, con y sin cambios en la frecuencia cardíaca fetal. El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2016) recomienda una dosis vaginal de 25 µg, una cuarta parte de una tableta de 100 µg. El medicamento se distribuye de manera uniforme entre estas tabletas fragmentadas.

Wing y colegas (2013) describieron el uso de una inserción de polímero vaginal que contiene 200 µg de PGE₁. Compararon su eficacia con inserciones de dinoprostona de 10 mg y las observaciones preliminares son favorables.

Administración oral. Las tabletas de PGE₁ también son efectivas cuando se administran por vía oral. Un metaanálisis Cochrane de 76 ensayos informó que el misoprostol oral comparado con el placebo, aumentó significativamente la tasa de parto vaginal en 24 horas, al tiempo que disminuyó la necesidad de oxitocina y la tasa de cesárea. Las comparaciones de misoprostol oral y oxitocina y de misoprostol oral y dinoprostona también encontraron tasas significativamente menores de parto por cesárea con misoprostol. Se observó una eficacia similar entre el misoprostol oral y la administración vaginal, aunque la administración oral se asoció con puntuaciones de Apgar significativamente más altas y menos hemorragia posparto (Alfirevic, 2014). Thorbiörnson y asociados (2017) también informaron tasas más bajas de parto por cesárea por misoprostol oral en comparación con dinoprostona vaginal.

■ Donantes de óxido nítrico

Varios hallazgos han llevado a la búsqueda de agentes clínicos que estimulen la producción local de óxido nítrico (NO) (Chanrachakul, 2000). Primero, es probable que NO sea un mediador de la maduración cervical. Además, las concentraciones de metabolitos de NO cervical se incrementan al comienzo de las contracciones uterinas. Y la producción de NO cervical es muy baja en el embarazo postérmino (Väisänen-Tommiska, 2003, 2004).

Bullarbo y colegas (2007) revisaron la justificación y el uso de dos donantes de NO, el *mononitrato de isosorbide* y el *trinitrato de glicerilo*. El mononitrato de isosorbide induce la ciclooxigenasa cervical 2 (COX-2) y también inicia una reorganización de la ultraestructura cervical similar a la observada con la maduración cervical espontánea (Ekerhovd, 2002, 2003). A pesar de esto, los donantes de NO son menos eficaces clínicamente que las prostaglandinas, ya sea PGE₂ o misoprostol, para la maduración cervical. En un gran metaanálisis, la tasa de partos por cesárea no se redujo en aquellos donados con NO en comparación con los que recibieron placebo, prostaglandina intravaginal o intracervical, misoprostol intravaginal o catéter intracervical (Ghosh, 2016). Sin embargo, los donantes de NO se asociaron significativamente con más dolores de cabeza, náuseas y vómitos.

■ Técnicas mecánicas

Éstas incluyen la colocación transcervical de un catéter de Foley, con o sin infusión de solución salina extraamniótica; dilataores cervicales higroscópicos, y remoción de membrana. En su metaanálisis, Jozwiak y colaboradores (2012) informaron que las técnicas mecánicas redujeron el riesgo de taquisístole uterina en comparación con las prostaglandinas, aunque las tasas de cesárea no se modificaron. Las pruebas que compararon las técnicas mecánicas con la oxitocina encontraron una menor tasa de parto por cesárea con métodos mecánicos. En las pruebas al comparar técnicas mecánicas con dinoprostona se encontró una tasa mayor de múltiples paros sin parir a las 24 horas con las técnicas mecánicas. En otro metaanálisis que comparó la colocación del catéter de Foley con inserción de dinoprostona intravaginal, las tasas de parto por

cesárea fueron similares, pero la taquístole uterina fue menos frecuente con el uso del catéter (Jozwiak, 2013).

Catéter transcervical

En general, estas técnicas sólo se usan cuando el cuello uterino es desfavorable, porque el catéter tiende a salir cuando se abre el cuello uterino. Es adecuado para mujeres con membranas intactas o rotas. En la mayoría de los casos, se coloca un catéter de Foley a través del orificio cervical interno, y se crea tensión hacia abajo pegando el catéter al muslo (Mei-Dan, 2014). Una modificación de esta infusión salina extraamniótica (EASI) une una infusión salina constante a través del catéter en el espacio entre el orificio interno y las membranas placentarias (figura 26-2). Karjane y colaboradores (2006) informaron que la corioamnionitis fue significativamente menos frecuente cuando se realizó la infusión en comparación con ninguna infusión, 6 *versus* 16%. De manera similar, en un gran metaanálisis, los catéteres transcervicales no se asociaron con mayores tasas de infección materna o fetal (McMaster, 2015).

Como se discutió anteriormente, los catéteres transcervicales no reducen la tasa de parto por cesárea en comparación con las prostaglandinas. Los ensayos PROBAAT (-I, -P, -M y II), en los que la maduración cervical con un catéter de Foley se comparó con el gel de dinoprostona vaginal, las inserciones vaginales de dinoprostona y el misoprostol vaginal u oral, informaron resultados similares entre la técnica mecánica y los agentes de prostaglandina. Además, se observaron menos casos generales de cambios cardiotocográficos en el grupo de la técnica mecánica (Jozwiak, 2011, 2013, 2014; Ten Eikelder, 2016).

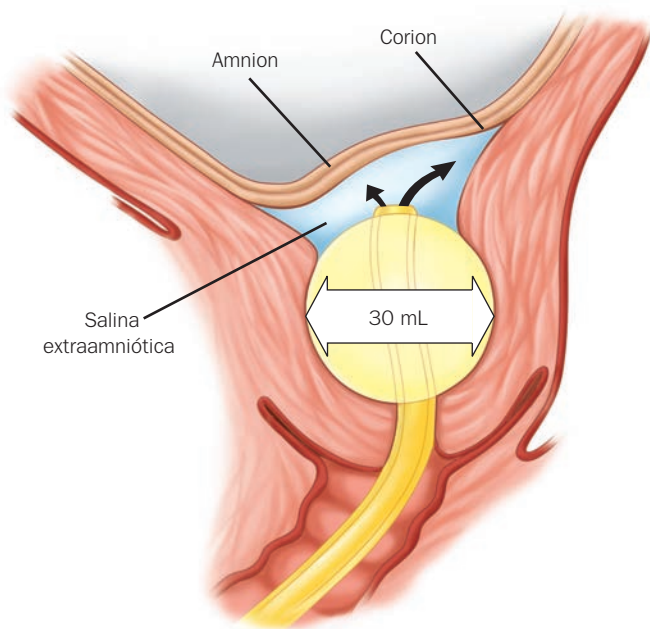


FIGURA 26-2 Infusión de solución salina extraamniótica (EASI) a través de un catéter Foley de 26 F que se coloca a través del cuello uterino. El globo de 30 ml se infla con solución salina y se ajusta cómodamente contra el orificio interno, y el catéter se pega al muslo. La solución salina normal a temperatura ambiente se infunde a través del puerto del catéter del Foley a 30 o 40 mL / hora mediante bomba de infusión intravenosa.

Resultados similares de la tasa de parto por cesárea se encuentran en otros estudios de comparación. Schoen y colaboradores (2017) observaron que la oxitocina concurrente con un catéter de Foley transcervical acortó la mediana del tiempo hasta el parto en comparación con un catéter de Foley seguido de oxitocina. Sin embargo, las tasas de parto por cesárea no se modificaron. Connolly y asociados (2016) informaron hallazgos similares para mujeres con membranas intactas sometidas a inducción del parto. Amorosa y colegas (2017) no encontraron ningún beneficio para el catéter transcervical junto con la oxitocina en comparación con la oxitocina sola para las mujeres con ruptura de membranas. Otros estudios de misoprostol concomitante informaron un menor tiempo de trabajo de parto sin afectar las tasas de cesárea (Carbone, 2013; Levine, 2016). Finalmente, la adición concurrente de la concentración no parece incrementar la eficacia del catéter. Fruhman y colaboradores (2017) asignaron al azar a 140 mujeres un catéter Foley transcervical con y sin tensión, e informaron tasas de parto vaginal similares dentro de las 24 horas o en general.

Dilatadores cervicales higroscópicos

La dilatación cervical se puede lograr usando dilatadores cervicales osmóticos higroscópicos, como se describe para la terminación temprana del embarazo (cap. 18, p. 358). Las preocupaciones intuitivas de la infección ascendente no se han verificado, y su uso parece ser seguro. La colocación generalmente requiere un espéculo y el posicionamiento de la mujer en una mesa de exploración. Varios estudios realizados en la década de 1990 compararon dilatadores cervicales higroscópicos y prostaglandinas, y encontraron pocos beneficios de esta técnica mecánica. Y estudios más recientes verificaron estas conclusiones (Maier, 2017).

MÉTODOS DE INDUCCIÓN Y AUMENTO

La inducción del parto se ha realizado principalmente con el uso de amniotomía, prostaglandinas y oxitocina, solos o en combinación. Debido a que la maduración preinduccional del cuello uterino frecuentemente produce trabajo de parto, los estudios para determinar la eficacia de inducción para algunos de estos agentes han producido resultados a veces confusos. El uso de prostaglandinas para el aumento del trabajo de parto generalmente se ha considerado experimental debido a sus altas tasas de taquístole uterina.

■ Prostaglandina E₁

Tanto el misoprostol vaginal como el oral se usan para la maduración cervical o la inducción del parto. Para la inducción del parto en mujeres a término o cerca de término con membranas prematuramente rotas o un cuello uterino favorable, 100 µg de misoprostol oral o 25 µg vaginal tienen una eficacia similar en comparación con la oxitocina intravenosa. A partir de estos estudios, la evidencia apoya que el misoprostol oral puede ser superior (Alfirevic, 2014; Hofmeyr, 2010; Lo, 2003). El misoprostol puede estar asociado con una mayor tasa de taquístole uterina, particularmente a dosis más altas. Además, la inducción con PGE₁ puede resultar ineficaz y requerir inducción o aumento con oxitocina. Por tanto, aunque hay compensaciones con respecto a los riesgos, los costos y la facilidad de administración de cada medicamento, cualquiera es adecuado para la inducción del parto. En Parkland Hospital, administramos una dosis oral inicial de 100 µg, que puede repetirse después de 6 horas por un trabajo de parto inadecuado. Seis horas después de la segunda dosis o en aquellos con taquístole, se inicia una infusión de oxitocina, si es necesari-

rio, para el trabajo de parto hipotónico. Döbert y colegas (2017) describieron el uso preliminar de una inserción vaginal de misoprostol.

Para el *aumento del trabajo de parto*, los resultados de un ensayo controlado aleatorio mostraron que el misoprostol oral, 75 µg administrado a intervalos de 4 horas para un máximo de dos dosis, es seguro y eficaz (Bleich, 2011). La dosis de 75 µg se basó en un estudio previo de búsqueda de dosis (Villano, 2011). Aunque hubo más taquisístole uterina entre las mujeres con trabajo de parto aumentado con misoprostol, la frecuencia del estado fetal no tranquilizador o el parto por cesárea no fue diferente entre la oxitocina y el misoprostol.

■ Oxitocina

En muchos casos, la preinducción por maduración cervical y la inducción del parto son simplemente un continuo. Por tanto, la “maduración” también puede estimular el trabajo de parto. De lo contrario, la inducción o el aumento pueden continuarse con soluciones de oxitocina administradas por la bomba de infusión. Su uso en aumento es un componente clave en la *gestión activa del trabajo de parto*, que se describe en el capítulo 22 (p. 438). Con el uso de la oxitocina, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2016) recomienda el índice de frecuencia cardíaca fetal y el control de la contracción uterina. Las contracciones pueden controlarse por palpación o por medios electrónicos.

Administración intravenosa de oxitocina

El objetivo de la inducción o aumento es lograr que la actividad uterina sea suficiente para producir cambios cervicales y descendencia fetal, al tiempo que se evita el desarrollo de un estado fetal no tranquilizador. En general, la oxitocina se interrumpe si el número de contracciones persiste con una frecuencia de más de cinco en un periodo de 10 minutos o más de siete en un periodo de 15 minutos o con un patrón de frecuencia cardíaca fetal persistente no estabilizada. La interrupción de la oxitocina casi siempre reduce rápidamente la frecuencia de la contracción. Cuando se detiene la oxitocina, su concentración en plasma disminuye de inmediato porque la vida media es de aproximadamente 3 a 5 minutos. Seitchik y asociados (1984) encontraron que el útero se contrae en 3 a 5 minutos después de comenzar una infusión de oxitocina y que se alcanza un estado estable en el plasma en 40 minutos. La respuesta es muy variable y depende de la actividad uterina preexistente, el estado cervical, la duración del embarazo y las diferencias biológicas individuales. Caldeyro-Barcia y Poseiro (1960) informaron que la respuesta uterina a la oxitocina aumenta de 20 a 30 semanas de gestación y aumenta rápidamente a término (capítulo 24, p. 479).

Dosificación de oxitocina. Un ampolla de A 1-ml que contiene 10 unidades de oxitocina, por lo general se diluye en 1 000 mL de una solución de cristaloides y se administra mediante una bomba de infusión. Una infusión típica consiste en 10 o 20 unidades, que son 10 000 o 20 000 mU o uno o dos viales de 1 mL, respectivamente, mezclados en 1 000 mL de solución de Ringer lactato. Esta mezcla da como resultado una concentración de oxitocina de 10 o 20 mU/mL, respectivamente. Para evitar la administración en el bolo, la infusión debe insertarse en la línea intravenosa principal cerca del sitio del pinchazo en la vena.

La oxitocina generalmente es muy exitosa cuando se usa para estimular el trabajo de parto. En un gran metaanálisis Cochrane, se comparó la oxitocina con el manejo expectante, y menos mujeres, 8 *versus* 54%, no lograron el parto vaginal en 24 horas con oxitocina (Alfirevic, 2009). Este análisis estudió diferentes regímenes de dosificación de oxitocina.

CUADRO 26-3 Diversos regímenes de oxitocina en dosis bajas y altas utilizados para la inducción del parto

Régimen	Dosis inicial (mU/min)	Intervalo (min)	Incremento (mU/min)
Dosis-baja	0.5-1.5	15-40	1
	2	15	4, 8, 12, 16, 20, 25, 30
Dosis-alta	4	15	4
	4.5	15-30	4.5
	6	20-40 ^a	6 ^b

^a Con taquisístole uterina es más común con intervalos más cortos.

^b Con taquisístole uterina y después de suspender la infusión de oxitocina, se reinicia a la mitad de la dosis anterior y luego aumenta a dosis incrementales de 3 mU/min.

Datos de Merrill, 1999; Satin, 1992, 1994; Xenakis, 1995.

Regímenes de oxitocina. El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos recomienda ahora varios regímenes basados en la evidencia para la estimulación del trabajo de parto (2016). Estos y otros se muestran en el **cuadro 26-3**. Inicialmente, sólo se usaron variaciones de los protocolos de baja dosis en Estados Unidos. Posteriormente, O'Driscoll y colegas (1984) describieron su protocolo de Dublín para el manejo activo del trabajo de parto que requería oxitocina a una dosis inicial de 6 mU/min y avanzaba en incrementos de 6 mU/min. Ensayos comparativos posteriores durante la década de 1990 estudiaron dosis altas (4 a 6 mU/min) *versus* regímenes de dosis bajas convencionales (0.5 a 1.5 mU/min), tanto para la inducción del parto como para el aumento.

Desde Parkland Hospital, Satin y asociados (1992) evaluaron un régimen de oxitocina usando una dosis inicial e incremental de 6 mU/min en comparación con uno que usa 1 mU/min. Se proporcionaron incrementos en intervalos de 20 minutos según se necesitaran. Entre las 1 112 mujeres sometidas a inducción, el régimen de 6 mU/min dio como resultado un tiempo medio de admisión al parto más corto, menos inducciones fallidas y ningún caso de sepsis neonatal. Entre las 1 676 mujeres que se sometieron a un aumento del trabajo de parto, las que recibieron el régimen de 6 mU/min tuvieron una menor duración del tiempo del parto, menos partos con fórceps, menos cesáreas por distocia y tasas más bajas de corioamnionitis intraparto o sepsis neonatal. Con este protocolo, la taquisístole uterina se controló mediante la interrupción de la oxitocina, seguida de la reanudación cuando se indicó y a la mitad de la dosis de detención. Posteriormente, la dosis se incrementó a 3 mU/min cuando fue apropiado, en lugar del aumento habitual de 6 mU/min utilizado para las mujeres sin taquisístole. No se observaron efectos neonatales adversos.

Xenakis y colaboradores (1995) informaron beneficios utilizando un régimen incremental de oxitocina a partir de 4 mU/min. En otro estudio, 816 mujeres fueron asignadas aleatoriamente para la inducción del parto y 816 para el aumento con oxitocina incremental administrada a 1.5 o 4.5 mU/min (Merrill, 1999). Las mujeres asignadas al azar a la dosis de 4.5 mU/min tuvieron duraciones significativamente más cortas de inducción a una segunda etapa del trabajo de parto e inducción al tiempo del parto. Las nulíparas aleatorizadas con una dosis de 4.5 mU/min, tuvieron una tasa de cesárea significativamente menor por distocia en com-

paración con las que recibieron una dosis de 1.5 mU/min —6 *versus* 12%. Por tanto, los beneficios favorecen los regímenes de dosis más altas de 4,5 a 6 mU/min en comparación con las dosis más bajas de 0.5 a 1.5 mU/min.

En 1990 en Parkland Hospital, se incorporó el uso rutinario de la dosis inicial y una dosis incremental de 6 mU/min de oxitocina y continúa hasta hoy. En otras unidades de trabajo, se prefiere y administra un régimen de oxitocina inicial e incremental de 2 mU/min. Con cualquiera de los regímenes, las dosificaciones se emplean para la inducción o el aumento del trabajo de parto. Aunque un metaanálisis Cochrane de ensayos aleatorios y cuasialeatorios que comparaban regímenes de dosis altas *versus* dosis bajas para la inducción del parto a término no informaron ningún beneficio de una dosificación más alta, el metaanálisis incluyó estudios que se consideraron que tiene una alta probabilidad de predisposición. Los autores concluyeron que los resultados podrían ser confusos por estos estudios de baja calidad (Budden, 2014).

Intervalo entre dosificación incremental. Los intervalos para aumentar las dosis de oxitocina varían de 15 a 40 minutos (consulte el cuadro 26-3). Satin y asociados (1994) abordaron este aspecto con un régimen de 6 mU/min que proporciona incrementos en intervalos de 20 o 40 minutos. Las mujeres asignadas al régimen de intervalo de 20 minutos para el aumento del trabajo de parto tuvieron una reducción significativa del índice de parto por cesárea por distocia comparado con las del régimen de intervalo de 40 minutos, 8 *versus* 12%. Tal como se esperaba, la taquisístole uterina fue significativamente más frecuente con el régimen de intensificación de 20 minutos.

Otros investigadores informaron aumentos incrementales aún más frecuentes. Frigoletto (1995) y Xenakis (1995) y sus colaboradores dieron oxitocina de 4 mU/min con aumentos, según sea necesario, cada 15 minutos. Merrill y Zlatnik (1999) comenzaron con dosis de 4,5 mU/min y aumentaron esto cada 30 minutos. López-Zeno y asociados (1992) usaron dosis de 6 mU/min e intervalos de 15 minutos. Por tanto, hay varios protocolos de oxitocina aceptables que al menos parecen diferentes. Sin embargo, una comparación de los protocolos de dos instituciones indica que esto no es así:

1. El protocolo de Parkland Hospital utiliza una dosis inicial de oxitocina a 6 mU/min, que se incrementa en 6 mU/min cada 40 minutos, y emplea una dosificación flexible basada en la taquisístole uterina.
2. El protocolo del Hospital de la Universidad de Alabama en Birmingham comienza la oxitocina a 2 mU/min y la aumenta según sea necesario cada 15 minutos a 4, 8, 12, 16, 20, 25 y 30 mU/min.

Por tanto, aunque los regímenes al principio parecen dispares, si no hay actividad uterina, cualquiera de los regímenes está administrando 12 mU/min por 45 minutos en la infusión.

Dosis máxima de oxitocina. La dosis efectiva *máxima* de oxitocina para lograr contracciones adecuadas en todas las mujeres es diferente. Wen y colegas (2001) estudiaron 1 151 nulíparas consecutivas y encontraron que la probabilidad de progresión al parto vaginal disminuía a una dosis de oxitocina de 36 mU/min y más. Aun así, a una dosis de 72 mU/min, la mitad de las nulíparas se administraron por vía vaginal. Por tanto, si las contracciones no son adecuadas, menos de 200 unidades de Montevideo, y si el estado fetal es estable y el trabajo de parto se ha detenido, una dosis de infusión de oxitocina mayor a 48 mU/min no presenta riesgos aparentes.

Riesgos *versus* beneficios

A menos que el útero esté cicatrizado, la ruptura uterina asociada con la infusión de oxitocina es rara, incluso en mujeres parturientas. Flannely y colaboradores (1993) no informaron casos de ruptura uterina, con o sin oxitocina, en 27 829 nulíparas. Hubo ocho casos de ruptura uterina manifiesta durante el trabajo de parto en 48 718 mujeres parturientas. Sólo uno de éstos se asoció con el uso de oxitocina. Una revisión retrospectiva poblacional de Dinamarca informó una tasa de ruptura de 3.3 por 100 000 mujeres sin cesárea previa, con el mayor riesgo entre multíparas (Thisted, 2015). Nuestras experiencias del Parkland Hospital indican que la inducción y el aumento de oxitocina están asociados con la ruptura uterina (Happe, 2017). Durante un periodo de 8 años en el que hubo aproximadamente 95 000 nacimientos, 15 mujeres sufrieron una ruptura uterina primaria, y 14 de estos casos se asociaron con el uso de oxitocina. En la mitad de estas mujeres, las prostaglandinas también se administraron antes del aumento con oxitocina.

La oxitocina tiene una homología de aminoácidos similar a la arginina vasopresina y una importante acción antidiurética. Cuando se infunde a dosis de 20 mU/min o más, el aclaramiento renal de agua libre disminuye marcadamente. Si los fluidos acuosos se infunden en cantidades apreciables junto con la oxitocina, la *intoxicación con agua* puede provocar convulsiones, coma e incluso la muerte. En general, si la oxitocina se va a administrar en altas dosis durante un periodo considerable, su concentración debe aumentarse en lugar de aumentar la velocidad del flujo de una solución más diluida. También se debe considerar el uso de cristaloides, ya sea solución salina normal o solución de Ringer lactato.

Presiones de contracción uterina

Las fuerzas de contracción en mujeres que trabajan espontáneamente varían de 90 a 390 unidades de Montevideo (cap. 24, p. 479). Caldeyro-Barcia (1950) y Seitchik (1984) encontraron que el patrón de contracción uterina espontánea media entre 140 y 150 unidades de Montevideo dio como resultado la progresión al parto vaginal.

En el tratamiento del retraso en fase activa y sin contraindicación para la oxitocina intravenosa, las decisiones se deben tomar con conocimiento del rango superior seguro de la actividad uterina. Hauth y colegas (1986) describieron un protocolo efectivo y seguro para el aumento de oxitocina para el retraso en fase activa. Con esto, más del 90% de las mujeres lograron un promedio de al menos 200 a 225 unidades en Montevideo. Más tarde informaron que en casi todas las mujeres el retraso en fase activa persistió a pesar de que la oxitocina generó más de 200 unidades de Montevideo (Hauth, 1991). Es importante destacar que, a pesar de la progresión del parto, no se observaron efectos maternos o perinatales adversos en aquellos que finalmente requieren parto por cesárea. No existen datos con respecto a la seguridad y eficacia de los patrones de contracción en mujeres con parto por cesárea anterior, con gemelos o con útero sobredistendido.

Retraso en la fase activa

La detención del parto en la primera etapa se define como la fase latente completa y las contracciones superan las 200 unidades de Montevideo durante más de 2 horas sin cambio cervical. Algunos han intentado definir una duración más precisa para el retraso en fase activa (Spong, 2012). Arulkumaran y colaboradores (1987) extendieron el límite de 2 horas a 4 horas e informaron una tasa de cesárea de 1.3% en mujeres que continuaron teniendo contracciones adecuadas y dilatación cervical progresiva de al menos 1 cm/h. En mujeres sin dilatación cervical progresiva a las que se les per-

mitieron otras 4 horas de trabajo de parto, la mitad requirió parto por cesárea.

Rouse y colegas (1999) manejaron prospectivamente 542 mujeres a término con retraso en fase activa y sin otras complicaciones. Su protocolo era lograr un patrón sostenido de al menos 200 unidades de Montevideo por un mínimo de 4 horas. Este marco de tiempo se extendió a 6 horas si la actividad de 200 unidades de Montevideo o más no se pudo sostener. Casi 92% de estas mujeres tuvieron un parto vaginal. Como se discutió en el capítulo 23 (página 443), estos y otros estudios respaldan la práctica de permitir un retraso en fase activa de 4 horas (Rouse, 2001).

Zhang y colaboradores (2002) analizaron la duración del trabajo de parto desde 4 cm para completar la dilatación en 1 329 nulíparas a término. Descubrieron que antes de que se alcanzara la dilatación de 7 cm, la falta de progreso durante más de 2 horas no era infrecuente en los partos vaginales. Alexander y colaboradores (2002) informaron que la analgesia epidural prolongó el trabajo de parto activo en 1 hora en comparación con la duración de la fase activa según lo definido por Friedman (1955). La consideración de estos cambios en el manejo del parto, especialmente en nulíparas, puede reducir de manera segura la tasa de parto por cesárea.

A medida que se acumularon los datos, los investigadores cuestionaron cada vez más los umbrales para los trastornos del retraso del parto establecidos por Friedman y otros en la década de 1960. En particular, los investigadores del *Consortio de Parto Seguro* (*Consortium on Safe Labor*) informaron que la mitad de los casos de distocia después de la inducción del parto ocurrieron antes de los 6 cm de dilatación cervical (Boyle, 2013; Zhang, 2010c). Incluso para las mujeres con trabajo de parto espontáneo, estos investigadores encontraron que el parto en fase activa era más probable que ocurriera a los 6 cm, y después de un progreso lento entre 4 y 6 cm (Zhang, 2010a). Además, informaron que un umbral de 2 horas para diagnosticar los trastornos de la detención puede ser demasiado breve cuando la dilatación cervical es <6 cm (Zhang, 2010b). Esto se discute en detalle en el capítulo 23 (p. 444). Es importante destacar, sin embargo, que estos estudios de datos del Proyecto de Colaborador Perinatal (*Collaborative Perinatal Project*) incluyeron sólo la gestación a término con inicio espontáneo de trabajo de parto, parto vaginal y un resultado perinatal normal. Al excluir resultados anormales, partos por cesárea y aquellos que tenían más de 6 cm de dilatación al llegar, los estudios anteriores que intentaron redefinir la curva del trabajo de parto han sido culpados por introducir sesgos que limitan el uso general de estos hallazgos (Cohen, 2015a,b).

■ Amniotomía para la inducción y el aumento

La *amniotomía electiva* con la intención de acelerar el parto se realiza a menudo. En el **cuadro 26-4**, la amniotomía en aproximadamente 5 cm de dilatación aceleró el parto espontáneo en una a una y media horas. Es importante destacar que ni la necesidad de estimulación con oxitocina ni la tasa general de cesárea aumentó. Aunque las incidencias de patrones de compresión del cordón leves y moderados se elevaron después de la amniotomía, las tasas de parto por cesárea por sufrimiento fetal no fueron mayores. Lo más importante, no hubo efectos perinatales adversos.

Para la inducción del parto se puede utilizar la ruptura artificial de las membranas, a veces llamada *inducción quirúrgica*, y siempre implica un compromiso en el parto. La principal desventaja de la amniotomía utilizada sólo para la inducción del parto es el intervalo impredecible y ocasionalmente largo hasta el inicio del parto. Dicho esto, en un ensayo aleatorizado, Bakos y Bäckström (1987) encontraron que la amniotomía sola o combinada con oxitocina era superior a la oxitocina sola. Mercer y colegas (1995) asignaron aleatoriamente a 209 mujeres sometidas a inducción con oxitocina ya sea a una amniotomía temprana a 1 a 2 cm o a una amniotomía tardía a 5 cm. La amniotomía temprana se asoció con una reducción de 4 horas en la duración del trabajo de parto. Con la amniotomía temprana, sin embargo, la incidencia de corioamnionitis fue elevada.

Para el aumento del trabajo de parto, la amniotomía se realiza comúnmente cuando el trabajo de parto es anormalmente lento. Rouse y colaboradores (1994) encontraron que la amniotomía con aumento de oxitocina para el trabajo de parto de fase activa detenido acortó el tiempo hasta el parto en 44 minutos en comparación con el de la oxitocina sola. Aunque la amniotomía no alteró la vía de administración, un inconveniente fue que aumentó significativamente la incidencia de corioamnionitis.

Independientemente de la indicación, la amniotomía se asocia con un riesgo de prolapso del cordón umbilical. Para minimizar este riesgo, se evita la desconexión de la cabeza del feto durante la amniotomía. Con este objetivo, la presión del fondo uterino o suprapúbico o ambas pueden ser útiles. Algunos médicos prefieren romper las membranas durante una contracción. Si el vértice no está bien aplicado al segmento uterino inferior, a veces se puede lograr una salida gradual de líquido amniótico mediante varias perforaciones de membrana con una aguja de calibre 26, sostenida con un fórceps de anillo y con visualización directa usando un

CUADRO 26-4 Ensayos clínicos aleatorizados de la amniotomía electiva en el parto espontáneo temprano a término

Estudio	Número	Efectos de la amniotomía					
		Dilatación media en amniotomía	Media del trabajo de parto	Necesidad de oxitocina	Tasa de parto por cesárea	Rastreo anormal	Efectos neonatales
Fraser (1993)	925	<5 cm	125 min	Ninguno	Ninguno ^a	Ninguno	Ninguno
Garite (1993)	459	5.5 cm	81 min	Disminuido	Ninguno	Aumentado ^b	Ninguno
UK Grupo de Anatomía (1994)	1463	5.1 cm	60 min	Ninguno	Ninguno	NA	Ninguno

^a Sin efecto sobre la tasa global; el parto por cesárea por sufrimiento fetal aumentó significativamente.

^b Aumento de los patrones de compresión del cordón umbilical leve y moderado.

NA = no evaluado.

espéculo vaginal. En muchos de estos, sin embargo, las membranas se rasgan y el fluido se pierde rápidamente. Debido al riesgo de prolapsio del cordón o raramente desprendimiento, la frecuencia cardíaca fetal se evalúa antes e inmediatamente después de la amniotomía.

■ Extracción de membranas para la inducción del parto

La inducción del parto por “extracción” de membranas es una práctica frecuente. Varios estudios han sugerido que la extracción de la membrana es segura y reduce la incidencia de embarazos a término sin aumentar constantemente el aumento de la incidencia de ruptura de membranas, infección o hemorragia. Los autores de un gran metaanálisis encontraron que la extracción de la membrana redujo el número de mujeres que permanecieron sin parir después de las 41 semanas sin elevar el riesgo de infección. Llegaron a la conclusión de que ocho mujeres tenían que someterse a una extracción de membrana para evitar una inducción de parto. Los inconvenientes son la incomodidad y el sangrado asociado (Boulvain, 2005).

REFERENCIAS

- Alexander JM, Sharma SK, McIntire D, *et al.* Epidural analgesia lengthens the Friedman active phase of labor. *Obstet Gynecol* 100(1):46, 2002.
- Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD001338 2014.
- Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD003246, 2009.
- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 8th ed. Elk Grove Village, AAP, 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Induction of labor. Practice Bulletin No. 107, August 2009, Reaffirmed 2016.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. Practice Bulletin No. 106, July 2009, Reaffirmed 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Vaginal birth after previous cesarean delivery. Practice Bulletin 115, August 2010, Reaffirmed 2017b.
- Amorosa JM, Stone J, Factor SH, *et al.* A randomized trial of Foley bulb for labor induction in premature rupture of membranes in nulliparas (FLIP). *Am J Obstet Gynecol* 217(3):360.e1.
- Arulkumaran S, Koh CH, Ingemarsson I, *et al.* Augmentation of labour—mode of delivery related to cervimetric progress. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 27:304, 1987.
- Bailit JL, Gregory KD, Reddy UM, *et al.* Maternal and neonatal outcomes by labor onset type and gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 202(3):245.e1, 2010.
- Bakos O, Bäckström T. Induction of labor: a prospective, randomized study into amniotomy and oxytocin as induction methods in a total unselected population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 66:537, 1987.
- Bateman BT, Mhyre JM, Callaghan WM, *et al.* Peripartum hysterectomy in the United States: nationwide 14 year experience. *Am J Obstet Gynecol* 206(1):63.e1, 2012.
- Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 24:266, 1964.
- Bleich AT, Villano KS, Lo JY, *et al.* Oral misoprostol for labor augmentation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 118(6): 1255, 2011.
- Boulvain M, Kelly A, Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD006971, 2008.
- Boulvain M, Stan C, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000451, 2005.
- Boyle A, Reddy UM, Landy HJ, *et al.* Primary cesarean delivery in the United States. *Obstet Gynecol* 122(1):33, 2013.
- Budden A, Chen LJ, Henry A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD009701, 2014.
- Bullarbo M, Orrskog ME, Andersch B, *et al.* Outpatient vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening and labor induction postterm: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 196:50.e1, 2007.
- Caldeyro-Barcia R, Alvarez H, Reynolds SR. A better understanding of uterine contractility through simultaneous recording with an internal and a seven channel external method. *Surg Obstet Gynecol* 91:641, 1950.
- Caldeyro-Barcia R, Poseiro JJ. Physiology of the uterine contraction. *Clin Obstet Gynecol* 3:386, 1960.
- Carbone JF, Tuuli MG, Fogertey PJ, *et al.* Combination of Foley bulb and vaginal misoprostol compared with vaginal misoprostol alone for cervical ripening and labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 121:247, 2013.
- Chanrachakul B, Herabutya Y, Punyavachira P. Potential efficacy of nitric oxide for cervical ripening in pregnancy at term. *Int J Gynaecol Obstet* 71(3):217, 2000.
- Chiossi G, Lai Y, Landon MB, *et al.* Timing of delivery and adverse outcomes in term singleton repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 121(3):561, 2013.
- Clark SL, Miller DD, Belfort MA, *et al.* Neonatal and maternal outcomes associated with elective term delivery. *Am J Obstet Gynecol* 200(2):156.e1, 2009.
- Cohen WR, Friedman EA. Misguided guidelines for managing labor. *Am J Obstet Gynecol* 212(6):753.e1, 2015a.
- Cohen WR, Friedman EA. Perils of the new labor management guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 212(4):420, 2015b.
- Connolly KA, Kohari KS, Rekawek P, *et al.* A randomized trial of Foley balloon induction of labor trial in nulliparas (FIAT-N). *Am J Obstet Gynecol* 215:392.e1, 2016.
- Cullen M. Important drug warning concerning unapproved use of intravaginal or oral misoprostol in pregnant women for induction of labor or abortion. 2000. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/00/Nov00/111500/cp0001.pdf>. Accessed July 28, 2017.
- Dahlen HM, McCullough JM, Fertig AR, *et al.* Texas Medicaid payment reform: fewer early elective deliveries and increased gestational age and birthweight. *Health Aff (Millwood)* 36(3):460, 2017.
- Darney BG, Snowden JM, Cheng YW, *et al.* Elective induction of labor at term compared with expectant management: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 122:761, 2013.
- Döbert M, Brandsetter A, Heinrich W, *et al.* The misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol for labor induction in term pregnancies: a pair-matched case-control study. *J Perinatal Med* June 26, 2017 [Epubahead of print].
- Ekerhovd E, Bullarbo M, Andersch B, *et al.* Vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening at term: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 189:1692, 2003.
- Ekerhovd E, Weijdegård B, Brännström I, *et al.* Nitric oxide induced cervical ripening in the human: involvement of cyclic guanosine monophosphate, prostaglandin F2α, and prostaglandin E2. *Am J Obstet Gynecol* 186:745, 2002.
- Feltovich H. Cervical evaluation. From ancient medicine to precision medicine. *Obstet Gynecol* 130:51, 2017.
- Fisch JM, English D, Pedaline S, *et al.* Labor induction process improvement: a patient quality-of-care initiative. *Obstet Gynecol* 113(4):797, 2009.
- Flannelly GM, Turner MJ, Rassmussen MJ, *et al.* Rupture of the uterus in Dublin: an update. *J Obstet Gynaecol* 13:440, 1993.
- Fraser W, Marcoux S, Moutquin JM, *et al.* Effect of early amniotomy on the risk of dystocia in nulliparous women. *N Engl J Med* 328:1145, 1993.
- Friedman EA. Primigravid labor: a graphicostatistical analysis. *Obstet Gynecol* 6:567, 1955.
- Frigoletto FD, Lieberman E, Lang JM, *et al.* A clinical trial of active management of labor. *N Engl J Med* 333:745, 1995.
- Fruhman G, Gavard JA, Amon E, *et al.* Tension compared to no tension on a Foley transcervical catheter for cervical ripening: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 216:67.e1, 2017.
- Garite TJ, Porto M, Carlson NJ, *et al.* The influence of elective amniotomy on fetal heart rate patterns and the course of labor in term patients: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 168:1827, 1993.
- Ghosh A, Lattey KR, Kelly AJ. Nitric oxide donors for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD006901, 2016.
- Gibson KS, Waters TP. Measures of success: prediction of successful labor induction. *Semin Perinatol* 39:475, 2015.

- Happe SK, Yule CS, Wells CE. Outcomes in pregnancies complicated by intrapartum uterine rupture. Unpublished data, 2017.
- Hatfield AS, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sonographic cervical assessment to predict the success of labor induction: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 197;186, 2007.
- Hauth JC, Hankins GD, Gilstrap LC III. Uterine contraction pressures achieved in parturients with active phase arrest. *Obstet Gynecol* 78:344, 1991.
- Hauth JC, Hankins GD, Gilstrap LC III. Uterine contraction pressures with oxytocin induction/augmentation. *Obstet Gynecol* 68:305, 1986.
- Hawkins JS, Stephenson M, Powers B, *et al.* Diabetes mellitus: an independent predictor of duration of prostaglandin labor induction. *J Perinatol* 37:488, 2017.
- Hawkins JS, Wing DA. Current pharmacotherapy options for labor induction. *Expert Opin Pharmacother* 13(14):2005, 2012.
- Hernandez JS, Wendel GD Jr, Sheffield JS. Trends in emergency peripartum hysterectomy at a single institution: 1988–2009. *Am J Perinatol* 30(5):365, 2013.
- Hoffman MK, Sciscione AC. Elective induction with cervical ripening increases the risk of cesarean delivery in multiparous women. *Obstet Gynecol* 101:7S, 2003.
- Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD000941, 2010.
- Ivares J, Garabedian C, Devos P, *et al.* Simplified Bishop score including parity predicts successful induction of labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 203:309, 2016.
- Jozwiak M, Bloemenkamp KW, Kelly AJ, *et al.* Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD001233, 2012.
- Jozwiak M, Oude Rengerink K, Benthem M, *et al.* Foley catheter versus vaginal prostaglandin E2 gel for induction of labour at term (PROBAAT trial): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 378(9809):2095, 2011.
- Jozwiak M, Oude Rengerink K, Ten Eikelder ML, *et al.* Foley catheter or prostaglandin E2 inserts for induction of labour at term: an open-label randomized controlled trial (PROBAAT-P trial) and systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 170(1):137, 2013.
- Jozwiak M, Ten Eikelder M, Rengerink KO, *et al.* Foley catheter versus vaginal misoprostol: randomized controlled trial (PROBAAT-M Study) and systematic review and meta-analysis of literature. *Am J Perinatol* 31:145, 2014.
- Karjane NW, Brock EL, Walsh SW. Induction of labor using a Foley balloon, with and without extra-amniotic saline infusion. *Obstet Gynecol* 107:234, 2006.
- Kawakita T, Reddy UM, Iqbal SN, *et al.* Duration of oxytocin and rupture of membranes before diagnosing a failed induction of labor. *Obstet Gynecol* 128:373, 2016.
- Kominiarek MA, Zhang J, Vanveldhuisen P, *et al.* Contemporary labor patterns: the impact of maternal body mass index. *Am J Obstet Gynecol* 205(3):244.e1, 2011.
- Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, *et al.* Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 351(25):2581, 2004.
- Laughon SK, Branch DW, Beaver J, *et al.* Changes in labor patterns over 50 years. *Am J Obstet Gynecol* 206(5):419.e1, 2012.
- Laughon SK, Zhang J, Troendle J, *et al.* Using a simplified Bishop score to predict vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 117(4):805, 2011.
- Levine LD, Downes KL, Elowitz MA, *et al.* Mechanical and pharmacologic methods of labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 128:1357, 2016.
- Little SE, Caughey AB. Induction of labor and cesarean: what is the true relationship? *Clin Obstet Gynecol* 58:269, 2015.
- Lo JY, Alexander JM, McIntire DD, *et al.* Ruptured membranes at term: randomized, double-blind trial of oral misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 101:685, 2003.
- López-Zeno JA, Peaceman AM, Adashek JA, *et al.* A controlled trial of a program for the active management of labor. *N Engl J Med* 326:450, 1992.
- Luthy DA, Malmgren JA, Zingheim RW. Cesarean delivery after elective induction in nulliparous women: the physician effect. *Am J Obstet Gynecol* 191:1511, 2004.
- Macones GA. Elective induction of labor: waking the sleeping dogma? *Ann Intern Med* 151(4):281, 2009.
- Maier JT, Metz M, Watermann N, *et al.* Induction of labor in patients with an unfavorable cervix after a cesarean using an osmotic dilator versus vaginal prostaglandin. *J Perinatal Med* June 26, 2017 [Epub ahead of print].
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, *et al.* Births: final data for 2015. *Natl Vital Stat Rep* 66(1):1, 2017.
- Maslow AS, Sweeny AL. Elective induction of labor as a risk factor for cesarean delivery among low-risk women at term. *Obstet Gynecol* 95:917, 2000.
- McMaster K, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Evaluation of a transcervical Foley catheter as a source of infection: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 126:539, 2015.
- Mei-Dan E, Walfisch A, Valencia C, *et al.* Making cervical ripening EASI: a prospective controlled comparison of single versus double balloon catheters. *J Matern Fetal Neonatal Med* 27:1765, 2014.
- Melamed N, Ray JG, Geary M, *et al.* Induction of labor before 40 weeks is associated with lower rate of cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 214:364, 2016.
- Mercer BM, McNanley T, O'Brien JM, *et al.* Early versus late amniotomy for labor induction: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 173:1371, 1995.
- Merrill DC, Zlatnik FJ. Randomized, double-masked comparison of oxytocin dosage in induction and augmentation of labor. *Obstet Gynecol* 94:455, 1999.
- Miller NR, Cypher RL, Foglia LM, *et al.* Elective induction of labor compared with expectant management of nulliparous women at 39 weeks of gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 126:1258, 2015.
- National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov: a randomized trial of induction versus expectant management (ARRIVE). 2015. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01990612>. Accessed July 28, 2017.
- O'Driscoll K, Foley M, MacDonald D. Active management of labor as an alternative to cesarean section for dystocia. *Obstet Gynecol* 63:485, 1984.
- Oshiro BT, Kowalewski L, Sappenfield W, *et al.* A multistate quality improvement program to decrease elective deliveries before 39 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 121(5):1025, 2013.
- Raghuraman N, Stout MJ, Young OM. Utility of the simplified Bishop score in spontaneous labor. *Am J Perinatol* 33:1176, 2016.
- Roland C, Warshak CR, DeFranco EA. Success of labor induction for preeclampsia at preterm and term gestational ages. *J Perinatol* 37(6):636, 2017.
- Rooney Thompson M, Towers CV, Howard BC, *et al.* The use of prostaglandin E₁ in peripartum patients with asthma. *Am J Obstet Gynecol* 212:392.e1, 2015.
- Rouse DJ, McCullough C, Wren AL, *et al.* Active-phase labor arrest: a randomized trial of chorioamniotic management. *Obstet Gynecol* 83:937, 1994.
- Rouse DJ, Owen J, Hauth JC. Active-phase labor arrest: oxytocin augmentation for at least 4 hours. *Obstet Gynecol* 93:323, 1999.
- Rouse DJ, Owen J, Hauth JC. Criteria for failed labor induction: prospective evaluation of a standardized protocol. *Obstet Gynecol* 96:671, 2000.
- Rouse DJ, Owen J, Savage KG, *et al.* Active phase labor arrest: revisiting the 2-hour minimum. *Obstet Gynecol* 98:550, 2001.
- Sacccone G, Berghella V. Induction of labor at full term in uncomplicated singleton gestations: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 213:629, 2015.
- Salemi JL, Pathak EB, Salihu HM. Infant outcomes after elective early-term delivery compared with expectant management. *Obstet Gynecol* 127:657, 2016.
- Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, *et al.* High-dose oxytocin: 20- versus 40-minute dosage interval. *Obstet Gynecol* 83:234, 1994.
- Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, *et al.* High- versus low-dose oxytocin for labor stimulation. *Obstet Gynecol* 80:111, 1992.
- Schoen CN, Grant G, Berghella V, *et al.* Intracervical Foley catheter with and without oxytocin for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 129:1046, 2017.
- Seitchik J, Amico J, Robinson AG, *et al.* Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. IV. Oxytocin pharmacokinetics. *Am J Obstet Gynecol* 150:225, 1984.
- Sievert RA, Kuper SG, Jauk VC. Predictors of vaginal delivery in medically indicated early preterm induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 217(3):375 e1 Simon CE, Grobman WA: When has an induction failed? *Obstet Gynecol* 105:705, 2005.
- Smith KM, Hoffman MK, Sciscione A. Elective induction of labor in nulliparous women increases the risk of cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 101:455, 2003.

- Snowden JM, Muoto I, Darney BG, *et al.* Oregon's hard-stop policy limiting elective early-term deliveries: association with obstetric procedure use and health outcomes. *Obstet Gynecol* 128:1389, 2016.
- Spong CY, Berghella V, Wenstrom KD, *et al.* Preventing the first cesarean delivery. Summary of a Joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, and American College of Obstetricians and Gynecologists Workshop. *Obstet Gynecol* 120(5):1181, 2012.
- Ten Eikelder ML, Oude Rengerink K, Jozwiak M, *et al.* Induction of labor at term with oral misoprostol versus a Foley catheter (PROBAAT-II): a multicenter randomized controlled non-inferiority trial. *Lancet* 387:1619, 2016.
- Thisted DL, Mortensen LH, Krebs L. Uterine rupture without previous caesarean delivery: a population-based cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 195:151, 2015.
- Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, *et al.* Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD003101, 2014.
- Thorbiörnson A, Vladic T, Stjernholm YV. Oral versus vaginal prostaglandin for labor induction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 30:789, 2017.
- Tita AT, Landon MB, Spong CY, *et al.* Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* 360(2):111, 2009.
- Towers CV, Briggs GG, Rojas JA.: The use of prostaglandin E2 in pregnant patients with asthma. *Am J Obstet Gynecol* 190(6):1777, 2004.
- UK Amniotomy Group.: A multicentre randomised trial of amniotomy in spontaneous first labour at term. *BJOG* 101:307, 1994.
- Väisänen-Tommiska M, Nuutila M, Aittomäki K, *et al.* Nitric oxide metabolites in cervical fluid during pregnancy: further evidence for the role of cervical nitric oxide in cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol* 188:779, 2003.
- Väisänen-Tommiska M, Nuutila M, Ylikorkala O. Cervical nitric oxide release in women postterm. *Obstet Gynecol* 103:657, 2004.
- Verhoeven CJ, Opmeer BC, Oei SG, *et al.* Transvaginal sonographic assessment of cervical length and wedging for predicting outcome of labor induction at term: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 42:500, 2013.
- Villano KS, Lo JY, Alexander JM: A dose-finding study of oral misoprostol for labor augmentation. *Am J Obstet Gynecol* 204(6):560.e1, 2011.
- Wagner M: Off-label use of misoprostol in obstetrics: a cautionary tale. *BJOG* 112: 266, 2005.
- Weeks AD, Fiala C, Safar P. Misoprostol and the debate over off-label drug use. *BJOG* 112: 269, 2005.
- Wen T, Beceir A, Xenakis E, *et al.* Is there a maximum effective dose of Pitocin? *Am J Obstet Gynecol* 185:S212, 2001.
- Williams JW. *Obstetrics: a Text-book for the Use of Students and Practitioners.* New York, D. Appleton and Co., 1903.
- Wing DA, Brown R, Plante LA, *et al.* Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 122(2 pt 1):201, 2013.
- Wolfe H, Timofeev J, Tefera E, *et al.* Risk of cesarean in obese nulliparous women with unfavorable cervix: elective induction vs expectant management at term. *Am J Obstet Gynecol.* 211:53.e1, 2014.
- Xenakis EM, Langer O, Piper JM, *et al.* Low-dose versus high-dose oxytocin augmentation of labor—a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 173: 1874, 1995.
- Yeast JD, Jones A, Poskin M. Induction of labor and the relationship to cesarean delivery: a review of 7001 consecutive inductions. *Am J Obstet Gynecol* 180:628, 1999.
- Zhang J, Landy HJ, Branch DW, *et al.* Contemporary patterns of spontaneous labor with normal neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 116(6):1281, 2010a.
- g J, Troendle J, Mikolajczyk R, *et al.* The natural history of the normal first stage of labor. *Obstet Gynecol* 115(4):705, 2010b.
- Zhang J, Troendle J, Reddy UM, *et al.* Contemporary cesarean delivery practice in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 203(4):326.e1, 2010c.
- Zhang J, Troendle JF, Yancey MK. Reassessing the labor curve in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 187:824, 2002.

SECCIÓN 8

PARTO



CAPÍTULO 27

Parto vaginal

PREPARACIÓN PARA EL PARTO	516
POSICIÓN ANTERIOR OCCIPITAL	517
POSICIÓN OCCIPITAL POSTERIOR PERSISTENTE	519
DISTOCIA DE HOMBROS	520
POBLACIONES ESPECIALES	524
TERCERA ETAPA DEL TRABAJO	525
CUIDADO INMEDIATO POSPARTO	527

Tan pronto como aparezca la cabeza en la vulva, el médico debe estar preparado para frenar su progreso. Debe sostener su mano de tal manera que sea capaz de ponerla inmediatamente en acción, ya que en muchos casos la resistencia de la vulva es superada de forma inesperada, y un solo dolor puede ser suficiente para empujar la cabeza de repente a través de ella con el consiguiente desgarre perineal.

—J. Whitridge Williams (1903)

Como lo describe Williams, la culminación natural de la segunda fase del parto es el parto vaginal controlado de un neonato sano sin que la madre sufra muchos traumatismos. El parto vaginal es la vía de parto preferida para la mayoría de los fetos, aunque varios entornos clínicos pueden favorecer el parto por cesárea. De las vías de parto, el parto espontáneo de vértice presenta el menor riesgo de comorbilidad materna y las comparaciones con el parto por cesárea se describen en el capítulo 30 (p. 568). El parto es generalmente espontáneo, aunque algunas complicaciones maternas o fetales pueden justificar el parto vaginal quirúrgico,

descrito en el capítulo 29 (p. 553). Por último, un feto con mala presentación o una gestación multifetal, en muchos casos pueden ser objeto de parto vaginal, pero se requieren técnicas especiales que aparecen descritas en los capítulos 28 (p. 543) y 45 (p. 888).

PREPARACIÓN PARA EL PARTO

El final de la segunda etapa del parto se anuncia cuando el perineo comienza a dilatarse, la piel que recubre se estira, y el cuero cabelludo fetal se ve a través de los labios de separación. El aumento de la presión perineal ejercida por la cabeza del feto crea esfuerzos de apoyo reflexivo, que son estimulados cuando es apropiado. Es este el momento en que se hacen los preparativos para el parto. Si la vejiga está distendida, la cateterización puede ser necesaria. También se presta atención continua a la supervisión de la frecuencia cardíaca fetal. Como ejemplo, el cordón de la nuca a menudo se tensa con el descenso y puede llevar a la profundización de desaceleraciones variables.

Durante la segunda etapa del parto, las posiciones de empuje pueden variar, pero para el parto, la posición de litotomía dorsal es la más común y muchas veces la más satisfactoria. Para alcanzar una mejor exposición se utilizan sostenes o estribos para las piernas. Corton y asociados (2012) no observaron incrementos en las tasas de laceraciones perineales con o sin el uso de éstos. Con el posicionamiento, las piernas no se separan demasiado, ni se colocan una más alta que la otra. Dentro del soporte de la pierna, la región poplíteica debe descansar cómodamente en la porción proximal y el talón en la porción distal. Las piernas no se atan a los estribos, lo que permite una rápida flexión de los muslos hacia atrás en el abdomen en caso de que se produzca distocia de los hombros. Durante los empujes de la segunda etapa las piernas pueden sufrir calambres, los cuales se alivian con el reposicionamiento de la pierna afectada o mediante un breve masaje.

La preparación para el parto incluye la limpieza de la vulva y el perineo. Si se desea, se pueden colocar cortinas estériles de tal manera que sólo se exponga el área inmediata alrededor de la vulva. La depuración, uso de bata, guantes, máscaras y gafas protectoras contribuyen a proteger tanto a la parturienta como al obstetra de los agentes infecciosos.

POSICIÓN ANTERIOR OCCIPITAL

■ Salida de la cabeza

En el momento de la distensión perineal, la posición del occipucio suele conocerse. En algunos casos, sin embargo, el moldeo y la formación de caput succedaneum pueden haber impedido la identificación precisa precoz. En este momento se vuelve a hacer una valoración cuidadosa según se describe en el capítulo 22 (p. 426). En la mayoría de los casos, la posición es directamente occipital anterior (OA) o se gira ligeramente de forma oblicua, pero en quizás 5% persiste el posicionamiento occipital posterior (OP).

Con cada contracción, la abertura vulvovaginal es dilatada por la cabeza del feto para formar gradualmente un ovoide y, finalmente, una casi circular (figura 27-1). Este cerco del diámetro mayor de la cabeza por el anillo vulvar se denomina *coronación*. El perineo se adelgaza y puede lacerarse espontáneamente. El ano se estira mucho, y la pared anterior del recto puede verse fácilmente a través de él.

Ya no se recomienda la episiotomía de rutina, y su uso selectivo está dirigido a agrandar la abertura vaginal para indicaciones específicas (p. 529). Con el fin de limitar la laceración vaginal espontánea, algunos realizan masaje prenatal del cuerpo perineal para aumentar su dilatación, o masaje perineal intraparto para ensanchar el introito para el paso de la cabeza. Durante el masaje con lubricante, se agarra el perineo en la línea media con ambas manos usando el pulgar y los dedos opuestos. Se realiza repetidamente estiramiento exterior y lateral para adelgazar el perineo. Pero según se observa en estudios aleatorios, esta técnica no previno significativamente la laceración perineal (Beckmann, 2013; Mei-dan, 2008; Stamp, 2001).

El uso preparto del globo de bombeo intravaginal *Epi-No* tiene un objetivo similar, pero tampoco previene el trauma perineal o la lesión del elevador (Brito, 2015; Kamisan Atan, 2016).

Cuando la cabeza dilata la vulva y el perineo lo suficiente como para abrir el introito vaginal hasta un diámetro de 5 cm o más, se puede usar una mano enguantada para sostener el perineo (figura 27-2). La otra mano se utiliza para guiar y controlar la cabeza del feto y así sacar el diámetro más pequeño de la cabeza a través del introito y evitar el parto expulsivo. La salida lenta de la cabeza



FIGURA 27-2 Salida de la cabeza. La boca aparece sobre el perineo.

puede disminuir los desgarres (Laine, 2008). En general, este proceder disminuye las tasas de lesiones del esfínter anal en comparación con el enfoque de parto “manos libres” (Bulchandani, 2015; McCandlish, 1998).

Alternativamente, si los esfuerzos de expulsión son inadecuados, o si se necesita un parto expedito, se puede emplear la *maniobra de Ritgen modificada* o un corte de episiotomía. Con la maniobra modificada, los dedos enguantados colocados debajo de una toalla ejercen presión sobre la barbilla fetal a través del perineo justo enfrente del cóccix. Al mismo tiempo, la otra mano presiona contra el occipucio (figura 27-3). Originalmente descrita en 1855, la

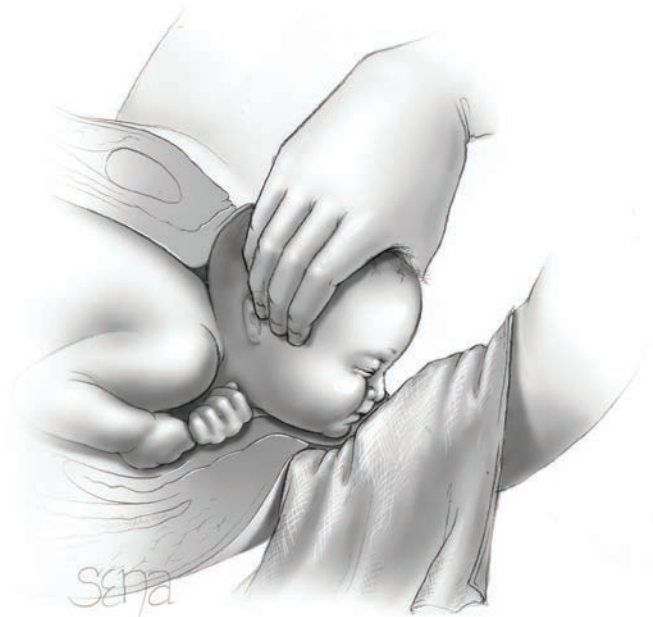


FIGURA 27-3 Maniobra de Ritgen modificada. Se aplica presión moderada hacia arriba de la barbilla fetal con la mano posterior cubierta con una toalla estéril. La otra mano aplica presión occipital.



FIGURA 27-1 Apoyo del perineo a medida que la cabeza corona.

maniobra permite la salida controlada de la cabeza fetal (Cunningham, 2008).

También favorece la extensión del cuello, por lo que la cabeza pasa por el introito y sobre el perineo con sus diámetros más pequeños. Comparando la maniobra de Ritgen con apoyo perineal simple en 1 623 mujeres, Jönsson y colegas (2008) observaron una incidencia similar de desgarres de tercer y cuarto grado, definidos más adelante (p. 528).

■ Salida de los hombros

Después de la salida de la cabeza fetal, se pasa un dedo a través del cuello del feto para determinar si está rodeado por uno o más bucles de cordón umbilical. La incidencia del cordón nual aumenta con la edad gestacional y se observa en casi 25% de los partos a término (Larson, 1997; Ogueh, 2006). Si se palpa un bucle de cordón umbilical, se desliza sobre la cabeza si está lo suficientemente suelto. Si se aplica muy fuerte, el bucle se corta entre dos abrazaderas. Aproximadamente 6% de todos los partos se complican con cuerdas nucales apretadas, pero no están asociados a un peor resultado neonatal en comparación con aquellos que carecen de un lazo del cordón (Henry, 2013).

Tras su salida, la cabeza del feto cae en posición posterior, haciendo que la cara casi entre en contacto con el ano materno. El occipital gira rápidamente hacia uno de los muslos maternos, y la cabeza asume una posición transversal. Esta rotación externa indica que el diámetro bisacromial, que es la distancia entre los hombros, ha girado hacia el diámetro anteroposterior de la pelvis.

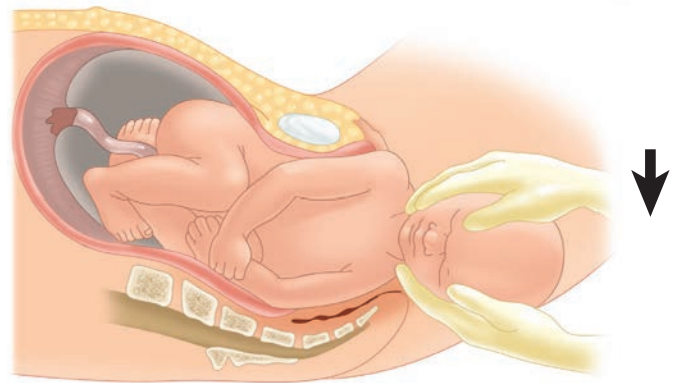
Más a menudo, los hombros aparecen en la vulva justo después de la rotación externa y salen espontáneamente. En caso de retraso, la extracción ayuda a la salida controlada. Los lados de la cabeza se sujetan con las dos manos, y se aplica tracción *suave* hacia abajo hasta que el hombro anterior aparece debajo del arco púbico (figura 27-4). A continuación, por un movimiento hacia arriba, sale el hombro posterior. Durante el parto, se trata de no ejercer una fuerza brusca o poderosa con el fin de evitar una lesión del plexo braquial fetal.

El resto del cuerpo casi siempre sigue los hombros sin dificultad. Sin embargo, en caso de retraso prolongado, se puede acelerar su salida ejerciendo tracción externa moderada en la cabeza y presión moderada sobre el fondo uterino. Se evita enganchar los dedos en las axilas, pues eso podría lesionar los nervios de las extremidades superiores y producir una parálisis transitoria o posiblemente permanente. Inmediatamente después del parto, se produce un chorro de líquido amniótico que a menudo está teñido de sangre.

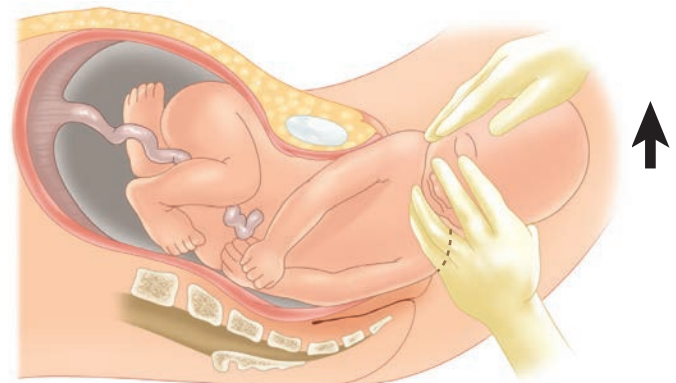
Anteriormente, la aspiración inmediata del bulbo nasofaríngeo del neonato era una práctica rutinaria para eliminar las secreciones. Se observó, sin embargo, que la succión de la nasofaringe puede ocasionar bradicardia neonatal (Gungor, 2006). Las recomendaciones actuales de reanimación neonatal de la American Heart Association evitan la succión inmediatamente después del nacimiento, incluso en presencia de meconio (capítulo 33, p. 620). Y en presencia de líquido teñido con meconio, no se recomienda la intubación rutinaria para aspiración traqueal en los neonatos vigorosos o no vigorosos. La aspiración está reservada para los neonatos que tienen obstrucción obvia de la respiración espontánea o que requieren ventilación por presión positiva (Wyckoff, 2015). Para la succión, las opciones son aspiración con jeringa de bombilla, o catéter de succión y puede incluir intubación y succión si existe obstrucción de la vía respiratoria.

■ Sujeción del cordón

El cordón umbilical se corta entre dos pinzas colocadas 6 a 8 cm del abdomen fetal, y luego se aplica una pinza al cordón umbili-



A



B

FIGURA 27-4 Salida de los hombros. **A.** Tracción suave hacia abajo para efectuar el descenso del hombro anterior. **B.** Completamiento de la salida del hombro anterior. Tracción suave hacia arriba para sacar el hombro posterior.

cal a una distancia de 2 a 3 cm de su inserción en el abdomen fetal.

Para los neonatos nacidos a término, el momento del pinzamiento del cordón umbilical sigue siendo discutible. El retraso del pinzamiento del cordón umbilical transfiere un mayor volumen de sangre al recién nacido. Un retraso de hasta 60 segundos puede aumentar las reservas totales de hierro del cuerpo, expandir el volumen de sangre, y disminuir la incidencia de anemia en el neonato (Andersson, 2011; Yao, 1974). Esta práctica puede ser particularmente valiosa en poblaciones en las que predomina la deficiencia de hierro (Kc, 2017; Organización Mundial de la Salud, 2014).

Por el contrario, una mayor concentración de hemoglobina aumenta los riesgos de hiperbilirrubinemia y hospitalización prolongada para fototerapia neonatal (McDonald, 2013). El pinzamiento retrasado también puede dificultar la reanimación neonatal oportuna y necesaria. Dicho esto, los primeros estudios piloto están evaluando el valor de la reanimación de los neonatos al lado de la cama para permitir el retraso de la sujeción (Katheria, 2017; Winter 2017). Afortunadamente, en general, el pinzamiento del cordón umbilical retrasado en comparación con el pinzamiento pre-

coz no empeora las puntuaciones de Apgar, el pH del cordón umbilical, ni las molestias de las vías respiratorias ocasionadas por policitemia. Respecto a los resultados maternos, las tasas de hemorragia posparto son similares en los grupos con pinzamiento precoz y tardío (Andersson, 2013).

No se dispone de muchos datos sobre el “ordeño” del cordón, en el que el operador empuja la sangre a través del cordón hacia el recién nacido. Esta maniobra parece ser segura y puede ser ventajosa en caso de que se indique clínicamente la sujeción rápida del cordón (Upadhyay, 2013).

Para el neonato prematuro, el pinzamiento tardío del cordón tiene varios beneficios, incluyendo mayor volumen de glóbulos rojos, menor necesidad de transfusión de sangre, y tasas de hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante más bajas (Backes, 2014; Rabe, 2012). Para los neonatos que requieren reanimación acelerada, el ordeño del cordón puede ser beneficioso para transferir rápidamente el volumen (Al-Wassia, 2015; Katheria, 2015; Patel, 2014). Aun así, debido a los cambios rápidos en el volumen sanguíneo, la American Heart Association recomienda no emplear el ordeño del cordón de forma rutinaria en los neonatos nacidos con <29 semanas de gestación (Wyckoff, 2015).

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) manifiesta que existen evidencias suficientes para respaldar el retraso del pinzamiento del cordón umbilical en los neonatos a término y prematuros por lo menos 30 a 60 segundos después del nacimiento. Esta opinión también está avalada por la Academia Americana de Pediatría (2017a). Las pautas de la American Heart Association aconsejan que la práctica puede ser beneficiosa para los neonatos a término o prematuros que no necesitan reanimación inmediata al nacer (Wyckoff, 2015).

■ Posición transversal occipital

En ausencia de una anomalía o asinclitismo en la arquitectura pélvica, la posición transversal occipital (OT) suele ser transitoria. Así, a menos que las contracciones sean hipotónicas, la cabeza generalmente gira de forma espontánea a una posición OA. Si la rotación se detiene debido a la poca fuerza de expulsión, el parto vaginal por lo general puede lograrse fácilmente de varias maneras. La forma más fácil es la rotación manual del occipital ya sea a una posición OA anterior o menos comúnmente a una posición posterior del occipucio. Si cualquiera de las dos resulta exitosa, Le Ray y colaboradores (2007) reportan una tasa de parto por cesárea del 4% en comparación con una tasa de 60% en las mujeres en quienes la rotación manual no tuvo éxito. Algunos recomiendan rotación con fórceps de Kielland para la posición de OT persistente, como se describe en el capítulo 29 (p. 561). Se utilizan estas pinzas para rotar el occipital a la posición anterior, y el parto es realizado con los mismos fórceps o por sustitución con fórceps Simpson, Tucker-McLane, o similares.

En algunos casos, la forma pélvica conduce a una posición de OT persistente que no se supera fácilmente. Por ejemplo, la pelvis platipeloide se aplana anteroposteriormente y la pelvis androide tiene forma de corazón. En ambos casos, puede que el espacio no sea adecuado para una rotación occipital hacia una posición anterior o posterior (figura 2-17, p. 31). Debido a estas preocupaciones, se evita la fuerza indebida cuando se intenta un parto con fórceps.

POSICIÓN OCCIPITAL POSTERIOR PERSISTENTE

Aproximadamente del 2 al 10% de los fetos únicos cefálicos a término nacen en posición occipital posterior (OP) (Cheng, 2010). Mu-

chos fetos que nacen en OP son OA al inicio del trabajo de parto y reflejan mala rotación durante el parto. Los riesgos de predisposición incluyen analgesia epidural, nuliparidad, mayor peso fetal y parto previo con posicionamiento OP (Cheng, 2006a; Gardberg, 2004; Lieberman, 2005). Respecto a la forma pélvica, una pelvis antropoide y un ángulo subpúbico estrecho pueden predisponer (Barth, 2015; Ghi, 2016).

■ Morbilidad

Las mujeres con una posición OP persistente tienen mayores tasas asociadas de parto prolongado en la segunda etapa, parto por cesárea y parto vaginal quirúrgico. Para las mujeres que dan a luz por vía vaginal, se incrementan las tasas de pérdida de sangre y de laceraciones de tercer y cuarto grado (Senécal, 2005).

Los neonatos que nacen en posición OP tienen mayores complicaciones que los que nacen en posición OA. Cheng y colaboradores (2006b) compararon los resultados de 2 591 mujeres con parto en posición de OP persistente con los de 28 801 mujeres cuyos neonatos nacieron en posición OA. Virtualmente, todas las posibles complicaciones del parto se manifestaron con más frecuencia en la posición OP persistente. Sólo 46% de estas mujeres dio a luz espontáneamente, y el resto representó 9% de partos por cesárea. Estos investigadores también observaron que la posición OP en el parto estaba asociada con más resultados neonatales adversos a corto plazo, incluyendo acidemia en el cordón umbilical, traumatismo de nacimiento, puntajes de Apgar <7 e ingreso en sala de terapia intensiva. Resultados similares fueron reportados por Ponkey (2003) y Fitzpatrick (2001) y colaboradores.

Se han investigado métodos para prevenir la posición OP persistente y su morbilidad acompañante. Primero, el examen digital para la identificación de la posición de la cabeza fetal puede ser inexacta, y la ecografía transabdominal se puede utilizar para aumentar la precisión (Dupuis, 2005; Zahalka, 2005). Se coloca el transductor transversalmente justo cerca del monte de Venus materno. En la ecografía, las órbitas fetales y el puente nasal se encuentran ventralmente, mientras que el occipital se encuentra en el sacro inferior. Tal información puede proporcionar una explicación para el trabajo de parto prolongado de segunda etapa o puede identificar candidatos adecuados para la rotación. De las demás posibles intervenciones, la variación de la posición materna ya sea antes o durante el parto no parece disminuir las tasas de posición OP persistente (Desbriere, 2013; Kariminia, 2004; Le Ray, 2016).

■ Parto

El feto en una posición OP puede nacer espontáneamente o mediante parto vaginal operatorio. En primer lugar, si la salida de la pelvis ósea es espaciosa y el perineo está algo relajado por partos previos, a menudo se produce un parto rápido espontáneo de posición OP. Por el contrario, si el perineo es resistente al estiramiento, el trabajo de parto de segunda etapa puede prolongarse significativamente. Durante cada esfuerzo de expulsión, la cabeza se impulsa contra el perineo a mayor grado que cuando la cabeza se encuentra en posición OA. Esto conduce a mayores tasas de laceraciones de tercer y cuarto grado (Groutz, 2011; Melamed, 2013).

En algunos casos, el parto vaginal espontáneo desde una posición OP no parece factible o se necesita un parto expedito. Aquí, puede ser preferible una rotación manual con parto espontáneo desde una posición OA. Esta técnica se describe detalladamente en el capítulo 29 (p. 560). Las tasas de rotación exitosas van desde 47 a 90%. Y, como es de esperarse, la rotación hasta la posición

OA y el parto vaginal van seguidos de menores tasas de parto por cesárea, laceración vaginal y pérdida de sangre materna (Le Ray, 2005; Sen, 2013; Shaffer, 2006, 2011).

Como desventaja, la rotación manual está vinculada a mayores tasas de laceración cervical. Por tanto, la inspección cuidadosa del cuello uterino después de la rotación es obligatoria.

Para el parto exigente en posición OP persistente, se pueden aplicar fórceps o dispositivos de vacío, lo cual se realiza a menudo conjuntamente con episiotomía. Además, si la cabeza está comprometida, el cuello uterino totalmente dilatado, y la pelvis es adecuada, la rotación con pinzas puede ser intentada por aquellos que posean habilidades. Estas técnicas operatorias vaginales se describen en el capítulo 29 (p. 561).

Con poca frecuencia, la protrusión del cuero cabelludo fetal a través del introito es consecuencia del marcado alargamiento de la cabeza fetal producido por la moldura en combinación con la formación de un gran caput succedaneum. En algunos casos, es posible que la cabeza ni siquiera esté comprometida, es decir, el diámetro biparietal puede no haber pasado por la entrada pélvica. En estos casos, el parto es característicamente largo y el descenso de la cabeza lento. La palpación cuidadosa por encima de la sínfisis puede revelar que la cabeza fetal está situada por encima de la entrada de la pelvis. Resulta apropiada la realización de cesárea rápidamente.

En el Parkland Hospital, se prefiere el parto espontáneo o rotación manual para el manejo de la posición OP persistente. Cuando se hace necesario, se emplea la rotación manual a la posición OA seguido de parto con fórceps o el parto con fórceps desde la posición OP. Si ninguno de los dos puede completarse con facilidad y seguridad, se realiza el parto por cesárea.

DISTOCIA DE HOMBROS

Tras la aparición completa de la cabeza fetal durante el parto vaginal, es posible que el resto del cuerpo no le siga de inmediato. El hombro fetal anterior puede quedar encajado detrás de la sínfisis y no salen utilizando el empuje materno y la tracción hacia abajo que normalmente se ejercen. Como el cordón umbilical está comprimido dentro del canal de parto, esta distocia constituye una emergencia.

Pueden realizarse varias maniobras, además de la tracción hacia abajo en la cabeza y el cuello del feto, para liberar el hombro. Esto requiere un enfoque de equipo, en el que la comunicación efectiva y el liderazgo resultan vitales.

No existe consenso sobre una definición específica de la distocia de hombros. Algunos centran la atención en si las maniobras para liberar los hombros son necesarias, mientras que otros usan el intervalo de tiempo de parto de cabeza a cuerpo como definitoria (Beall, 1998). Spong y colaboradores (1995) informaron que el tiempo medio del parto de cabeza a cuerpo en nacimientos normales era de 24 segundos en comparación con 79 segundos en aquellos con distocia de hombros. Estos investigadores propusieron que se utilizara un tiempo de parto de cabeza a cuerpo >60 segundos para definir la distocia de hombros. Actualmente, sin embargo, el diagnóstico sigue dependiendo de la percepción clínica de que la tracción normal hacia abajo necesaria para liberar el hombro fetal es ineficaz.

Debido a estas definiciones divergentes, la incidencia de la distocia de hombros varía. Una revisión reciente cita una utilidad clínica promedio del 1% de todos los partos (Ouzounian, 2016). La incidencia ha aumentado en las últimas décadas, probablemente debido al aumento de peso del feto al nacer (MacKenzie, 2007; Øverland, 2014). Una mayor identificación y documentación también puede producir un aumento de la incidencia (Kim, 2016).

Consecuencias maternas y neonatales

En general, la distocia de hombros es más riesgosa para el feto que para la madre. Los principales riesgos maternos incluyen los desgarramientos perineales graves y hemorragia posparto, generalmente por atonía uterina, pero también por laceraciones (Gauthaman, 2016; Rahman, 2009). Por el contrario, la lesión neuromusculoesquelética neonatal significativa y la asfixia constituyen una preocupación. Estas lesiones específicas se describen en el capítulo 33 (p. 630). En una revisión de 1 177 casos de distocia de hombros, la lesión del plexo braquial se diagnosticó en 11% y la fractura clavicular o humeral en 2% (Chauhan, 2014). MacKenzie y asociados (2007) revisaron 514 casos, y reportaron que 7% de los neonatos mostró evidencia de acidosis en el parto, y 1.5% requirió reanimación cardiaca o desarrolló encefalopatía isquémica hipóxica (HIE). En otra reseña de 200 casos, las tasas de acidosis fetal grave y HIE eran de 0.5% en cada una de ellas cuando el parto se completaba en 5 minutos. Estas tasas aumentaron a 6 y 24%, respectivamente, con retrasos en el parto ≥ 5 minutos (Leung, 2011a).

Predicción y prevención

Los riesgos de distocia de hombros aumentan en presencia de macrosomía fetal, obesidad materna, segunda etapa de parto prolongada, y un evento anterior (Mehta, 2004; Overland, 2009; Schummers, 2015). Aunque estos factores se asocian claramente con esta complicación, no ha sido posible establecer una identificación de instancias individuales antes del hecho. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) hizo una revisión de los estudios y llegó a la siguiente conclusión:

1. La mayoría de los casos de distocia de hombros no se puede predecir y evitar con precisión.
2. La inducción electiva del parto o la cesárea electiva para todas las mujeres sospechosas de tener un feto macrosómico no son apropiadas.
3. La cesárea planificada puede ser considerada para las mujeres diabéticas con un feto cuyo peso se estima en $>4\,500$ g.

Peso al nacer

Hay correspondencia entre el aumento de la incidencia de distocia de hombros y el aumento del peso al nacer (Acker, 1985; Øverland, 2012; Stotland, 2004). Las características maternas comúnmente citadas asociadas con un mayor peso fetal al nacer son la obesidad, embarazo después del parto, multiparidad y diabetes (Jolly, 2003; Koyanagi, 2013). La combinación de macrosomía fetal y diabetes mellitus materna aumenta la frecuencia de la distocia de hombros (Langer, 1991; Nesbitt, 1998). Esta predisposición puede derivarse del hecho de que los fetos de mujeres diabéticas tienen circunferencias de hombro y extremidades más grandes, y mayores diferencias de tamaño de hombro a cabeza y entre el pecho y la cabeza en relación con los fetos de peso comparable de madres no diabéticas (McFarland, 1998; Modanlou, 1982). Dicho esto, la traducción de estas medidas específicas en umbrales clínicos ecográficos autónomos ha mostrado una sensibilidad predictiva deficiente (Burkhardt, 2014).

Preventivamente, la inducción precoz del parto ha dado lugar a resultados conflictivos. En un estudio, aproximadamente 800 mujeres con sospecha de fetos macrosómicos fueron asignadas al azar a la inducción precoz entre 37 y 39 semanas o a cuidado de expectante (Boulvain, 2015). Las tasas de distocia se redujeron en dos tercios en el grupo de intervención, y en ninguno de los grupos se observó lesión del plexo braquial. A pesar de que no se

realizaron mediciones, esta práctica se equilibra con la morbilidad del parto precoz. Por otra parte, también debe considerarse la pobre precisión de la predicción del peso fetal anteparto (Hoopmann, 2010; Malin, 2016; Noumi, 2005). Por el contrario, un estudio aleatorio anterior de 284 mujeres evidenció que las tasas de distocia de hombros no se redujeron con la inducción precoz a las 38 semanas (Gonen, 1997).

Como se analizó anteriormente, la cesárea puede ser considerada para prevenir la distocia de hombros. Dicho esto, Rouse y Owen (1999) concluyeron que una política profiláctica de parto por cesárea para los fetos macrosómicos requeriría más de mil partos por cesáreas con morbilidad concomitante para evitar una sola lesión permanente del plexo braquial.

Distocia de hombro anterior

El riesgo de distocia de hombro recurrente varía de 1 a 13% (Bingham, 2010; Moore, 2008; Ouzounian, 2013). Para muchas mujeres con distocia de hombro previa, puede ser razonable la realización de un ensayo de parto. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) recomienda que se haga una valoración del peso fetal estimado, edad gestacional, intolerancia materna a la glucosa y gravedad de lesiones neonatales previas, y que los riesgos y beneficios de la cesárea sean analizados con cualquier mujer con un historial de distocia de hombros, después de lo cual cualquier modo de parto puede ser apropiado.

■ Tratamiento

Debido a que la distocia de hombros no se puede predecir con precisión, los clínicos deben conocer bien los principios de su tratamiento. Debido a la compresión del cordón con esta distocia, uno de los objetivos es reducir el tiempo de parto de la cabeza al cuerpo, el cual se equilibra con el segundo objetivo, que es evitar lesiones al feto y a la madre por manipulaciones agresivas. En consecuencia, se recomienda un intento inicial de tracción suave, asistido por los esfuerzos de expulsión materna. La analgesia adecuada es, sin duda, ideal. Algunos médicos abogan por realizar una episiotomía grande para proporcionar espacio para las manipulaciones. La episiotomía en sí no reduce las tasas de lesiones del plexo braquial, pero eleva las tasas de laceración de tercer y cuarto grado (Gurewitsch, 2004; París, 2011; Sagi-Dain, 2015). Puede elegirse la episiotomía para completar las maniobras necesarias.

Después de una tracción suave, se pueden utilizar varias técnicas para liberar el hombro anterior de su posición impactada detrás de la sínfisis. Una discusión más detallada de estos y del tema se presenta en la tercera edición de *Obstetricia operativa de Cunningham y Gilstrap* (Cunningham, 2017). De estos, la presión suprapúbica moderada puede ser aplicada por un asistente, mientras que la tracción hacia abajo se aplica a la cabeza del feto. La presión se aplica con el talón de la mano al hombro anterior encajado arriba y detrás de la sínfisis. Así pues, el hombro anterior se deprime o se gira, o ambos, para que los hombros ocupen el plano oblicuo de la pelvis, donde puede liberarse el hombro anterior.

A menudo, cuando se requieren pasos adicionales, se selecciona a continuación la *maniobra de McRoberts*. Esta maniobra consiste en quitar las piernas de los estribos y flexionarlas bruscamente hacia el abdomen. A menudo se aplica simultáneamente presión suprapúbica (figura 27-5). Gherman y asociados (2000) analizaron la maniobra de McRoberts utilizando pelvimetría de rayos X, y observaron que el procedimiento causaba enderezamiento del sacro en relación con las vértebras lumbares, rotación de la sínfisis del pubis hacia la cabeza materna, y una disminución del ángulo de inclinación pélvica. Aunque esto no aumenta las dimensiones pélvicas, la rotación cefálica tiende a liberar el hombro anterior impactado. Gonik y colaboradores (1989) probaron la posición de McRoberts objetivamente con modelos de laboratorio y encontraron que la maniobra reducía las fuerzas necesarias para liberar el hombro fetal. Si no tiene éxito, la mayoría pasa a liberar el hombro posterior o a rotar el diámetro bisacromial hacia uno de los diámetros oblicuos de la pelvis materna.

Con la *liberación del hombro posterior*, el obstetra cuidadosamente barre el brazo posterior del feto a través de su pecho, seguido de la liberación del brazo (figura 27-6). Si es posible, los dedos del operador se alinean de forma paralela al eje largo del húmero fetal para disminuir los riesgos de fracturas óseas. Luego se gira la cintura escapular hacia uno de los diámetros oblicuos de la pelvis, con la consiguiente liberación del hombro anterior.



FIGURA 27-5 Maniobra de McRoberts. La maniobra consiste en quitar las piernas de los estribos y flexionar bruscamente los muslos hacia el abdomen. El asistente también proporciona presión suprapúbica simultáneamente (flecha).

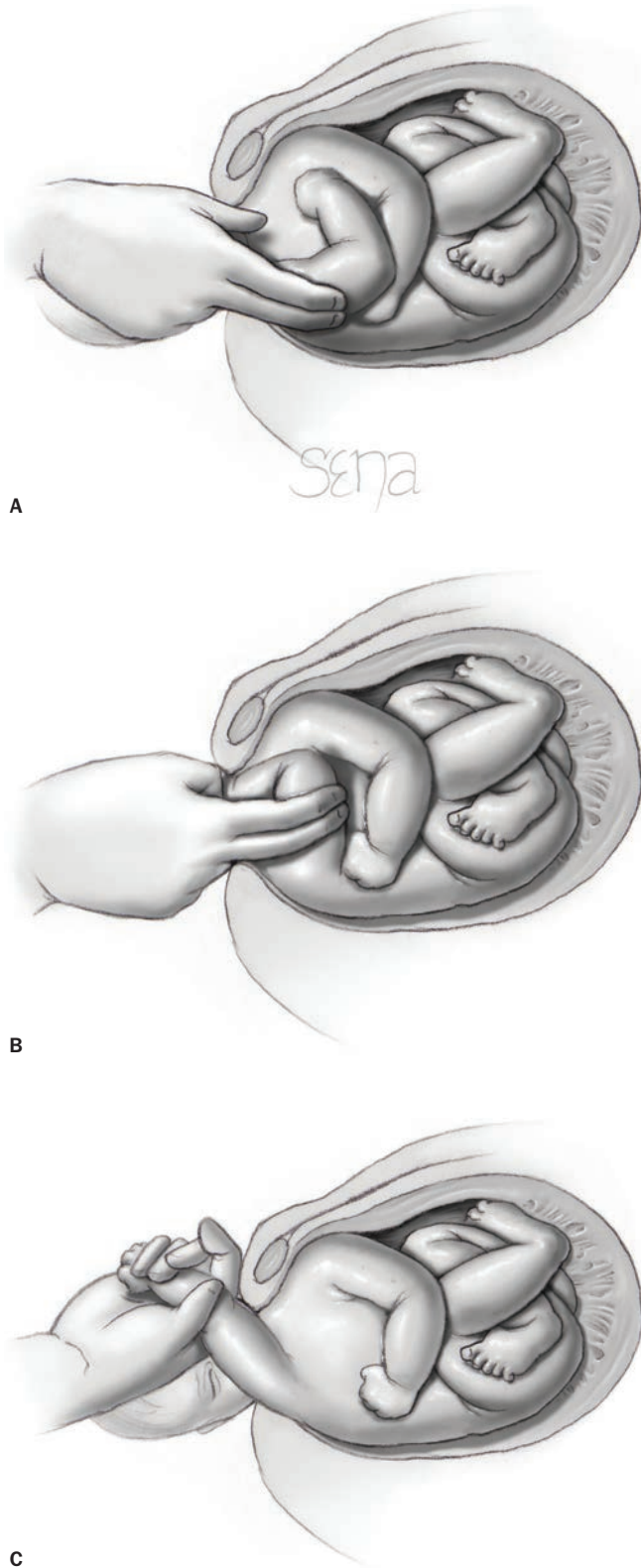


FIGURA 27-6 Liberación del hombro posterior para aliviar la distocia de hombro. **A.** La mano del operador se introduce en la vagina a lo largo del húmero posterior fetal. **B.** El brazo es entablillado y barrido a través del pecho, manteniendo el brazo flexionado por el codo. **C.** La mano fetal se agarra y el brazo se extiende a lo largo del lado de la cara. El brazo posterior se libera de la vagina.

De las maniobras de rotación, Woods (1943) informó que girando progresivamente el hombro posterior 180 grados en forma de sacacorchos, se podía liberar el hombro anterior impactado. Esto se conoce frecuentemente como la *maniobra de sacacorchos de Woods* (figura 27-7). Rubin (1964) recomendó dos maniobras. Primero, los hombros del feto se mueven de lado a lado aplicando fuerza al abdomen materno. Si esto no tiene éxito, la mano pélvica alcanza el hombro fetal más accesible, que es empujado entonces hacia la superficie anterior del tórax. La mayoría de las veces esta maniobra abduce ambos hombros, lo que a su vez produce un diámetro bisacromial menor. Esto permite el desplazamiento del hombro anterior por detrás de la sínfisis (figura 27-8).

Si no tuvieran éxito inicialmente, pueden repetirse y por último se pueden elegir otros métodos. Con una maniobra de Gaskin, la parturienta se da la vuelta hacia sus rodillas y manos. Aquí, la tracción hacia abajo contra la cabeza y el cuello intenta liberar el hombro posterior (Bruner, 1998). Los desafíos con ésta incluyen inmovilidad por la analgesia regional, y tiempo perdido en el re-posicionamiento del paciente.

En algunos, el brazo posterior es inaccesible para la liberación. Cluver y Hofmeyr (2009) describieron la *tracción posterior de la eslinga de la axila* para liberar el brazo posterior. Con este método alternativo, un catéter de succión se enrosca debajo de la axila y ambos extremos se unen por encima del hombro. La tracción hacia arriba y hacia afuera en el bucle del catéter libera el hombro. En una pequeña serie de 19 casos, esta maniobra resultó exitosa en 18 casos. Sin embargo, la lesión neonatal incluyó tres casos de fractura humeral y uno permanente y cuatro transitorios de parálisis de Erb (Cluver, 2015).

Puede intentarse la *fractura deliberada de la clavícula anterior* con el pulgar para presionarlo hacia y contra la ramificación púbica con el fin de liberar la impactación del hombro. En la práctica, sin embargo, la fractura deliberada de la clavícula de un neonato grande es difícil. Si resulta exitosa, la fractura se cura rápidamente y suele ser trivial en comparación con la lesión del nervio braquial, asfixia o muerte.



FIGURA 27-7 Maniobra de Woods. La mano se coloca detrás del hombro posterior del feto. El hombro se gira en forma de sacacorchos para que el hombro anterior impactado se libere.

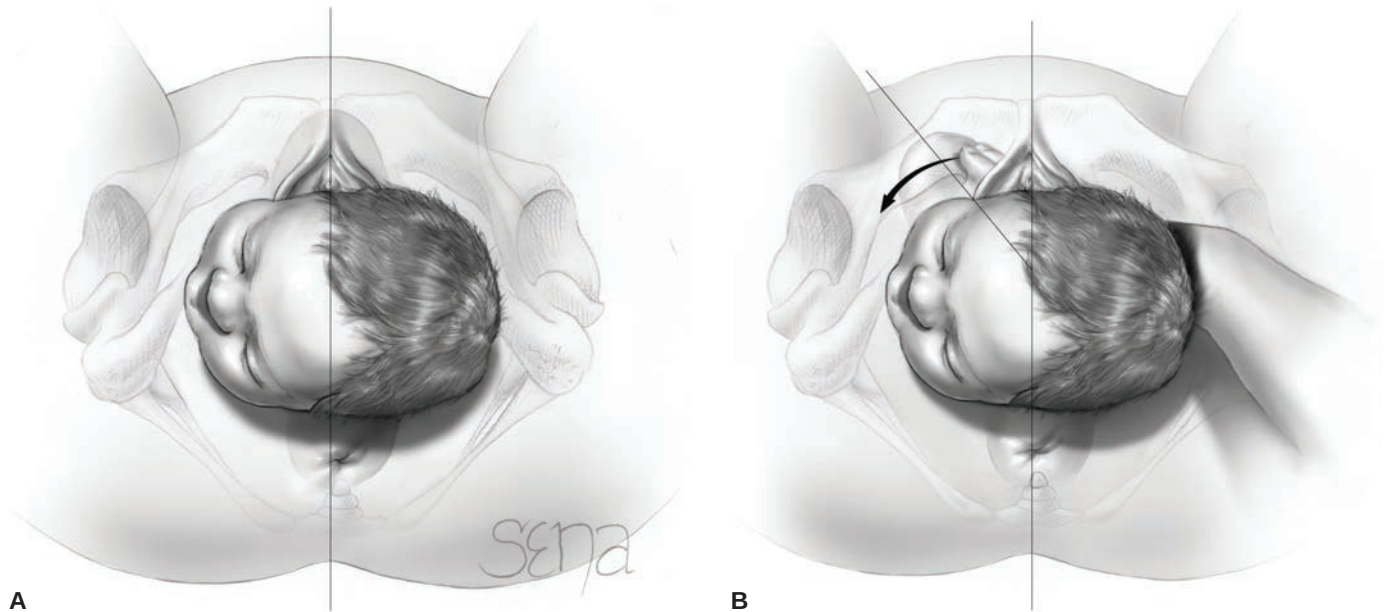


FIGURA 27-8 La segunda maniobra de Rubin. **A.** El diámetro bisacromial está alineado verticalmente. **B.** El hombro fetal más fácilmente accesible (aquí se muestra la parte anterior) se empuja hacia la pared torácica anterior del feto (*flecha*). Más a menudo, esto resulta en el secuestro de ambos hombros, lo que reduce el diámetro bisacromial y libera el hombro anterior impactado.

La *maniobra de Zavanelli* implica el reemplazo de la cabeza del feto en la pelvis seguido de parto por cesárea (Sandberg, 1985). Se administra terbutalina, 0.25 mg por vía subcutánea, para producir relajación uterina. La primera parte de la maniobra consiste en devolver la cabeza a una posición OA u OP. El operador flexiona la cabeza y la empuja lentamente hacia la vagina, y a continuación se realiza el parto por cesárea. Sandberg (1999) revisó 103 casos reportados. La maniobra tuvo éxito en 91% de los casos cefálicos y en todos los casos de atrapamientos de cabeza. A pesar del reemplazo exitoso, las lesiones fetales fueron comunes pero pudieron haber sido el resultado de las múltiples manipulaciones utilizadas previo a la maniobra de Zavanelli (Sandberg, 2007).

La *sinfisiotomía*, en la que interviene el cartílago sínfisario y gran parte de su apoyo ligamentoso se corta para ensanchar la sínfisis púbica, se describe en el capítulo 28 (p. 548). Se ha utilizado con éxito para la distocia de hombros (Goodwin, 1997; Hartfield, 1986). La morbilidad materna puede ser significativa debido a las lesiones del tracto urinario. La *cleidotomía* consiste en cortar la clavícula con tijeras u otros instrumentos afilados y generalmente se hace en un feto muerto (Schramm, 1983).

Simulacro de distocia de hombro

Hernández y Wendel (1990) sugieren el uso del simulacro de distocia de hombros para organizar mejor el manejo de las emergencias:

1. Pida ayuda, movilice asistentes y anestesia y personal pediátrico. Inicialmente, se realiza un intento de tracción suave. Drene la vejiga si está distendida.
2. Se puede desear una episiotomía generosa en este momento para permitir mayor espacio posterior.
3. La mayoría de los profesionales utiliza inicialmente la presión suprapúbica porque tiene la ventaja de la simplicidad. Sólo se necesita un asistente para proporcionar presión suprapúbica,

mientras se aplica tracción normal hacia abajo a la cabeza del feto.

4. La maniobra de McRoberts requiere dos asistentes. Cada asistente sostiene una pierna y flexiona bruscamente el muslo materno hacia el abdomen.

Estas maniobras resolverán la mayoría de los casos de distocia de hombros.

Si los pasos mencionados anteriormente fallan, entonces se pueden intentar los siguientes pasos, repitiendo cualquiera de las maniobras:

5. Se intenta la liberación del brazo posterior. Sin embargo, con un brazo completamente extendido esto suele ser difícil de lograr.
6. Se aplica la maniobra de tornillo de Woods.
7. Se intenta la maniobra de Rubin.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) ha concluido que ninguna maniobra es superior a la otra al liberar un hombro impactado o reducir la posibilidad de lesión. Sin embargo, la realización de la maniobra de McRoberts se considera un enfoque inicial razonable. En una revisión de más de 2 000 casos, Hoffman y sus colegas (2011) señalaron una tasa de éxito del 84% con la liberación posterior del hombro, y tasas comparables de lesión neonatal en comparación con otros métodos estándar. Esto contrasta con una revisión de 205 casos, en la cual la liberación del hombro posterior produjo tasas de lesiones neonatales superiores a los métodos de rotación (Leung, 2011b). Spain y asociados (2015) observaron que la duración más que una maniobra específica aumentaba la ocurrencia de lesión neonatal.

Es importante destacar que el paso de una maniobra a la siguiente debe ser organizado y metódico. Como se ha señalado, la urgencia por aliviar la distocia se debe sopesar con las fuerzas de tracción y manipulaciones potencialmente perjudiciales. Lerner y colaboradores (2011), en su valoración de 127 casos de distocia de

hombros, reportaron que todos los neonatos sin secuelas de distocia de hombro nacieron a los 4 minutos. Por el contrario, los neonatos más deprimidos (57%) tuvieron intervalos de parto de cabeza a cuerpo de >4 minutos. El porcentaje de neonatos deprimidos aumentó bruscamente después de 3 minutos.

Los protocolos y adiestramiento para tratar con la distocia de hombros utilizando la educación y simulacros basados en la simulación cuentan con el apoyo basado en la evidencia. Estas herramientas mejoran el rendimiento y la retención de los pasos de la simulación (Buerkle, 2012; Crofts, 2008; Grobman, 2011). Su uso se ha traducido en la mejoría del resultado neonatal en algunas investigaciones, pero no en todas (Crofts, 2016; Fransen, 2017; Kim, 2016; Walsh, 2011). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2012) también ha creado una lista de verificación de seguridad del paciente para guiar el proceso de documentación en el caso de la distocia de hombros.

POBLACIONES ESPECIALES

■ Nacimiento en casa

En 2014, 0.7% de los partos en los Estados Unidos fueron partos en casa planeados y el 0.2% no fueron planeados (MacDorman, 2016). De los nacimientos *no planificados* en un periodo de 15 años en Noruega, 69 de 6 027 o 1.1% resultó en muerte fetal o neonatal. Esta alta tasa fue atribuida a infección, prematuridad, y desprendimiento de la placenta (Gunnarsson, 2017). La multiparidad y la distancia hasta el hospital fueron riesgos atribuidos (Gunnarsson, 2014). En Estados Unidos, la juventud, la falta de atención prenatal, raza minoritaria, y menor nivel educacional fueron riesgos asociados al parto en casa no planificado (Declercq, 2010).

Por el contrario, la demografía de las mujeres que eligen el nacimiento en casa *planificado* en Estados Unidos favorece a las de raza blanca, no fumadoras, que reciben pago por cuenta propia, que tienen educación universitaria y que son múltiples (MacDorman, 2016). Como beneficios percibidos, el parto planificado en casa para aquellas mujeres con embarazos de bajo riesgo resulta en menos intervenciones médicas, incluyendo aumento del trabajo de parto, episiotomía, parto vaginal quirúrgico y parto por cesárea (Bolten, 2016; Cheyney, 2014). Respecto a la seguridad del parto planificado en el hogar, no se dispone de datos de los ensayos aleatorios, y los estudios observacionales en gran escala se derivan de sistemas de atención heterogéneos, cuyos resultados pueden no ser generalizables. Por ejemplo, en varios países desarrollados, un gran número de mujeres bien estudiadas tienen el parto en casa atendidas por parteras con buen entrenamiento y en un entorno estrechamente integrado al sistema sanitario local (Birthplace in England Collaborative Group, 2011; de Jonge, 2015; Hutton, 2016). El nivel de dicha coordinación en Estados Unidos es menos uniforme.

En general, los riesgos de nacimientos en el hogar en Estados Unidos son pequeños, pero mayores que los del parto en el hospital. Los partos en el hogar asistidos por comadrona conllevan un riesgo de mortalidad neonatal de 1.3 por cada mil nacimientos. Ésta es una tasa casi cuatro veces mayor en comparación con los partos en el hospital asistidos por la partera. Las causas subyacentes más comunes de muerte son las atribuidas a eventos del trabajo de parto y al parto, anomalías congénitas, y a la infección. En relación con las lesiones neonatales, las tasas de convulsiones neonatales y disfunción neurológica grave se elevan de manera similar en los grupos con nacimientos en el hogar (Grünebaum, 2013, 2014, 2017; Snowden, 2015; Wasden, 2016). Y lo que es muy importante, el parto en casa conlleva riesgos sustanciales para las

mujeres con cesárea previa, con presentación de nalgas, y con gestación multifetal (Cheyney, 2014; Cox, 2015). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b) considera que estas son contraindicaciones absolutas. Además, el Colegio considera que los hospitales y centros de maternidad acreditados son el lugar más seguro para el parto, pero reconoce la autonomía de la paciente bien aconsejada.

■ Nacimiento en agua

Como una opción para aliviar el dolor, algunas mujeres eligen pasar parte de la primera etapa del trabajo de parto en una bañera grande llena de agua. Con esta práctica, un estudio realizado por Cochrane encontró tasas más bajas de uso de anestesia y que no hay efectos adversos neonatales o maternos mayores en comparación con el parto tradicional (Cluett, 2009).

No obstante, para el parto, el nacimiento en agua acarrea mayor preocupación por los daños neonatales y sin beneficios comprobados. Estudios casuísticos describen que la aspiración conduce a ahogamiento en agua dulce (Pinnete, 2004). El riesgo de avulsión del cordón umbilical durante el parto en agua se aproxima a tres por mil nacimientos, y se produce primordialmente por sacar al recién nacido del agua de forma abrupta (Schafer, 2014). Por último, los informes casuísticos también enumeran las infecciones graves, que enfatizan la necesidad de protocolos de saneamiento rigurosos. Dicho esto, en la mayoría de los estudios en gran escala que comparan los partos en la tierra y el agua, las tasas de infección materna o neonatal no aumentan (Bovbjerg, 2016; Burns, 2012; Thoeni, 2005). En resumen, varios estudios comentan sobre las deficiencias del estudio y las complicaciones aisladas, pero no identifican evidencia definitiva de mayores tasas generales de daños neonatales por nacimiento en agua en poblaciones de bajo riesgo (Davies, 2015; Taylor, 2016). Sin embargo, dada la escasez de datos robustos y el potencial de complicaciones graves, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a) recomienda actualmente que “el nacimiento se produzca en tierra, no en el agua”.

■ Mutilación genital femenina

Esta práctica se refiere a la modificación vulvar y perineal médicamente innecesaria. En Estados Unidos, es un delito federal realizar una cirugía genital innecesaria en una niña menor de 18 años. Dicho esto, se practican formas de mutilación genital femenina en países de África, Oriente Medio y Asia. Hasta 200 millones de mujeres en todo el mundo han sufrido uno de estos procedimientos, y aproximadamente 513 000 niñas en Estados Unidos estuvieron en riesgo de ser sometidas a esta práctica en 2012 (Goldberg, 2016; UNICEF, 2016). La sensibilidad cultural es imperativa, porque muchas mujeres pueden sentirse ofendidas por la sugerencia de que han sido agredidas o mutiladas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014).

La Organización Mundial de la Salud (2008) clasifica las mutilaciones genitales en cuatro tipos (**cuadro 27-1**). Las complicaciones a largo plazo de la cirugía y sus cicatrices asociadas incluyen la infertilidad, dolor genital, disminución de la calidad de vida sexual y propensión a infección urogenital (Almroth, 2005; Andersson, 2012; Nour, 2015). En general, las mujeres con síntomas significativos después de los procedimientos de tipo III son candidatas a la cirugía correctiva. Específicamente, la división del tejido cicatricial de la línea media para reabrir la vulva se denomina *desinfibulación*.

La mutilación genital femenina se ha asociado con algunas complicaciones maternas y neonatales adversas. La Organización Mundial de la Salud (2006, 2008) estimó que estos procedimientos aumentaron las tasas de morbilidad perinatal de 10 a 20 por mil

CUADRO 27-1 Clasificación de la mutilación genital femenina según la Organización Mundial de la Salud

Tipo I	Eliminación parcial o total del clítoris y/o prepucio.
Tipo II	Eliminación parcial o total del clítoris y de los labios menores, con o sin escisión de los labios mayores.
Tipo III	Escisión parcial o total de labios menores y/o mayores, seguida de fusión de la herida, denominada infibulación, para cubrir y estrechar la vagina. Con o sin clitoridectomía.
Tipo IV	Pinchazo, perforación, incisión, raspado, cauterización u otra lesión en los genitales femeninos.

Adaptado de la Organización Mundial de la Salud, 2008.

nacimientos. También se observan pequeños aumentos de los riesgos de parto prolongado, cesárea y hemorragia posparto (Berg, 2014; Chibber, 2011; Wuest, 2009). Cabe destacar que las consecuencias psiquiátricas pueden ser profundas.

Para prevenir las complicaciones obstétricas, se puede realizar la desinfibulación anteparto o intraparto (figura 27-9) (Esu, 2017). En mujeres no sometidas a desinfibulación, las tasas de desgarre del esfínter anal con el parto vaginal pueden aumentar (Berggren, 2013; Rodríguez, 2016). En conformidad con nuestras experiencias, en muchos casos la desinfibulación intraparto permite un parto vaginal exitoso sin complicaciones mayores.

■ Cirugía reconstructiva pélvica previa

Estas cirugías en general se realizan a mujeres en edad reproductiva, y por tanto, el embarazo después de estos procedimientos es frecuente. Por supuesto, hay preocupaciones por la recurrencia de los síntomas después del parto vaginal, y los datos de alta calidad para ayudar a la toma de decisiones basadas en evidencia son limitados. Para las mujeres con cirugía previa por estrés de incontinencia urinaria, la cesárea electiva aporta protección ligeramente mayor contra la incontinencia posparto (Pollard, 2012; Pradhan, 2013). Dicho de otra manera, la mayoría de las mujeres con cirugía correctiva previa por incontinencia pueden tener parto vaginal sin recurrencia de síntomas. Además, la cesárea no siempre brinda protección. Obviamente, la recurrencia de síntomas y la necesidad de cirugía vaginal adicional deben ser sopesadas con el riesgo quirúrgico de la cesárea (Groenen, 2008). Sólo se dispone de escasa información en relación con los resultados en mujeres que han sido sometidas a cirugías previas por incontinencia anal o pélvica o prolapso de órganos. Tales casos requieren individualización.

■ Fetos anómalos

En raras ocasiones, el parto puede ser obstruido por hidrocefalia extrema, anomalía del tallo del cuerpo, o por agrandamiento abdominal fetal masivo producto de una vejiga muy distendida, ascitis u organomegalia (Costa, 2012; Sikka, 2011). Con formas más leves de hidrocefalia, si el diámetro biparietal es <10 cm o si la circunferencia de la cabeza es <36 cm, entonces se puede permitir el parto vaginal (Anteby, 2003).

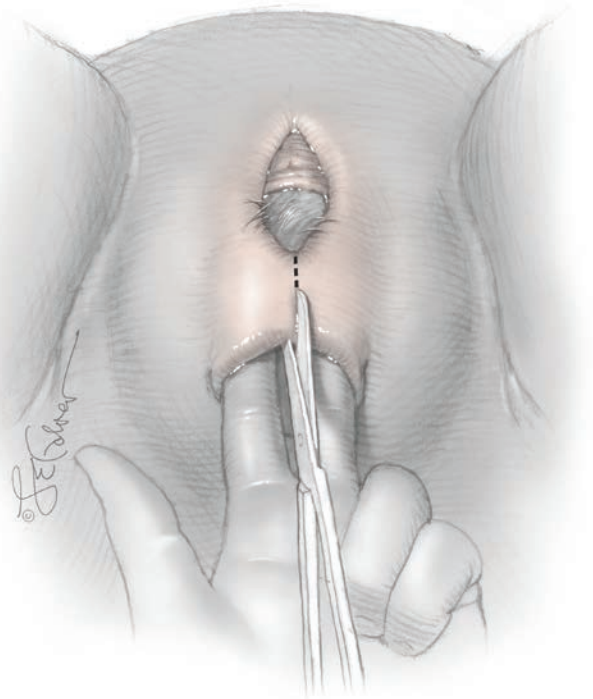


FIGURA 27-9 Desinfibulación. Aunque no se muestra aquí, primero se infiltra lidocaína a lo largo de la incisión planeada, si no se dispone de analgesia regional. A modo de protección, se insinúan dos dedos de una mano detrás del estante creado por los labios fundidos pero delante de la uretra y la cabeza coronaria. Entonces se hace la incisión de la línea media. Después del parto, los bordes ásperos se suturan con material absorbible rápidamente para asegurar la hemostasia. (Reproducida con permiso de Hawkins JS: Lower genital tract procedures. En Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et. al. (eds): Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics, 3a. ed. New York, McGraw-Hill Education, 2017.)

En casos raros en los que se ha producido muerte neonatal o es cierta debido a anomalías asociadas, el parto vaginal puede ser razonable, pero la cabeza o el abdomen deben ser reducidos en tamaño para el parto. La eliminación de líquido por cefalocentesis o paracentesis con guía ecográfica se puede realizar intraparto. Como se describe en la página 523, la cleidotomía puede reducir el diámetro bisacromial. Para los fetos hidrocefálicos en posición de nalgas, se puede realizar cefalocentesis suprapúbicamente cuando la cabeza entra en la pelvis. Actualmente, estas prácticas son más pertinentes en los países en desarrollo.

TERCERA ETAPA DEL TRABAJO

■ Parto de la placenta

El parto en la tercera etapa comienza inmediatamente después del parto fetal y termina con el parto placentario. Los objetivos incluyen la entrega de una placenta intacta, y evitar la inversión uterina o hemorragia posparto. Las dos últimas son complicaciones intraparto graves y constituyen emergencias, como se describe en el capítulo 41 (p. 755).

Inmediatamente después del nacimiento del recién nacido, se examina la consistencia y el tamaño del fondo uterino. Si el útero se mantiene firme y no hay sangrado inusual, se debe esperar vi-

gilante hasta que la placenta se separa. No se emplean ni masajes ni presión hacia abajo en el fondo, pero éste se palpa con frecuencia para asegurarse de que no se vuelva atónico y se llene de sangre proveniente de la separación placentaria. *Para prevenir la inversión uterina, no debe utilizarse la tracción del cordón umbilical para extraer la placenta del útero.* Los signos de la separación incluyen un repentino chorro de sangre a la vagina, un fondo globular más firme, un alargamiento del cordón umbilical a medida que la placenta desciende hacia la vagina, y elevación del útero hacia el abdomen. Con el último, la placenta, una vez separada, pasa al segmento del útero inferior y la vagina. Aquí, su volumen empuja el cuerpo uterino hacia arriba.

Estos signos aparecen a los pocos minutos del parto, y el tiempo medio varía de 4 a 12 minutos (Combs, 1991; Frolova, 2016; Shinar, 2016b). Una vez que la placenta se separa de la pared uterina, se le puede pedir a la madre que se agache, y la presión intraabdominal a menudo expulsa la placenta hacia la vagina. Estos esfuerzos pueden fallar o pueden no ser posibles debido a la analgesia. Después de asegurar que el útero se contrae firmemente, el cordón umbilical se mantiene un poco tenso pero no se tira. La presión se ejerce con una mano colocada alrededor del fondo para impulsar la placenta desprendida hacia la vagina (figura 27-10). Al mismo tiempo, el talón de la mano ejerce presión hacia abajo entre la sínfisis del pubis y el fondo uterino, lo cual también ayuda a prevenir la inversión.

Una vez que la placenta atraviesa el introito, se alivia la presión sobre el útero. La placenta se levanta suavemente y se retira. Se debe tener cuidado para evitar que las membranas placentarias sean arrancadas y olvidadas atrás. Si las membranas comienzan a rasgarse, se sujetan con una abrazadera y se eliminan suavemente (figura 27-11).

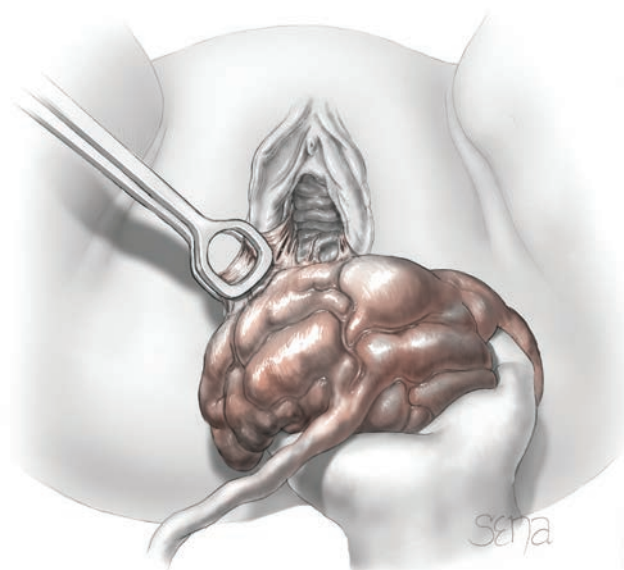


FIGURA 27-11 Membranas que estaban algo adheridas al revestimiento uterino, se separan con una tracción suave con pinzas de anillo.

■ Tratamiento de la tercera etapa

Las prácticas dentro de la tercera etapa del trabajo de parto pueden ser consideradas en general como tratamiento expectante o activo. El tratamiento implica esperar signos de separación placentaria y permitir que la placenta salga espontáneamente o con ayuda por estimulación del pezón o la gravedad (Organización Mundial de la Salud, 2012). En contraste, el manejo activo de la tercera etapa del parto consiste en la sujeción temprana del cordón, tracción controlada del cordón durante la expulsión de la placenta y administración inmediata de oxitocina profiláctica. El objetivo de esta tríada es limitar la hemorragia posparto (Begley, 2015; Jangsten, 2011; Westhoff, 2013).

Como se señaló anteriormente, la sujeción retardada del cordón umbilical con abrazadera no aumenta las tasas de hemorragia posparto, y por tanto el pinzamiento temprano es un componente menos importante en este trío. Del mismo modo, la tracción del cordón puede también ser menos crítica (Deneux-Tharaux, 2013; Du, 2014; Gülmezoglu, 2012). Muchos, pero no todos, recomiendan el masaje uterino tras parto placentario con el fin de prevenir la hemorragia posparto. Apoyamos esto con la advertencia de que la evidencia para esta práctica no es fuerte (Abdel-Aleem, 2010).

Por tanto, los uterotónicos desempeñan un papel esencial en la disminución de la pérdida de sangre el posparto. Las opciones incluyen oxitocina (Pitocin), misoprostol (Cytotec), carboprost (Hemabate), y los ergots, a saber, ergonovina (Ergotrate) y metilergonovina (Methergine).

Además, fuera de Estados Unidos se usa una combinación de oxitocina y ergonovina (Syntometrine). También, en otros países, se dispone de carbetocina (Duratocin), un análogo de oxitocina de acción prolongada, que es eficaz para prevenir las hemorragias durante la cesárea (Attilakos, 2010; Su, 2012). De estos, la Organización Mundial de la Salud (2012) recomienda la oxitocina como un agente de primera línea. Las drogas a base de ergot y misoprostol son alternativas en ambientes que carecen de oxitocina.

Sin afectar las tasas de hemorragia posparto, retención placentaria, o duración del trabajo de parto en la tercera etapa (Soltani,

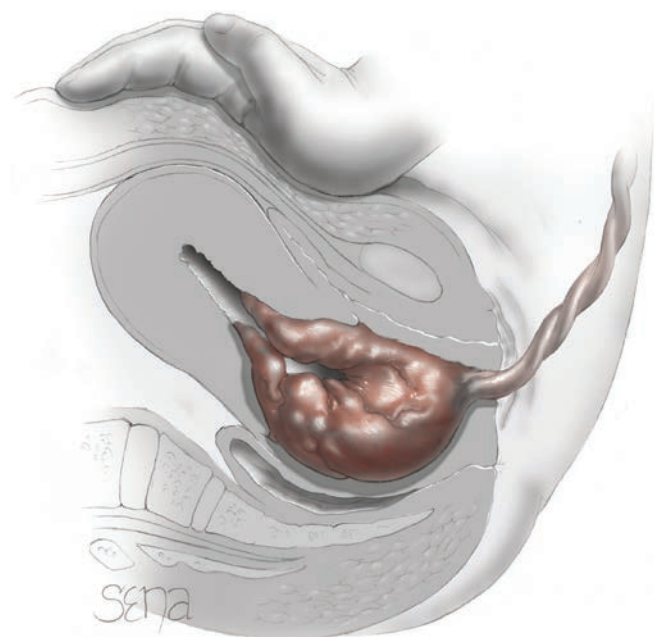


FIGURA 27-10 Expresión de la placenta. Nótese que ¡la mano no está tratando de empujar el fondo del útero a través del canal de parto! Cuando la placenta sale del útero y entra en la vagina, el útero es elevado con la mano sobre el abdomen mientras el cordón se mantiene en posición. La madre puede ayudar en la salida de la placenta haciendo presión. A medida que la placenta llega al perineo, el cordón se levanta, lo cual a su vez eleva la placenta fuera de la vagina.

2010), se pueden administrar uterotónicos antes o después de la expulsión de la placenta. Sin embargo, si se administran antes de la expulsión de la placenta, pueden atrapar a un segundo gemelo no diagnosticado, no dado a luz. Esta preocupación es menos relevante con el uso generalizado de la ecografía.

Oxitocina de alta dosis

La oxitocina sintética es idéntica a la producida por la hipófisis posterior. Su acción se nota aproximadamente 1 minuto después de ser administrada, y tiene una vida media de 3 a 5 minutos. Cuando se administra como un bolo, puede causar hipotensión profunda. Secher y colaboradores (1978) reportaron que un bolo intravenoso de 10 unidades de oxitocina causó una caída transitoria marcada en la presión arterial, con un aumento brusco en el gasto cardíaco. Svanström y asociados (2008) confirmaron esos hallazgos. Estos cambios hemodinámicos pueden ser peligrosos para las mujeres hipovolémicas por hemorragia, o aquellas con ciertos tipos de enfermedades cardíacas. Así, la oxitocina debe administrarse como una solución diluida por vía intravenosa continua, como infusión o como inyección intramuscular.

Puede ocurrir intoxicación por agua como resultado de la acción antidiurética de dosis altas de oxitocina, si se administra en un gran volumen de solución de dextrosa sin electrolitos (Whalley, 1963). Por tanto, si hay que administrar oxitocina en dosis altas durante un periodo considerable, se debe aumentar su concentración en lugar de aumentar el caudal de infusión.

A pesar del uso rutinario de la oxitocina, no se ha establecido una dosis profiláctica estándar para su uso después del parto vaginal o por cesárea. Nuestra práctica consiste en agregar 20 unidades (2 mL) de oxitocina por cada litro de infusión. Esta solución se administra después de la expulsión de la placenta a una velocidad de 10 a 20 mL/min, 200 a 400 mU/min, durante unos minutos hasta que el útero permanece contraído firmemente y se controla el sangrado. Luego se reduce la tasa de infusión a 1 a 2 mL/min hasta que la madre esté lista para su traslado a la sala de recuperación de la unidad de posparto. La infusión generalmente se suspende en ese momento. Para las mujeres sin acceso intravenoso, se inyectan 10 unidades de oxitocina intramuscular.

Otros uterotónicos

La ergonovina y metilergonovina tienen niveles de actividad similares en el miometrio, y actualmente sólo se produce metilergonovina en Estados Unidos. Estos agentes alcaloides de ergot no proporcionan una protección superior contra la hemorragia posparto en comparación con la oxitocina. Por otra parte, la seguridad y la tolerabilidad son mayores con la oxitocina (Liabsuetrakul, 2011). Por estas razones, los agentes alcaloides ergóticos son considerados de segunda línea para la prevención de la hemorragia posparto. Si se selecciona, una dosis de 0.2 mg de metilergonovina se administra lentamente por vía intravenosa en un periodo no menor de 60 segundos para evitar la hipertensión repentina (Novartis, 2012). La metilergonovina está relativamente contraindicada para las mujeres hipertensas.

El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E₁, que ha demostrado ser inferior a la oxitocina en la prevención de la hemorragia posparto (Tunçalp, 2012). Sin embargo, en entornos de escasos recursos que carecen de oxitocina, el misoprostol es adecuado para la profilaxis de la hemorragia, y se administra como una dosis oral única de 600 µg (Mobeen, 2011; Organización Mundial de la Salud, 2012). Notablemente, aunque se prefiere la oxitocina para la prevención de hemorragias, los alcaloides del ergot y las prostaglandinas juegan un papel más importante en el tratamiento de la hemorragia posparto, lo cual se analiza en el capítulo 41 (p. 759).

■ Eliminación manual de placenta

En aproximadamente 2% de los nacimientos simples, puede que la placenta no sea expulsada con prontitud (Cheung, 2011). Hay tres posibilidades que incluyen *placenta adherente*, en la que las contracciones uterinas son insuficientes para desprender la placenta; constricción del segmento uterino inferior, y placenta desprendida pero atrapada; o una placenta adherente mórbida. Los riesgos consistentes para la placenta retenida incluyen muerte fetal, parto previo por cesárea, retención previa y parto prematuro (Belachew, 2014; Coviello, 2015; Endler, 2014; Nikolajsen, 2013). Para este último, en un estudio con casi 46 000 partos, el análisis predijo que 90% de las placentas sería expulsado espontáneamente en 180 minutos para gestaciones a las 20 semanas; 21 minutos a las 30 semanas; y 14 minutos a las 40 semanas (Dombrowski, 1995).

La hemorragia posparto puede complicar una placenta retenida, y el riesgo de sangrado se acumula con la extensión de la tercera etapa. Así, en ausencia de sangrado, algunos recomiendan el manejo expectante durante 30 minutos, mientras que otros utilizan un umbral de 15 minutos (Cummings, 2016; Deneux-Tharaux, 2009; Shinar, 2016a). La Organización Mundial de la Salud (2012) cita un límite de 60 minutos. En particular, si se produce un sangrado fuerte y la placenta no puede ser expulsada por técnica estándar, se indica la remoción manual de la misma (figura 27-12). Cuando se realiza, algunos administran una dosis única de antibióticos por vía intravenosa; sin embargo, una revisión sistemática de estudios observacionales no encontró beneficios (Chibueze, 2015). Aunque el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016c) concluye que los datos ni apoyan ni refutan esta práctica, la Organización Mundial de la Salud (2012) recomienda la profilaxis. En nuestra institución, administramos una dosis única para mujeres que aún no reciben antibióticos.

■ CUIDADO INMEDIATO POSPARTO

La hora inmediatamente posterior a la expulsión de la placenta es crítica. Durante este tiempo, se reparan las laceraciones. A pesar de que se administran uterotónicos, la hemorragia posparto como resultado de la atonía uterina es más probable en este momento. Los hematomas pueden expandirse. En consecuencia, el tono uterino y el perineo son evaluados frecuentemente. La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b) recomiendan que la presión arterial materna y el pulso sean registrados inmediatamente después del parto y cada 15 minutos para las primeras 2 horas. La placenta, las membranas y el cordón umbilical se examinan en busca de integridad y anomalías, como se describe en el capítulo 6 (p. 111).

■ Laceraciones del canal de nacimiento

Las laceraciones del tracto genital inferior pueden afectar el cuello uterino, la vagina o el perineo. Las laceraciones del cuello uterino y la vagina se describen en el capítulo 41 (p. 763). Las del perineo suelen seguir el parto vaginal, en su mayoría son laceraciones de primer y segundo grado. Las laceraciones se clasifican por su profundidad, y en la figura 27-13 se presentan las definiciones completas y los ejemplos visuales. De estas, las laceraciones de tercer grado reflejan lesión del esfínter anal y ahora están subcategorizadas como:

- (3a) <50% de desgarre del esfínter anal externo (EAS);
- (3b) >50% de desgarre de EAS; y
- (3c) EAS más desgarres del esfínter anal interno (IAS).

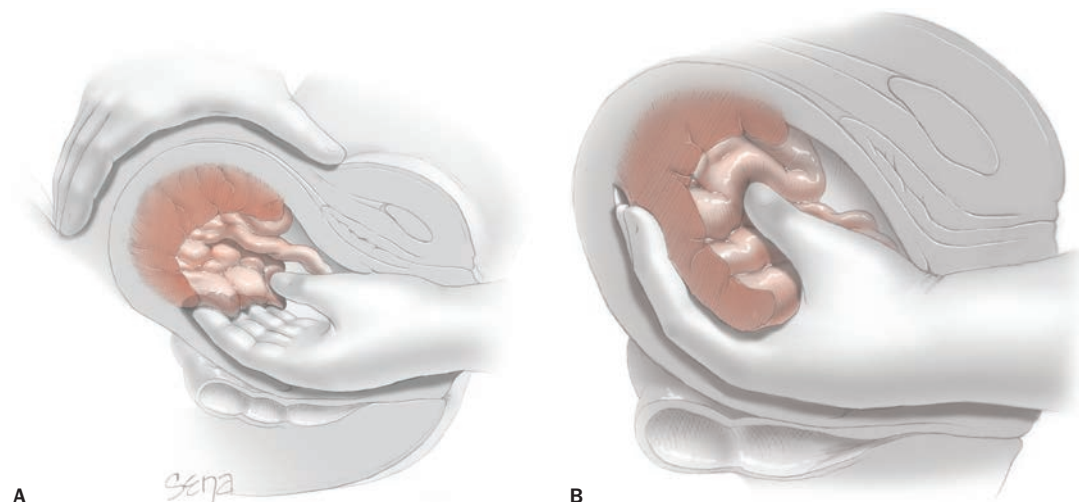


FIGURA 27-12 Extracción manual de la placenta. **A.** Una mano agarra el fondo, la otra se inserta en la cavidad uterina, y los dedos se barren de lado a lado a medida que avanzan. **B.** Cuando la placenta se desprende, se agarra y se retira.

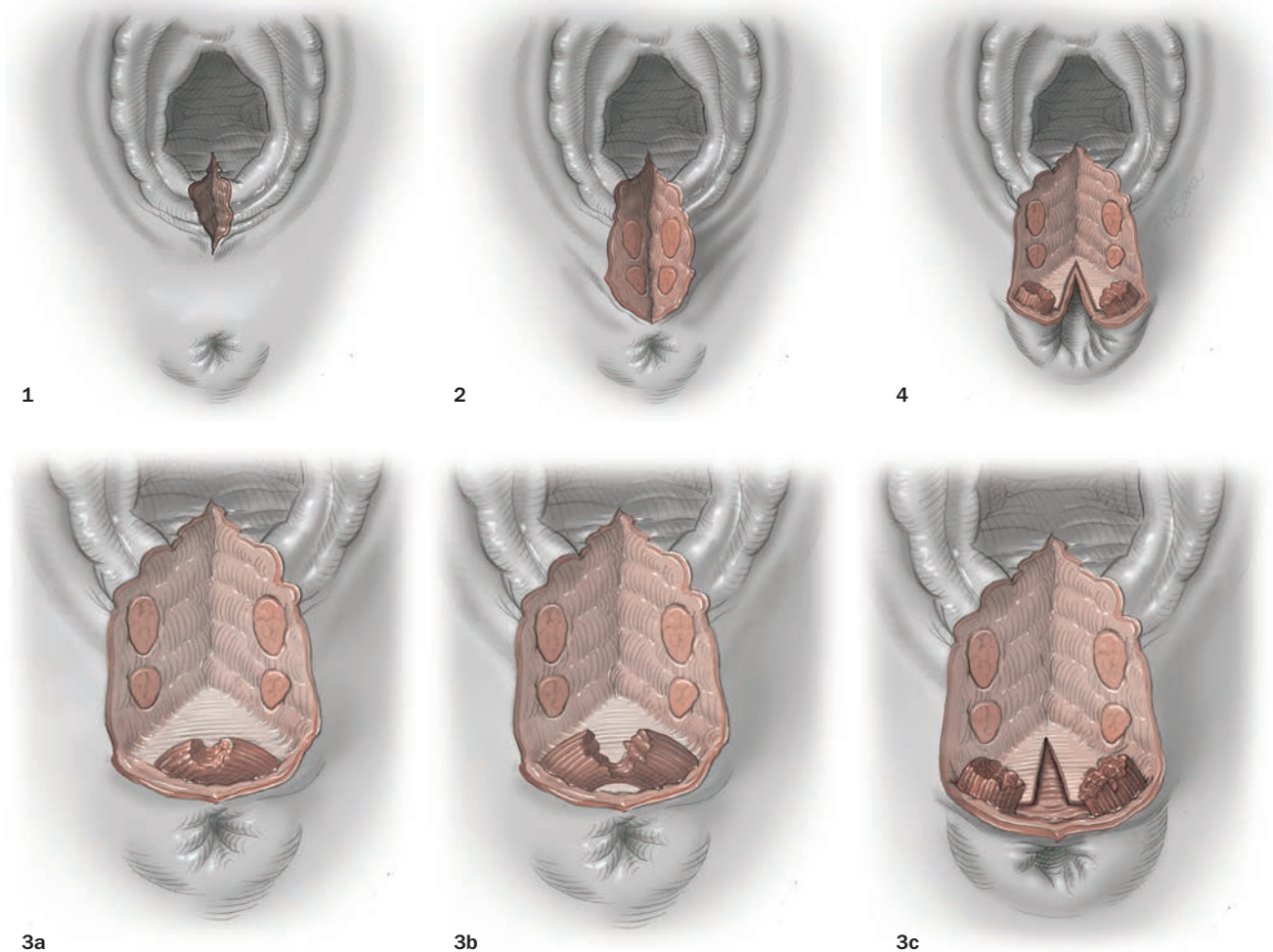


FIGURA 27-13 1. Laceración perineal de primer grado: lesión en el epitelio vaginal o en la piel perineal. 2. Laceración de segundo grado: lesión del perineo que no afecta el complejo del esfínter anal pero involucra los músculos perineales, que son músculos perineales transversales bulbo-espongiosos y superficiales. 3a. Laceración de tercer grado: <50% del esfínter anal externo (EAS) está desgarrado. 3b. Laceración de tercer grado: >50% de la EAS está desgarrado, pero el esfínter anal interno (NIC) permanece intacto. 3c. Laceración de tercer grado: EAS y IAS están desgarrados. 4. Laceración de cuarto grado: el cuerpo perineal, el complejo completo del esfínter anal y la mucosa incorrecta están lacerados. (Reproducida con permiso de Kenton K, Mueller M: Episiotomy and obstetric anal sphincter lacerations, En Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.): Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics, 3a. ed. Nueva York, McGraw-Hill Education, 2017.)

Las laceraciones de tercer y cuarto grado se consideran lesiones obstétricas del esfínter anal (OASIS), y su incidencia combinada varía de 0.5 a 5% (Blondel, 2016; Friedman, 2015). Los factores de riesgo para estas laceraciones más complejas incluyen nuliparidad, episiotomía de línea media, posición OP persistente, parto por cirugía vaginal, raza asiática, longitud perineal corta y aumento de peso fetal al nacer (Ampt, 2013; Dua, 2009; Gurol-Urganci, 2013; Landy, 2011). La mayoría de los estudios, pero no todos, indican que la episiotomía mediolateral brinda protección (Jangö, 2014; Räisänen, 2011; Shmueli, 2016).

Las tasas de morbilidad suben a medida que aumenta la severidad de la laceración. Comparadas con laceraciones más simples, las lesiones del esfínter anal se asocian con una mayor pérdida de sangre y dolor puerperal. La interrupción de la herida y las tasas de infección son otros riesgos (Goldaber, 1993; Lewicky-Gaup, 2015). Stock y colaboradores (2013) reportaron que aproximadamente 7% de las laceraciones de 909 OASIS tuvo complicaciones. A largo plazo, las lesiones del esfínter anal están relacionadas con aproximadamente el doble de las tasas de incontinencia fecal en comparación con el parto vaginal sin OASIS (Evers, 2012; Gyhaugen, 2014). Los datos sobre la dispareunia a largo plazo son limitados, y las tasas aumentan en algunos, pero no en todos los estudios (Mous, 2008; Otero, 2006; Salim, 2014; Sundquist, 2012).

Para asegurar la correcta reparación, es esencial la identificación y correcta categorización. El diagnóstico de OASIS mejora con la experiencia clínica (Andrews, 2006). El ultrasonido endoanal intraparto, realizado en estudios de investigación, también aumenta la detección, y las tasas de desgarre clínicamente ocultas en primíparas varían de 6 a 12% (Corton, 2013; Faltin, 2005; Ozyurt, 2015). Dicho esto, actualmente son pocos los datos que apoyan la ecografía endoanal intraparto rutinaria, y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b) no lo recomienda (Walsh, 2015).

Las mujeres con un OASIS previo tienen una mayor tasa de recurrencia en comparación con las multíparas sin OASIS anterior (Baghestan, 2012; Edozien, 2014; Elfaghi, 2004). Los riesgos son similares a los de las primíparas en la población general y son bajos (Basham, 2013; Boggs, 2014; Priddis, 2013). La macrosomía fetal y el parto vaginal quirúrgico son riesgos notables en este grupo de parturientas y pueden influir en el asesoramiento en futuros embarazos. Específicamente, las pacientes pueden optar por el parto por cesárea para evitar repetir OASIS. Esta consideración puede ser más pertinente para aquellos casos con incontinencia anal posparto previa, con complicaciones de OASIS que requieren cirugía correctiva, o con traumas psicológicos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b). Sin embargo, la cesárea planificada se sopesa con los riesgos operativos asociados que se discutieron en el capítulo 30 (p. 568).

■ Episiotomía

Tipos

En contraste con las laceraciones espontáneas, la *perineotomía* es una incisión intencionada del perineo. La *episiotomía* es una incisión del pudendo –órganos genitales externos. En el lenguaje común, sin embargo, el término episiotomía a menudo se usa como sinónimo de perineotomía, una práctica que seguimos aquí. Los libros de texto de obstetricia y las directrices organizativas difieren considerablemente en su descripción de las técnicas de episiotomía. Kalis y asociados (2012) han presentado una clasificación, y estamos de acuerdo con la necesidad de una estandarización terminológica.

Las episiotomías de línea media y mediolateral son los dos tipos principales y varían según el ángulo de incisión perineal. Las estructuras involucradas reflejan los encontrados en la laceración de segundo grado, y su reparación es análoga. La *episiotomía de*

línea media comienza en la horquilla, se hace incisión de la línea media del cuerpo perineal, y termina mucho antes de llegar al esfínter anal externo. La longitud de la incisión varía de 2 a 3 cm en dependencia de la longitud perineal y el grado de adelgazamiento del tejido. La *episiotomía mediolateral* comienza en la línea media de la horquilla y se dirige hacia la derecha o la izquierda en un ángulo de 60 grados con respecto a la línea media (figura 27-14). Este ángulo explica la distorsión de la anatomía perineal durante la coronación y, en última instancia, produce una incisión a 45 grados de la línea media para suturar (El-Din, 2014; Kalis, 2011). La *episiotomía lateral* comienza en el punto 1 a 2 cm del lateral de la línea media. También está en ángulo hacia la tuberosidad isquiática derecha o izquierda.

Antes de la episiotomía, la analgesia puede ser proporcionada por analgesia regional para el parto, por bloqueo bilateral del nervio pudendo, o por infiltración local de lidocaína al 1%. En cambio, algunos abogan por el uso de crema de lidocaína-prilocaina al 2,5% (crema EMLA), pero ésta debe aplicarse una hora antes del parto previsto, lo cual puede ser logísticamente difícil (Franchi, 2009; Kargar, 2016).

Si la episiotomía se realiza innecesariamente temprano, el sangrado incisional puede ser considerable antes del parto. Si se realiza demasiado tarde, no se evitarán las laceraciones. Típicamente, la episiotomía se completa cuando la cabeza es visible durante una contracción a un diámetro de aproximadamente 4 cm, es decir, coronación. Cuando se utiliza de conjunto con el parto con fórceps, la mayoría realiza una episiotomía después de la aplicación de las cuchillas.

Pocos datos comparan directamente los tipos de línea media y mediolateral. Como se señala, la episiotomía de línea media tiene una mayor probabilidad de producir desgarre del esfínter anal (Coats, 1980; de Leeuw, 2001). Las tasas de dolor autopercebido y dispareunia a corto plazo son similares, o aumentan con la episiotomía mediolateral (Fodstad, 2013, 2014; Sartore, 2004).



FIGURA 27-14 Se corta una episiotomía mediolateral a medida que la cabeza del bebé corona. Los dedos se insinúan entre el perineo y la cabeza. La incisión comienza en la línea media y se dirige hacia la tuberosidad isquiática ipsilateral en un ángulo de 60 grados con respecto a la línea media. (Reproducida con permiso de Kenton K, Mueller M: Episiotomy and obstetric anal sphincter lacerations. En Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.): Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics, 3a. ed. Nueva York, McGraw-Hill Education, 2017.)

Incluso un número menor de estudios comparan la episiotomía lateral con la mediolateral o de línea media. Un ensayo aleatorio comparó los tipos lateral y mediolateral en nulíparas. Los grupos no presentaron divergencias en las puntuaciones del dolor, calidad de vida sexual, o en trauma vaginal o perineal, incluyendo OASIS (Karbanova, 2014a, b; Necesalova, 2016). Los autores también informaron que las episiotomías mediolaterales requerían menos tiempo y sutura para la reparación. Así, entre los tres, la episiotomía mediolateral puede ser la incisión preferida para reducir las tasas de OASIS.

Indicaciones

En el pasado, se practicaba una episiotomía de rutina para evitar una laceración de desgarre y para limitar el dolor posoperatorio y las lesiones del esfínter anal. Pero una revisión Cochrane de ensa-

yos aleatorios mostró menores tasas de traumatismo perineal/vaginal severo en mujeres tratadas con un uso restrictivo, es decir, uso selectivo de episiotomía para el parto espontáneo en lugar de la episiotomía de rutina (Jiang, 2017). Es importante destacar que esta revisión no distinguió entre episiotomías de línea media y mediolaterales.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b) ha concluido que se prefiere el uso restringido de la episiotomía en lugar del uso rutinario. Somos de la opinión de que el procedimiento debe aplicarse selectivamente para indicaciones apropiadas. Así, la episiotomía puede considerarse para indicaciones como distocia de hombros, parto de nalgas, macrosomía fetal, parto vaginal operatorio, posiciones OP persistentes, longitud perineal marcadamente corta, y otros casos en los que la imposibilidad de realizar una episiotomía resulta en ruptura perineal significativa. La regla final es que no hay sustituto para el juicio quirúrgico y el sentido común.

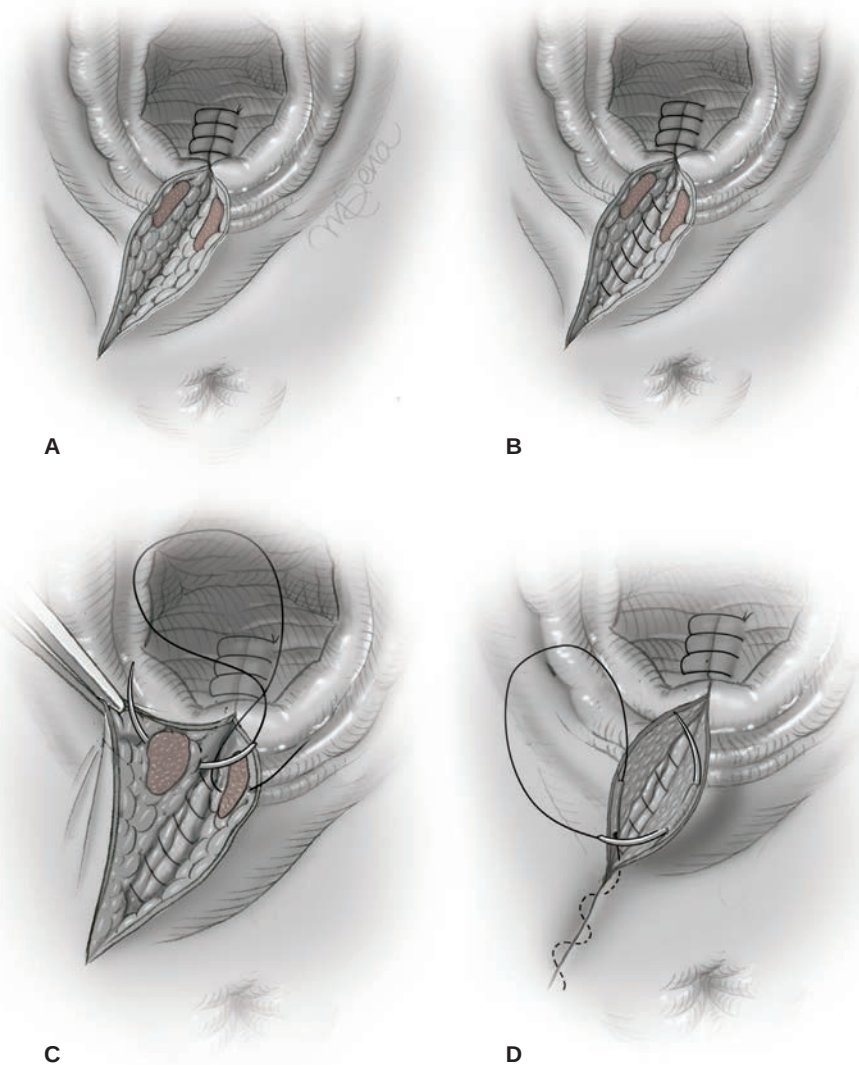


FIGURA 27-15 Reparación de episiotomía mediolateral. **A.** El epitelio vaginal y los tejidos más profundos se cierran con una sutura única de bloqueo continua. El ángulo parece menos agudo ahora (aproximadamente 45°), debido a que el perineo ya no está distendido. **B.** Después que el componente vaginal de la laceración se repara, los tejidos perineales más profundos se vuelven a aproximar mediante una sutura única, continua y sin bloqueo. Las episiotomías pequeñas pueden no requerir esta capa más profunda. **C.** Los músculos perineales transversales superficiales y bulbospongiosos se vuelven a aproximar con una técnica similar, continua y sin bloqueo. **D.** Por último, la piel perineal se cierra con una sutura subcuticular. (Reproducida con permiso de Kenton K, Mueller M: Episiotomy and obstetric anal sphincter lacerations. En Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* (eds): Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics, 3a. ed. Nueva York, McGraw-Hill Education, 2017.)

Con este nuevo enfoque, las tasas de episiotomía han disminuido. Oliphant y colaboradores (2010) utilizaron la Encuesta de Alta del Hospital Nacional para analizar las tasas de episiotomía entre 1979 y 2006 en Estados Unidos. Notaron un descenso del 75% en la tasa de episiotomía ajustada por edad. En Estados Unidos, en el 2012 se realizó la episiotomía a aproximadamente 12% de los partos vaginales (Friedman, 2015).

■ Laceración y reparaciones de episiotomía

Por lo general, las reparaciones perineales son diferidas hasta que la placenta ha sido expulsada. Esta política permite una atención íntegra a los signos de separación y expulsión de la placenta. Otra ventaja es que la expulsión de la placenta no interrumpe ni altera la reparación. Esto es especialmente cierto si se debe realizar la extracción manual. La principal desventaja es la pérdida continua de sangre hasta que se completa la reparación. La presión directa aplicada con una esponja de gasa ayuda a limitar este volumen.

Para una reparación adecuada, es necesario conocer el soporte perineal y la anatomía, y esto se trata en el capítulo 2 (p. 19). La analgesia adecuada es imperativa, y las mujeres sin analgesia regional pueden experimentar altos niveles de dolor durante la sutura perineal. Una vez más, puede usarse lidocaína inyectada localmente ya sea sola o como suplemento del bloqueo del nervio pudiendo bilateral. En las pacientes con analgesia epidural, puede ser necesaria una dosificación adicional.

Las laceraciones de primer grado no siempre requieren reparación, y se colocan suturas para controlar el sangrado o restaurar la anatomía. Aquí no hay muchos datos que sirvan de guía para la selección de la sutura, y es adecuada la sutura fina absorbible o de absorción tardía, y con cola adhesiva.

La corrección de laceración de segundo grado, así como las reparaciones con episiotomía de línea media y mediolateral incluyen pasos similares. A saber, estos cierran el epitelio vaginal y aproximan los músculos bulboesponjoso y perineal transverso superficial durante la restauración del cuerpo perineal (figura 27-15 y 27-16). Para esto, la mayoría de los estudios apoyan un método de sutura

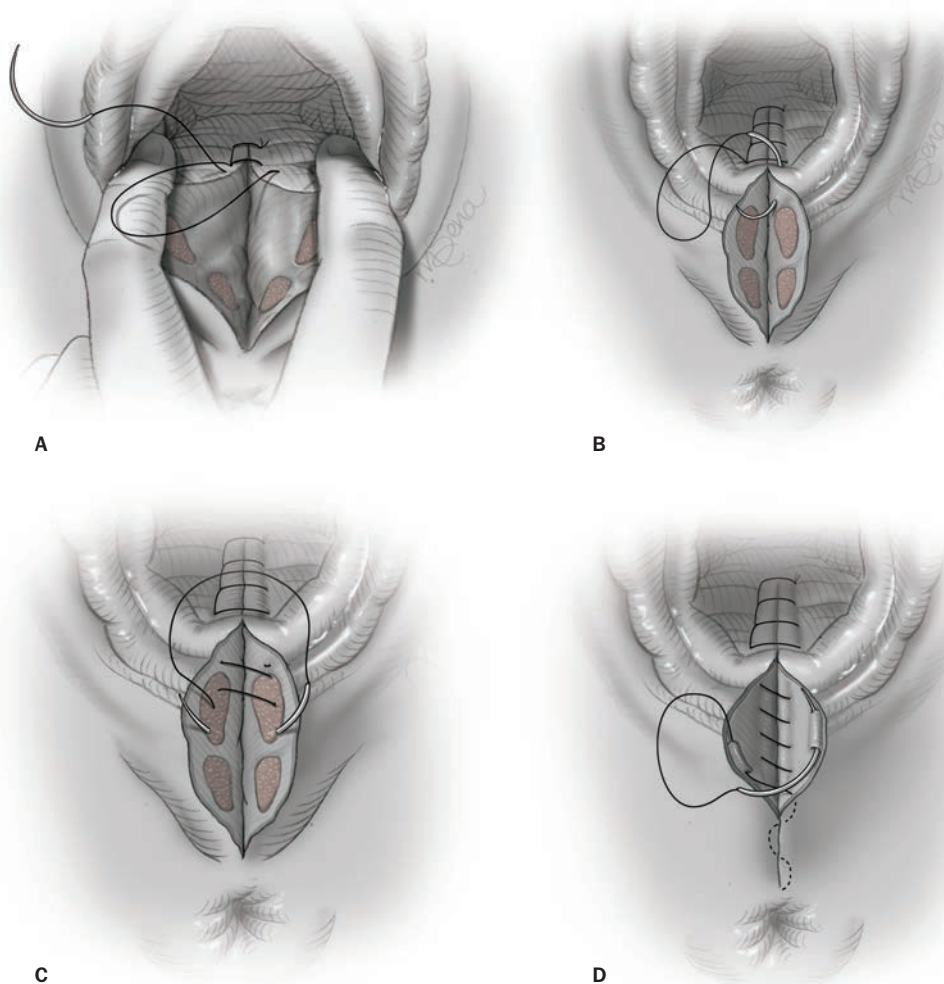


FIGURA 27-16 Reparación de episiotomía de línea media. **A.** Se coloca una puntada de anclaje sobre el vértice de la herida para comenzar un cierre de carrera y bloqueo con sutura 2-0 para cerrar el epitelio vaginal y los tejidos más profundos y volver a aproximar el anillo himenal. **B.** Un punto de transición redirige la sutura de la vagina al perineo. **C.** Los músculos perineales transversales y bulboesponjosos superficiales se vuelven a aproximar utilizando una técnica continua, sin bloqueo, con la misma longitud de sutura. Esto ayuda a la restauración del cuerpo perineal para un soporte a largo plazo. **D.** La sutura continua se lleva arriba como una sutura subcuticular. El nudo final se ata cerca del anillo himenal. (Reproducida con permiso de Kenton K, Mueller M: Episiotomy and obstetric anal sphincter lacerations. En Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.): Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics, 3a. ed. Nueva York, McGraw-Hill Education, 2017.)

que es más rápido que la colocación de sutura interrumpida y, con pocas excepciones, produce menos dolor (Grant, 2001; Tetera, 2012; Kindberg, 2008; Valenzuela, 2009).

Las agujas romas son adecuadas y probablemente disminuyen la incidencia de lesiones por pinchazo (El-Refaie, 2012; Mornar, 2008). Comúnmente los materiales de sutura utilizados son poliglactina 910 de calibre 2-0 (Vicryl) o catgut crómico. Con el primero, las principales ventajas son una disminución del dolor posquirúrgico y menor riesgo de dehiscencia de la herida (Jallad, 2016; Kettle, 2010). Sin embargo, los cierres con poliglactina 910 tradicional, ocasionalmente requieren de la eliminación de la sutura residual del sitio de reparación debido al dolor o dispareunia. Esta desventaja se puede reducir usando poliglactina 910 de absorción rápida (Vicryl Rapide) (Bharathi, 2013; Kettle, 2002; Leroux, 2006).

Para la reparación de laceración de tercer grado, hay dos métodos disponibles para reparar el esfínter anal externo. El primero es una *técnica de extremo a extremo*, que es de nuestra preferencia y se muestra en la [figura 27-17](#). Inicialmente, los extremos cortados del esfínter anal externo, que a menudo se retraen, son aislados y llevados a la línea media. Es importante destacar que la

fuerza de este cierre se deriva del tejido conectivo que rodea el esfínter, a menudo llamado *cápsula*, y no del músculo estriado. Por tanto, las suturas en serie interrumpidas incorporan fibras de esfínter y tejido conector periesfínter para unir los extremos del esfínter. Hay pocos datos basados en evidencia para guiar la selección de sutura para la reparación del esfínter, pero el material de absorción tardía puede proporcionar resistencia a la tracción durante la curación. Esta teoría es sustentada por el estudio anterior de Jallad y colaboradores (2016), que mostró mayor tasa de descomposición perineal después de la reparación de OASIS con catgut crómico.

Con la *técnica de superposición*, los extremos del esfínter anal externo se llevan a la línea media y se colocan uno encima del otro. Este método sólo es adecuado para laceraciones de tipo 3c, aquellas que implican el esfínter anal externo e interno. Dos filas de suturas tipo colchón viajan a través de ambos extremos del esfínter para recrear el anillo anal. Al comparar los dos métodos, ninguno aportó resultados anatómicos o funcionales superiores a largo plazo (Farrell, 2012; Fernando, 2013; Fitzpatrick, 2000). También con laceraciones tipo 3c, el IAS se repara antes del EAS y se describe a continuación.

Con reparaciones de laceración de cuarto grado, los bordes rasgados de la mucosa rectal se vuelven a aproximar ([figura 27-18](#)). En un punto de 1 cm de proximidad al vértice de la herida, las suturas se colocan aproximadamente a 0.5 cm de distancia en la musculatura rectal y no entran en el lumen anorrectal.

Los clínicos a menudo usan poliglactina 910 calibre 4-0 o catgut crómico para esta línea de sutura. Algunos recomiendan una segunda capa de refuerzo por encima de ésta (Hale, 2007). De no hacerse, entonces la siguiente capa para cubrir la mucosa anorrectal está formada por reaproximación del esfínter anal interno. Este cierre sin bloqueo se completa con suturas 3-0 o 4-0 (véase la [figura 27-18B](#)). Después de cualquier reparación, los recuentos de agujas y esponjas se reconcilian y se registran en la hoja de parto.

Para reducir la morbilidad infecciosa asociada con las laceraciones del esfínter anal, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016c) recomienda una dosis única de antibiótico en el momento de la reparación.

Esta práctica es apoyada por la evidencia (Buppasiri, 2014; Duggal, 2008; Lewicky-Gaupp, 2015; Stock, 2013). Una dosis única de cefalosporina de segunda generación, o de clindamicina para las mujeres con alergia a la penicilina, es adecuada. Con OASIS se prescriben, posoperatoriamente, ablandadores de heces durante una semana, y se evitan los enemas y supositorios.

Desafortunadamente, no siempre se asegura la función normal incluso con la reparación quirúrgica correcta y completa. Algunas mujeres pueden experimentar incontinencia fecal continua causada por lesión a la innervación de la musculatura del piso pélvico (Roberts, 1990).

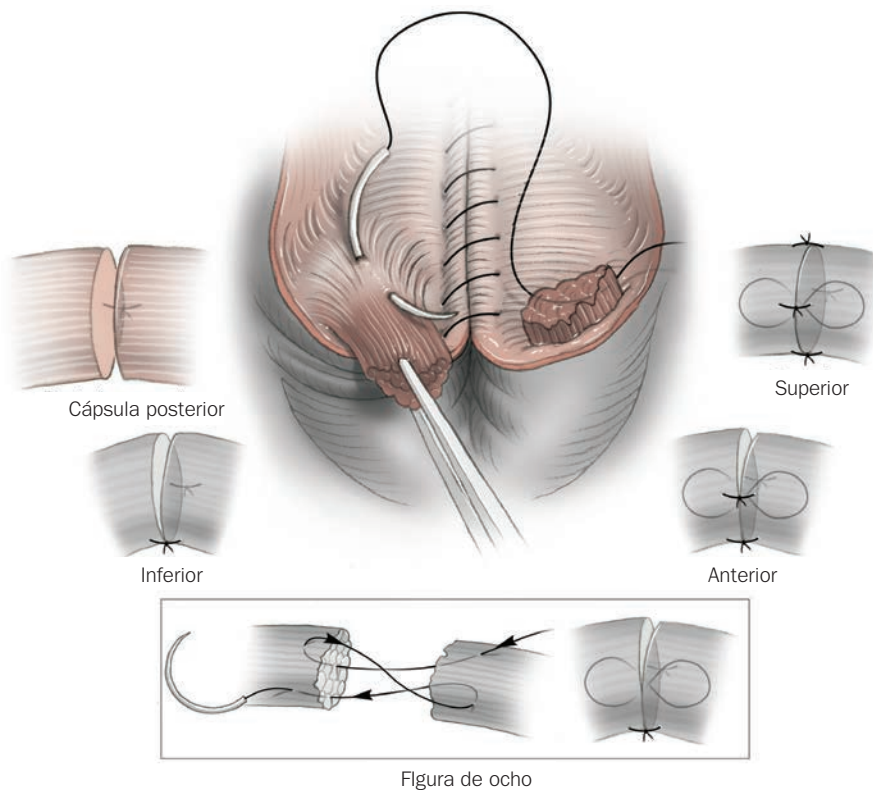


FIGURA 27-17 En resumen, con una aproximación de extremo a extremo del esfínter anal externo (EAS), se coloca una sutura a través del músculo EAS, y de cuatro a seis suturas simples interrumpidas 2-0 o 3-0 de poliglactina 910 se colocan en las posiciones de las 3, 6, 9 y las 12 en punto a través del tejido conectivo del periesfínter. Para empezar, se identifican y se agarran los extremos interrumpidos del músculo estriado EAS y la cápsula. La primera sutura se coloca posteriormente para mantener una exposición clara. Entonces se coloca otra sutura en posición inferior a las 6 en punto. Las fibras musculares del esfínter se reajustan a continuación mediante una sutura en forma de un ocho. Por último, el resto de la fascia se cierra con un punto colocado antes del cilindro del esfínter y con otro colocado en la parte superior del cilindro. (Reproducida con permiso de Kenton K, Mueller M: Episiotomy and obstetric anal sphincter lacerations. En Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.): Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics, 3a. ed. Nueva York, Educación McGraw-Hill, 2017.)

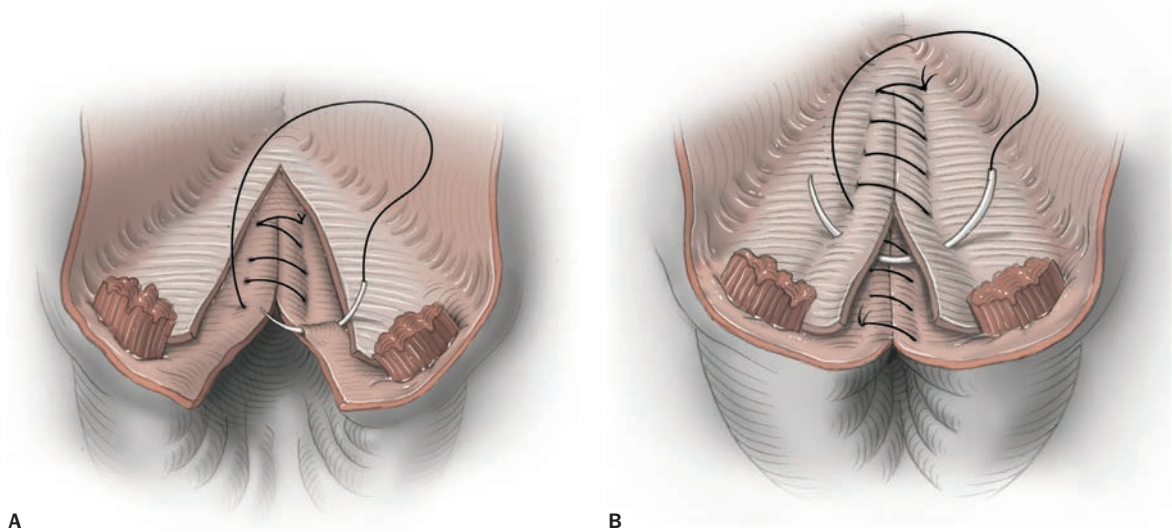


FIGURA 27-18 A. La sutura de la mucosa anorrectal comienza por encima del vértice de la laceración utilizando un método continuo, sin bloqueo, con agujas finas para sutura absorbible tal como 3-0 o 4-0 catgut crómico o poliglactina 910. Las suturas se colocan a través de la submucosa incorrecta aproximadamente a 0.5 cm de distancia del borde anal. **B.** Una segunda capa de refuerzo utiliza suturas 3-0 de absorción retardada en forma continua, sin bloqueo. Ésta incorpora los extremos desgarrados del esfínter anal interno (IAS), que se pueden identificar como la estructura fibrosa blanca brillante que se encuentra entre la submucosa del canal anal y las fibras del esfínter anal externo. En muchos casos, el IAS se retrae lateralmente y se debe buscar y recuperar para su reparación. (Reproducida con permiso de Kenton K, Mueller M: Episiotomy and obstetric anal sphincter lacerations. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.): Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics, 3a. ed. New York, McGraw-Hill Education, 2017.)

■ Cuidado de la laceración perineal

Inicialmente, las bolsas de hielo aplicadas localmente ayudan a reducir la hinchazón y disipar el malestar (de Souza Bosco Paiva, 2016). En los días siguientes, los baños de asiento tibios ayudan a la comodidad y la higiene. Además, una pequeña botella de agua tibia puede limpiar el sitio después de vaciar o eliminar las heces. La aplicación tópica de lidocaína al 5% en un ensayo aleatorio (Minassian, 2002) no fue eficaz para aliviar el dolor causado por la laceración perineal o de episiotomía. Los analgésicos orales que contienen codeína proporcionan un alivio considerable. Las tabletas de NSAID pueden ser administradas para malestares menores.

Debido a que el dolor puede indicar un hematoma grande vulvar, paravaginal, de la fosa isquiorrectal o celulitis perineal, estos sitios deben ser examinados cuidadosamente si el dolor es severo o persistente. El manejo de estas complicaciones se discute en los capítulos 37 y 41 (pp. 674 y 764). Además del dolor, la retención urinaria puede complicar la recuperación de la episiotomía (Muller, 2012, 2016). Su tratamiento se describe en el capítulo 36 (p. 660).

Para las mujeres con laceraciones de segundo grado o desgarre del esfínter anal, se suele proscribir el coito hasta después de la primera visita puerperal a las 6 semanas. En comparación con las mujeres con perineo intacto, aquellas que presentan traumatismo perineal muestran tasas más altas de relaciones sexuales retrasadas a los 3 y 6 meses, pero no a 1 año (McDonald, 2015; Rådestad, 2008; Signorello, 2001).

REFERENCIAS

- Abdel-Aleem H, Singata M, Abdel-Aleem M, et al. Uterine massage to reduce postpartum hemorrhage after vaginal delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 111(1):32, 2010.
- Acker DB, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 66(6):762, 1985.
- Almroth L, Elmusharaf S, El Hadi N, et al. Primary infertility after genital mutilation in girlhood in Sudan: a case-control study. *Lancet* 366:385, 2005.
- Al-Wassia H, Shah PS. Efficacy and safety of umbilical cord milking at birth: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 169(1):18, 2015.
- American Academy of Pediatrics: Delayed umbilical cord clamping after birth. *Pediatrics* 139(6):e20170957, 2017a.
- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Perinatal Care*, 8a. ed. Elk Grove Village, AAP, 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Documenting shoulder dystocia. Patient Safety Checklist No. 6, August 2012.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Women's Health Care*, 4a. ed. Washington, ACOG, 2014.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Immersion in water during labor and delivery. Committee Opinion No. 679, November 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention and management of obstetric lacerations at vaginal delivery. Practice Bulletin No. 165, July 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologist. Prophylactic antibiotics in labor and delivery. Practice Bulletin No. 120, June 2011, Reaffirmed 2016c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Delayed umbilical cord clamping after birth. Committee Opinion No. 684, January 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Planned home birth. Committee Opinion No. 697, April 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Shoulder dystocia. Practice Bulletin No. 178, November 2002, Reaffirmed May 2017c.
- Ampt AJ, Ford JB, Roberts CL, et al. Trends in obstetric anal sphincter injuries and associated risk factors for vaginal singleton term births in New South Wales 2001-2009. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 53(1):9, 2013.
- Andersson O, Hellström-Westas L, Andersson D, et al. Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomised controlled trial. *BMJ* 343:d7157, 2011.

- Andersson O, Hellström-Westas L, Andersson D, *et al.* Effects of delayed compared with early umbilical cord clamping on maternal postpartum hemorrhage and cord blood gas sampling: a randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(5):567, 2013.
- Andersson SH, Rymer J, Joyce DW, *et al.* Sexual quality of life in women who have undergone female genital mutilation: a case-control study. *BJOG* 119(13):1606, 2012.
- Andrews V, Sultan AH, Thakar R, *et al.* Occult anal sphincter injuries—myth or reality? *BJOG* 113:195, 2006.
- Anteby EY, Yagel S. Route of delivery of fetuses with structural anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 106(1):5, 2003.
- Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, *et al.* Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. *BJOG* 117(8):929, 2010.
- Backes CH, Rivera BK, Haque U, *et al.* Placental transfusion strategies in very preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 124(1):4, 2014.
- Baghestan E, Irgens LM, Bordahl PE. Risk of recurrence and subsequent delivery after obstetric anal sphincter injuries. *BJOG* 119:62, 2012.
- Barth WH Jr. Persistent occiput posterior. *Obstet Gynecol* 125(3):695, 2015.
- Basham E, Stock L, Lewicky-Gaupp C, *et al.* Subsequent pregnancy outcomes after obstetric anal sphincter injuries (OASIS). *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 19(6):328, 2013.
- Beall MH, Spong C, McKay J, *et al.* Objective definition of shoulder dystocia: a prospective evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 179:934, 1998.
- Beckmann MM, Stock OM. Antenatal perineal massage for reducing perineal trauma. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD005123, 2013.
- Begley CM, Gyte GM, Devane D, *et al.* Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD007412, 2015.
- Belachew J, Cnattingius S, Mulic-Lutvica A, *et al.* Risk of retained placenta in women previously delivered by caesarean section: a population-based cohort study. *BJOG* 121(2):224, 2014.
- Berg RC, Odgaard-Jensen J, Fretheim A, *et al.* An updated systematic review and meta-analysis of the obstetric consequences of female genital mutilation/cutting. *Obstet Gynecol Int* 2014:542859, 2014.
- Berggren V, Gottvall K, Isman E, *et al.* Infibulated women have an increased risk of anal sphincter tears at delivery: a population-based Swedish register study of 250,000 births. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(1):101, 2013.
- Bharathi A, Reddy DB, Kote GS. A prospective randomized comparative study of Vicryl Rapide versus chromic catgut for episiotomy repair. *J Clin Diagn Res* 7(2):326, 2013.
- Bingham J, Chauhan SP, Hayes E, *et al.* Recurrent shoulder dystocia: a review. *Obstet Gynecol Surv* 65(3):183, 2010.
- Birthplace in England Collaborative Group, Brocklehurst P, Hardy P, *et al.* Perinatal and maternal outcomes by planned place of birth for healthy women with low risk pregnancies: the Birthplace in England national prospective cohort study. *BMJ* 343:d7400, 2011.
- Blondel B, Alexander S, Bjarnadóttir RI, *et al.* Variations in rates of severe perineal tears and episiotomies in 20 European countries: a study based on routine national data in Euro-Peristat Project. *Acta Obstet Gynecol Scand* 95(7):746, 2016.
- Boggs EW, Berger H, Urquia M, *et al.* Recurrence of obstetric third-degree and fourth-degree anal sphincter injuries. *Obstet Gynecol* 124(6):1128, 2014.
- Bolten N, de Jonge A, Zwagerman E, *et al.* Effect of planned place of birth on obstetric interventions and maternal outcomes among low-risk women: a cohort study in the Netherlands. *BMC Pregnancy Childbirth* 16(1):329, 2016.
- Boulvain M, Senat MV, Perrotin F, *et al.* Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial. *Lancet* 385(9987):2600, 2015.
- Bovbjerg ML, Cheyney M, Everson C. Maternal and newborn outcomes following waterbirth: The Midwives Alliance of North America Statistics Project, 2004 to 2009 Cohort. *J Midwifery Womens Health* 61(1):11, 2016.
- Brito LG, Ferreira CH, Duarte G, *et al.* Antepartum use of Epi-No birth trainer for preventing perineal trauma: systematic review. *Int Urogynecol J* (10):1429, 2015.
- Bruner JP, Drummond SB, Meenan AL, *et al.* All-fours maneuver for reducing shoulder dystocia during labor. *J Reprod Med* 43(5):439, 1998.
- Buerkle B, Pueth J, Heffler LA, *et al.* Objective structured assessment of technical skills evaluation of theoretical compared with hands-on training of shoulder dystocia management: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 120(4):809, 2012.
- Bulchandani S, Watts E, Sucharitha A, *et al.* Manual perineal support at the time of childbirth: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 122(9):1157, 2015.
- Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, *et al.* Antibiotic prophylaxis for third- and fourth-degree perineal tear during vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD005125, 2014.
- Burkhardt T, Schmidt M, Kurmanavicius J, *et al.* Evaluation of fetal anthropometric measures to predict the risk for shoulder dystocia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 43(1):77, 2014.
- Burns EE, Boulton MG, Cluett E, *et al.* Characteristics, interventions, and outcomes of women who used a birthing pool: a prospective observational study. *Birth* 39(3):192, 2012.
- Chauhan SP, Laye MR, Lutgendorf M, *et al.* A multicenter assessment of 1,177 cases of shoulder dystocia: lessons learned. *Am J Perinatol* 31(5):401, 2014.
- Cheng YW, Hubbard A, Caughey AB, *et al.* The association between persistent fetal occiput posterior position and perinatal outcomes: an example of propensity score and covariate distance matching. *Am J Epidemiol* 171(6):656, 2010.
- Cheng YW, Shaffer BL, Caughey AB. Associated factors and outcomes of persistent occiput posterior position: a retrospective cohort study from 1976 to 2001. *J Matern Fetal Neonatal Med* 19(9):563, 2006a.
- Cheng YW, Shaffer BL, Caughey AB. The association between persistent occiput posterior position and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 107(4):837, 2006b.
- Cheung WM, Hawkes A, Ibish S. The retained placenta: historical and geographical rate variations. *J Obstet Gynaecol* 31(1):37, 2011.
- Cheyney M, Bovbjerg M, Everson C, *et al.* Outcomes of care for 16,924 planned home births in the United States: the Midwives Alliance of North America Statistics Project, 2004 to 2009. *J Midwifery Womens Health* 59(1):17, 2014.
- Chibber R, El-Saleh E, El Harmi J. Female circumcision: obstetrical and psychological sequelae continues unabated in the 21st century. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(6):833, 2011.
- Chibueze EC, Parsons AJ, Ota E, *et al.* Prophylactic antibiotics for manual removal of retained placenta during vaginal birth: a systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 15:313, 2015.
- Cluett ER, Nikodem VC, McCandlish RE, *et al.* Immersion in water in pregnancy, labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000111, 2009.
- Cluver CA, Hofmeyr GJ. Posterior axilla sling traction: a technique for intractable shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 113(2 Pt 2):486, 2009.
- Cluver CA, Hofmeyr GJ. Posterior axilla sling traction for shoulder dystocia: case review and a new method of shoulder rotation with the sling. *Am J Obstet Gynecol* 212(6):784.e1, 2015.
- Coats PM, Chan KK, Wilkins M, *et al.* A comparison between midline and mediolateral episiotomies. *BJOG* 87:408, 1980.
- Combs CA, Laros RK. Prolonged third stage of labor: morbidity and risk factors. *Obstet Gynecol* 77: 863, 1991.
- Corton MM, Lankford JC, Ames R, *et al.* A randomized trial of birthing with and without stirrups. *Am J Obstet Gynecol* 207(2):133.e1, 2012.
- Corton MM, McIntire DD, Twickler DM, *et al.* Endoanal ultrasound for detection of sphincter defects following childbirth. *Int Urogynecol J* 24(4):627, 2013.
- Costa ML, Couto E, Furlan E, *et al.* Body stalk anomaly: adverse maternal outcomes in a series of 21 cases. *Prenat Diagn* 32(3):264, 2012.
- Coviello EM, Grantz KL, Huang CC, *et al.* Risk factors for retained placenta. *Am J Obstet Gynecol* 213(6):864.e1, 2015.
- Cox KJ, Bovbjerg ML, Cheyney M, *et al.* Planned home VBAC in the United States, 2004–2009: outcomes, maternity care practices, and implications for shared decision making. *Birth* 42(4):299, 2015.
- Crofts JF, Fox R, Ellis D, *et al.* Observations from 450 shoulder dystocia simulations: lessons for skills training. *Obstet Gynecol* 112(4):906, 2008.
- Crofts JF, Lenguerrand E, Bentham GL, *et al.* Prevention of brachial plexus injury—12 years of shoulder dystocia training: an interrupted time-series study. *BJOG* 123(1):111, 2016.
- Cummings K, Doherty DA, Magann EF, *et al.* Timing of manual placenta removal to prevent postpartum hemorrhage: is it time to act? *J Matern Fetal Neonatal Med* 29(24):3930, 2016.
- Cunningham FG. Shoulder dystocia. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* (eds): *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*, 3a. ed. New York, McGraw-Hill Education, 2017.
- Cunningham FG. The Ritgen maneuver: another sacred cow questioned. *Obstet Gynecol* 112:210, 2008.

- Davies R, Davis D, Pearce M, *et al.* The effect of waterbirth on neonatal mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. *JBIM Database System Rev Implement Rep* 13(10):180, 2015.
- Declercq E, Macdorman MF, Menacker F, *et al.* Characteristics of planned and unplanned home births in 19 states. *Obstet Gynecol* 116(1):93, 2010.
- de Jonge A, Geerts CC, van der Goes BY, *et al.* Perinatal mortality and morbidity up to 28 days after birth among 743 070 low-risk planned home and hospital births: a cohort study based on three merged national perinatal databases. *BJOG* 122(5):720, 2015.
- de Leeuw JW, Struijk PC, Vierhout ME, *et al.* Risk factors for third degree perineal ruptures during delivery. *BJOG* 108(4):383, 2001.
- Deneux-Tharaux C, Macfarlane A, Winter C, *et al.* Policies for manual removal of placenta at vaginal delivery: variations in timing within Europe. *BJOG* 116(1):119, 2009.
- Deneux-Tharaux C, Sentilhes L, Maillard F, *et al.* Effect of routine controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour on postpartum haemorrhage: multicentre randomised controlled trial (TRACOR). *BMJ* 346:f1541, 2013.
- Desbriere R, Blanc J, Le Du R, *et al.* Is maternal posturing during labor efficient in preventing persistent occiput posterior position? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):60.e1, 2013.
- de Souza Bosco Paiva C, Junqueira Vasconcellos de Oliveira SM, Amorim Francisco A, *et al.* Length of perineal pain relief after ice pack application: a quasi-experimental study. *Women Birth* 29(2):117, 2016.
- Dombrowski MP, Bottoms SF, Saleh AA, *et al.* Third stage of labor: analysis of duration and clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 172:1279, 1995.
- Du Y, Ye M, Zheng F. Active management of the third stage of labor with and without controlled cord traction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93(7):626, 2014.
- Dua A, Whitworth M, Dugdale A, *et al.* Perineal length: norms in gravid women in the first stage of labour. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 20(11):1361, 2009.
- Duggal N, Mercado C, Daniels K, *et al.* Antibiotic prophylaxis for prevention of postpartum perineal wound complications: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 111(6):1268, 2008.
- Dupuis O, Ruimark S, Corinne D, *et al.* Fetal head position during the second stage of labor: comparison of digital vaginal examination and transabdominal ultrasonographic examination. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 123(2):193, 2005.
- Edozien LC, Gurol-Urganci I, Cromwell DA, *et al.* Impact of third- and fourth-degree perineal tears at first birth on subsequent pregnancy outcomes: a cohort study. *BJOG* 121(13):1695, 2014.
- El-Din AS, Kamal MM, Amin MA. Comparison between two incision angles of mediolateral episiotomy in primiparous women: a randomised controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 40:1877, 2014.
- Elfaghi I, Johansson-Ernste B, Rydhstroem H. Rupture of the sphincter ani: the recurrence rate in second delivery. *BJOG* 111:1361, 2004.
- El-Refaie TA, Sayed KK, El-Shourbagy MA, *et al.* Role of blunt suture needle in episiotomy repair at uncomplicated vaginal deliveries in reducing glove perforation rate: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 38(5):787, 2012.
- Endler M, Saltvedt S, Cnattingius S, *et al.* Retained placenta is associated with pre-eclampsia, stillbirth, giving birth to a small-for-gestational-age infant, and spontaneous preterm birth: a national register-based study. *BJOG* 121(12):1462, 2014.
- Esu E, Udo A, Okusanya BO, *et al.* Antepartum or intrapartum deinfibulation for childbirth in women with type III female genital mutilation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet* 136 Suppl 1:21, 2017.
- Evers EC, Blomquist JL, McDermott KC, *et al.* Obstetrical anal sphincter laceration and anal incontinence 5–10 years after childbirth. *Am J Obstet Gynecol* 207(5):425.e1, 2012.
- Faltin DL, Boulvain M, Floris LA, *et al.* Diagnosis of anal sphincter tears to prevent fecal incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 106:6, 2005.
- Farrell SA, Flowerdew G, Gilmour D, *et al.* Overlapping compared with end-to-end repair of complete third-degree or fourth-degree obstetric tears: three-year follow-up of a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 120(4):803, 2012.
- Fernando RJ, Sultan AH, Kettle C, *et al.* Methods of repair for obstetric anal sphincter injury. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD002866, 2013.
- Fitzpatrick M, Behan M, O'Connell PR, *et al.* A randomized clinical trial comparing primary overlap with approximation repair of third-degree obstetric tears. *Am J Obstet Gynecol* 183:1220, 2000.
- Fitzpatrick M, McQuillan K, O'Herlihy C. Influence of persistent occiput posterior position on delivery outcome. *Obstet Gynecol* 98(6):1027, 2001.
- Fodstad K, Laine K, Staff AC. Different episiotomy techniques, postpartum perineal pain, and blood loss: an observational study. *Int Urogynecol J* 24(5):865, 2013.
- Fodstad K, Staff AC, Laine K. Effect of different episiotomy techniques on perineal pain and sexual activity 3 months after delivery. *Int Urogynecol J* 25:1629, 2014.
- Franchi M, Cromi A, Scarperi S, *et al.* Comparison between lidocaine-prilocaine cream (EMLA) and mepivacaine infiltration for pain relief during perineal repair after childbirth: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 201(2):186.e1, 2009.
- Fransen AF, van de Ven J, Schuit E, *et al.* Simulation-based team training for multi-professional obstetric care teams to improve patient outcome: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *BJOG* 124(4):641, 2017.
- Friedman AM, Ananth CV, Prendergast E, *et al.* Evaluation of third-degree and fourth-degree laceration rates as quality indicators. *Obstet Gynecol* 125(4):927, 2015.
- Frolova AI, Stout MJ, Tuuli MG, *et al.* Duration of the third stage of labor and risk of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 127(5):951, 2016.
- Gardberg M, Stenwall O, Laakkonen E. Recurrent persistent occipito-posterior position in subsequent deliveries. *BJOG* 111(2):170, 2004.
- Gauthaman N, Walters S, Tribe IA, *et al.* Shoulder dystocia and associated manoeuvres as risk factors for perineal trauma. *Int Urogynecol J* 27(4):571, 2016.
- Gherman RB, Tramont J, Muffley P, *et al.* Analysis of McRoberts' maneuver by x-ray pelvimetry. *Obstet Gynecol* 95:43, 2000.
- Ghi T, Youssef A, Martelli F, *et al.* Narrow subpubic arch angle is associated with higher risk of persistent occiput posterior position at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 48(4):511, 2016.
- Goldaber KG, Wendel PJ, McIntire DD, *et al.* Postpartum perineal morbidity after fourth-degree perineal repair. *Am J Obstet Gynecol* 168:489, 1993.
- Goldberg H, Stupp P, Okoroh E, *et al.* Female genital mutilation/cutting in the United States: updated estimates of women and girls at risk, 2012. *Public Health Rep* 131(2):340, 2016.
- Gonen O, Rosen DJD, Dolfin Z, *et al.* Induction of labor versus expectant management in macrosomia: a randomized study. *Obstet Gynecol* 89:913, 1997.
- Gonik B, Allen R, Sorab J. Objective evaluation of the shoulder dystocia phenomenon: effect of maternal pelvic orientation on force reduction. *Obstet Gynecol* 74:44, 1989.
- Goodwin TM, Banks E, Millar LK, *et al.* Catastrophic shoulder dystocia and emergency symphysiotomy. *Am J Obstet Gynecol* 177:463, 1997.
- Grant A, Gordon B, Mackrodt C, *et al.* The Ipswich childbirth study: one year follow up of alternative methods used in perineal repair. *BJOG* 108(1):34, 2001.
- Grobman WA, Miller D, Burke C, *et al.* Outcomes associated with introduction of a shoulder dystocia protocol. *Am J Obstet Gynecol* 205(6): 513, 2011.
- Groenen R, Vos MC, Willekes C, *et al.* Pregnancy and delivery after mid-urethral sling procedures for stress urinary incontinence: case reports and a review of literature. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 19(3):441, 2008.
- Grouz A, Hasson J, Wengier A, *et al.* Third- and fourth-degree perineal tears: prevalence and risk factors in the third millennium. *Am J Obstet Gynecol* 204(4):347.e1, 2011.
- Grünebaum A, McCullough LB, Arabin B, *et al.* Underlying causes of neonatal deaths in term singleton pregnancies: home births versus hospital births in the United States. *J Perinat Med* 45(3):349, 2017.
- Grünebaum A, McCullough LB, Sapra KJ, *et al.* Apgar score of 0 at 5 minutes and neonatal seizures or serious neurologic dysfunction in relation to birth setting. *Am J Obstet Gynecol* 209(4):323.e1, 2013.
- Grünebaum A, McCullough LB, Sapra KJ, *et al.* Early and total neonatal mortality in relation to birth setting in the United States, 2006–2009. *Am J Obstet Gynecol* 211:390.e1, 2014.
- Gülmezoglu AM, Lumbiganon P, Landoulsi S, *et al.* Active management of the third stage of labour with and without controlled cord traction: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 379(9827):1721, 2012.
- Gungor S, Kurt E, Teksoz E, *et al.* Oronasopharyngeal suction versus no suction in normal and term infants delivered by elective cesarean section: a prospective randomized controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 61(1):9, 2006.

- Gunnarsson B, Fasting S, Skogvoll E, *et al.* Why babies die in unplanned out-of-institution births: an enquiry into perinatal deaths in Norway 1999-2013. *Acta Obstet Gynecol Scand* 96(3):326, 2017.
- Gunnarsson B, Smáráson AK, Skogvoll E, *et al.* Characteristics and outcome of unplanned out-of-institution births in Norway from 1999 to 2013: a cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93(10):1003, 2014.
- Gurewitsch ED, Donithan M, Stallings SP, *et al.* Episiotomy versus fetal manipulation in managing severe shoulder dystocia: a comparison of outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 191(3):911, 2004.
- Gurol-Urganci I, Cromwell DA, Edozien LC, *et al.* Third- and fourth-degree perineal tears among primiparous women in England between 2000 and 2012: time trends and risk factors. *BJOG* 120(12):1516, 2013.
- Gydhagen M, Bullarbo M, Nielsen TF, *et al.* Faecal incontinence 20 years after one birth: a comparison between vaginal delivery and caesarean section. *Int Urogynecol J* 25(10):1411, 2014.
- Hale RW, Ling FW. Episiotomy: procedure and repair techniques. Washington, American College of Obstetricians and Gynecologists, 2007.
- Hartfield VJ. Symphysiotomy for shoulder dystocia. *Am J Obstet Gynecol* 155:228, 1986.
- Hawkins JS. Lower genital tract procedures. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* (eds): *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill Education, 2017.
- Henry E, Andres RL, Christensen RD. Neonatal outcomes following a tight nuchal cord. *J Perinatol* 33(3):231, 2013.
- Hernandez C, Wendel GD. Shoulder dystocia. In Pitkin RM (ed): *Clinical Obstetrics and Gynecology*, Vol. XXXIII. Hagerstown, Lippincott, 1990.
- Hoffman M. A comparison of obstetric maneuvers for the acute management of shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 119(part 1): 386, 2011.
- Hoopmann M, Abele H, Wagner N, *et al.* Performance of 36 different weight estimation formulae in fetuses with macrosomia. *Fetal Diagn Ther* 27(4):204, 2010.
- Hutton EK, Cappelletti A, Reitsma AH, *et al.* Outcomes associated with planned place of birth among women with low-risk pregnancies. *CMAJ* 188(5):E80, 2016.
- Jallad K, Steele SE, Barber MD. Breakdown of perineal laceration repair after vaginal delivery: a case-control study. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 22(4):276, 2016.
- Jangö H, Langhoff-Roos J, Rosthoj S, *et al.* Modifiable risk factors of obstetric anal sphincter injury in primiparous women: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 210:59, 2014.
- Jangsten E, Mattsson LÅ, Lyckestam I, *et al.* A comparison of active management and expectant management of the third stage of labour: a Swedish randomised controlled trial. *BJOG* 118(3):362, 2011.
- Jiang H, Qian X, Carroli G, *et al.* Selective versus routine use of episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000081, 2017.
- Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, *et al.* Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 111(1):9, 2003.
- Jönsson ER, Elfaghi I, Rydhström H, *et al.* Modified Ritgen's maneuver for anal sphincter injury at delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 112:212, 2008.
- Kalis V, Laine K, de Leeuw JW, *et al.* Classification of episiotomy: towards a standardisation of terminology. *BJOG* 119(5):522, 2012.
- Kalis V, Landsmanova J, Bednarova B, *et al.* Evaluation of the incision angle of mediolateral episiotomy at 60 degrees. *Int J Gynaecol Obstet* 112:220, 2011.
- Kamisan Atan I, Shek KL, Langer S, *et al.* Does the Epi-No birth trainer prevent vaginal birth-related pelvic floor trauma? A multicentre prospective randomized controlled trial. *BJOG* 123(6):995, 2016.
- Karbanova J, Rusavy Z, Betincova L, *et al.* Clinical evaluation of early postpartum pain and healing outcomes after mediolateral versus lateral episiotomy. *Int J Gynaecol Obstet* 127(2):152, 2014a.
- Karbanova J, Rusavy Z, Betincova L, *et al.* Clinical evaluation of peripartum outcomes of mediolateral versus lateral episiotomy. *Int J Gynaecol Obstet* 124(1):72, 2014b.
- Kargar R, Aghazadeh-Nainie A, Khoddami-Vishteh HR. Comparison of the effects of lidocaine prilocaine cream (EMLA) and lidocaine injection on reduction of perineal pain during perineum repair in normal vaginal delivery. *J Family Reprod Health* 10(1):21, 2016.
- Kariminia A, Chamberlain ME, Keogh J, *et al.* Randomised controlled trial of effect of hands and knees posturing on incidence of occiput posterior position at birth. *BMJ* 328(7438):490, 2004.
- Katheria AC, Brown MK, Faksh A, *et al.* Delayed cord clamping in newborns born at term at risk for resuscitation: a feasibility randomized clinical trial. *J Pediatr* 187:313, 2017.
- Katheria AC, Truong G, Cousins L, *et al.* Umbilical cord milking versus delayed cord clamping in preterm infants. *Pediatrics* 136(1):61, 2015.
- Kc A, Rana N, Mälqvist M, *et al.* Effects of delayed umbilical cord clamping vs early clamping on anemia in infants at 8 and 12 months: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 171(3):264, 2017.
- Kenton K, Mueller M. Episiotomy and obstetric anal sphincter lacerations. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* (eds): *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*, 3a. ed. New York, McGraw-Hill Education, 2017.
- Kettle C, Dowswell T, Ismail KM. Absorbable suture materials for primary repair of episiotomy and second degree tears. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD000006, 2010.
- Kettle C, Dowswell T, Ismail KM. Continuous and interrupted suturing techniques for repair of episiotomy or second-degree tears. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD000947, 2012.
- Kettle C, Hills RK, Jones P, *et al.* Continuous versus interrupted perineal repair with standard or rapidly absorbed sutures after spontaneous vaginal birth: a randomized controlled trial. *Lancet* 359:2217, 2002.
- Kim T, Vogel RI, Mackenthun SM, *et al.* Rigorous simulation training protocol does not improve maternal and neonatal outcomes from shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 127 Suppl 1:3S, 2016.
- Kindberg S, Stehouwer M, Hvidman L, *et al.* Postpartum perineal repair performed by midwives: a randomized trial comparing two suture techniques leaving the skin unsutured. *BJOG* 115:472, 2008.
- Koyanagi A, Zhang J, Dagvadorj A, *et al.* Macrosomia in 23 developing countries: an analysis of a multicountry, facility-based, cross-sectional survey. *Lancet* 381(9865):476, 2013.
- Laine K, Pirhonen T, Rolland R, *et al.* Decreasing the incidence of anal sphincter tears during delivery. *Obstet Gynecol* 111:1053, 2008.
- Landy HJ, Laughon SK, Bailit JL, *et al.* Characteristics associated with severe perineal and cervical lacerations during vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 117(3):627, 2011.
- Langer O, Berkus MD, Huff RW, *et al.* Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol* 165(4 Pt 1):831, 1991.
- Larson JD, Rayburn WF, Harlan VL. Nuchal cord entanglements and gestational age. *Am J Perinatol* 14(9):555, 1997.
- Le Ray C, Carayol M, Jaquemin S, *et al.* Is epidural analgesia a risk factor for occiput posterior or transverse positions during labour? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 123(1):22, 2005.
- Le Ray C, Lepleux F, De La Calle A, *et al.* Lateral asymmetric decubitus position for the rotation of occipito-posterior positions: multicenter randomized controlled trial EVADELA. *Am J Obstet Gynecol* 215(4): 511.e1, 2016.
- Le Ray C, Serres P, Schmitz T, *et al.* Manual rotation in occiput posterior or transverse positions: risk factors and consequences on the cesarean delivery rate. *Obstet Gynecol* 110(4):873, 2007.
- Lerner H, Durlacher K, Smith S, *et al.* Relationship between head-to-body delivery interval in shoulder dystocia and neonatal depression. *Obstet Gynecol* 118(2 Pt 1):318, 2011.
- Leroux N, Bujold E. Impact of chromic catgut versus polyglactin 910 versus fast-absorbing polyglactin 910 sutures for perineal repair: a randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 194(6):1585, 2006.
- Leung TY, Stuart O, Sahota DS. Head-to-body delivery interval and risk of fetal acidosis and hypoxic ischaemic encephalopathy in shoulder dystocia: a retrospective review. *BJOG* 118(4):474, 2011a.
- Leung TY, Stuart O, Suen SS, *et al.* Comparison of perinatal outcomes of shoulder dystocia alleviated by different type and sequence of manoeuvres: a retrospective review. *BJOG* 118(8):985, 2011b.
- Lewicky-Gaupp C, Leader-Cramer A, Johnson LL, *et al.* Wound complications after obstetric anal sphincter injuries. *Obstet Gynecol* 125(5):1088, 2015.
- Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyanjanjarassri K, *et al.* Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD005456, 2007, Reaffirmed 2011.
- Lieberman E, Davidson K, Lee-Parritz A, *et al.* Changes in fetal position during labor and their association with epidural analgesia. *Obstet Gynecol* 105(5 Pt 1):974, 2005.
- MacDorman MF, Declercq E. Trends and characteristics of United States out-of-hospital births 2004-2014: new information on risk status and access to care. *Birth* 43(2):116, 2016.
- MacKenzie IZ, Shah M, Lean K, *et al.* Management of shoulder dystocia: trends in incidence and maternal and neonatal morbidity. *Obstet Gynecol* 110:1059, 2007.
- Malin GL, Bugg GJ, Takwoingi Y, *et al.* Antenatal magnetic resonance imaging versus ultrasound for predicting neonatal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 123(1):77, 2016.

- McCandlish R, Bowler U, Van Asten H, *et al.* A randomised controlled trial of care of the perineum during second stage of normal labour. *BJOG* 105(12):1262, 1998.
- McDonald EA, Gartland D, Small R, *et al.* Dyspareunia and childbirth: a prospective cohort study. *BJOG* 122(5):672, 2015.
- McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, *et al.* Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD004074, 2013.
- McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Maternal Fetal Med* 7(6):292, 1998.
- Mehta SH, Bujold E, Blackwell SC, *et al.* Is abnormal labor associated with shoulder dystocia in nulliparous women? *Am J Obstet Gynecol* 190(6): 1604, 2004.
- Mei-dan E, Walfisch A, Raz I, *et al.* Perineal massage during pregnancy: a prospective controlled trial. *Isr Med Assoc J* 10(7):499, 2008.
- Melamed N, Gavish O, Eisner M, *et al.* Third- and fourth-degree perineal tears—incidence and risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(7): 660, 2013.
- Minassian VA, Jazayeri A, Prien SD, *et al.* Randomized trial of lidocaine ointment versus placebo for the treatment of postpartum perineal pain. *Obstet Gynecol* 100:1239, 2002.
- Mobeen N, Durocher J, Zuberi N, *et al.* Administration of misoprostol by trained traditional birth attendants to prevent postpartum haemorrhage in homebirths in Pakistan: a randomised placebo-controlled trial. *BJOG* 118(3):353, 2011.
- Modanlou HD, Komatsu G, Dorchester W, *et al.* Large-for-gestational-age neonates: anthropometric reasons for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 60:417, 1982.
- Moore HM, Reed SD, Batra M, *et al.* Risk factors for recurrent shoulder dystocia, Washington state, 1987-2004. *Am J Obstet Gynecol* 198:e16, 2008.
- Mornar SJ, Perlow JH. Blunt suture needle use in laceration and episiotomy repair at vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 198:e14, 2008.
- Mous M, Muller SA, de Leeuw JW. Long-term effects of anal sphincter rupture during vaginal delivery: faecal incontinence and sexual complaints. *BJOG* 115(2):234, 2008.
- Mulder FE, Oude Rengerink K, van der Post JA, *et al.* Delivery-related risk factors for covert postpartum urinary retention after vaginal delivery. *Int Urogynecol J* 27(1):55, 2016.
- Mulder FE, Schoffeleer MA, Hakvoort RA, *et al.* Risk factors for postpartum urinary retention: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 119(12):1440, 2012.
- Necesarova P, Karbanova J, Rusavy Z, *et al.* Mediolateral versus lateral episiotomy and their effect on postpartum coital activity and dyspareunia rate 3 and 6 months postpartum. *Sex Reprod Health* 8:25, 2016.
- Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol* 179:476, 1998.
- Nikolajsen S, Løkkegaard EC, Bergholt T. Reoccurrence of retained placenta at vaginal delivery: an observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92(4):421, 2013.
- Noumi G, Collado-Khoury F, Bombard A, *et al.* Clinical and sonographic estimation of fetal weight performed during labor by residents. *Am J Obstet Gynecol* 192(5):1407, 2005.
- Nour NM. Female genital cutting: impact on women's health. *Semin Reprod Med* 33(1):41, 2015.
- Novartis: Methergine. prescribing information. 2012. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/006035s0781bl.pdf. Accessed October 26, 2016.
- Ogueh O, Al-Tarkait A, Vallerand D, *et al.* Obstetrical factors related to nuchal cord. *Acta Obstet Gynecol Scand* 85(7):810, 2006.
- Oliphant SS, Jones KA, Wang L, *et al.* Trends over time with commonly performed obstetric and gynecologic inpatient procedures. *Obstet Gynecol* 116(4):926, 2010.
- Otero M, Boulvain M, Bianchi-Demicheli F, *et al.* Women's health 18 years after rupture of the anal sphincter during child-birth: II. Urinary incontinence, sexual function, and physical and mental health. *Am J Obstet Gynecol* 194(5):1260, 2006.
- Ouzounian JG. Shoulder dystocia: incidence and risk factors. *Clin Obstet Gynecol* 59(4):791, 2016.
- Ouzounian JG, Korst LM, Miller DA, *et al.* Brachial plexus palsy and shoulder dystocia: obstetric risk factors remain elusive. *Am J Perinatol* 30(4):303, 2013.
- Overland EA, Spydslaug A, Nielsen CS, *et al.* Risk of shoulder dystocia in second delivery: does a history of shoulder dystocia matter? *Am J Obstet Gynecol* 200(5):506.e1, 2009.
- Øverland EA, Vatten LJ, Eskild A. Pregnancy week at delivery and the risk of shoulder dystocia: a population study of 2,014,956 deliveries. *BJOG* 121(1):34, 2014.
- Øverland EA, Vatten LJ, Eskild A. Risk of shoulder dystocia: associations with parity and offspring birthweight. A population study of 1,914,544 deliveries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91(4):483, 2012.
- Ozyurt S, Aksoy H, Gedikbasi A, *et al.* Screening occult anal sphincter injuries in primigravid women after vaginal delivery with transperineal use of vaginal probe: a prospective, randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 292(4):853, 2015.
- Paris AE, Greenberg JA, Ecker JL, *et al.* Is an episiotomy necessary with a shoulder dystocia? *Am J Obstet Gynecol* 205(3):217.e1, 2011.
- Patel S, Clark EA, Rodriguez CE, *et al.* Effect of umbilical cord milking on morbidity and survival in extremely low gestational age neonates. *Am J Obstet Gynecol* 211(5):519.e1, 2014.
- Pinette MG, Wax J, Wilson E. The risks of underwater birth. *Am J Obstet Gynecol* 190(5):1211, 2004.
- Pollard ME, Morrisroe S, Anger JT. Outcomes of pregnancy following surgery for stress urinary incontinence: a systematic review. *J Urol* 187(6): 1966, 2012.
- Ponkey SE, Cohen AP, Heffner LJ, *et al.* Persistent fetal occiput posterior position: obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 101(5 Pt 1):915, 2003.
- Pradhan A, Tincello DG, Kearney R. Childbirth after pelvic floor surgery: analysis of Hospital Episode Statistics in England, 2002-2008. *BJOG* 120(2):200, 2013.
- Priddis H, Dahlen HG, Schmied V, *et al.* Risk of recurrence, sub-sequent mode of birth and morbidity for women who experienced severe perineal trauma in a first birth in New South Wales between 2000-2008: a population based data linkage study. *BMC Pregnancy Childbirth* 13:89, 2013.
- Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, *et al.* Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD003248, 2012.
- Rådestad I, Olsson A, Nissen E, *et al.* Tears in the vagina, perineum, sphincter ani, and rectum and first sexual intercourse after childbirth: a nationwide follow-up. *Birth* 35:98, 2008.
- Rahman J, Bhattee G, Rahman MS. Shoulder dystocia in a 16-year experience in a teaching hospital. *J Reprod Med* 54(6):378, 2009.
- Räisänen S, Vehviläinen-Julkunen K, Gissler M, *et al.* High episiotomy rate protects from obstetric anal sphincter ruptures: a birth register-study on delivery intervention policies in Finland. *Scand J Public Health* 39(5):457, 2011.
- Roberts PL, Collier JA, Schoetz DJ, *et al.* Manometric assessment of patients with obstetric injuries and fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 33:16, 1990.
- Rodriguez MI, Seuc A, Say L, *et al.* Episiotomy and obstetric outcomes among women living with type 3 female genital mutilation: a secondary analysis. *Reprod Health* 13(1):131, 2016.
- Rouse DJ, Owen J. Prophylactic cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by means of ultrasonography—a Faustian bargain? *Am J Obstet Gynecol* 181:332, 1999.
- Rubin A. Management of shoulder dystocia. *JAMA* 189:835, 1964.
- Sagi-Dain L, Sagi S. The role of episiotomy in prevention and management of shoulder dystocia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 70(5): 354, 2015.
- Salim R, Peretz H, Molnar R, *et al.* Long-term outcome of obstetric anal sphincter injury repaired by experienced obstetricians. *Int J Gynaecol Obstet* 126(2):130, 2014.
- Sandberg EC. Shoulder dystocia: associated with versus caused by the Zavanelli maneuver. *Am J Obstet Gynecol* 197(1):115, 2007.
- Sandberg EC. The Zavanelli maneuver: 12 years of recorded experience. *Obstet Gynecol* 93:312, 1999.
- Sandberg EC. The Zavanelli maneuver: a potentially revolutionary method for the resolution of shoulder dystocia. *Am J Obstet Gynecol* 152: 479, 1985.
- Sartore A, De Seta F, Maso G, *et al.* The effects of mediolateral episiotomy on pelvic floor function after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 103(4): 669, 2004.
- Schafer R. Umbilical cord avulsion in waterbirth. *J Midwifery Womens Health* 59(1):91, 2014.
- Schramm M. Impacted shoulders—a personal experience. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 23:28, 1983.
- Schummers L, Hutcheon JA, Bodnar LM, *et al.* Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study

- to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstet Gynecol* 125(1): 133, 2015.
- Secher NJ, Arnso P, Wallin L. Haemodynamic effects of oxytocin (Syntocinon) and methylergometrine (Methergin) on the systemic and pulmonary circulations of pregnant anaesthetized women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 57:97, 1978.
- Sen K, Sakamoto H, Nakabayashi Y, *et al.* Management of the occiput posterior presentation: a single institute experience. *J Obstet Gynaecol Res* 39(1):160, 2013.
- Senécal J, Xiong X, Fraser WD, *et al.* Effect of fetal position on second-stage duration and labor outcome. *Obstet Gynecol* 105(4):763, 2005.
- Shaffer BL, Cheng YW, Vargas JE, *et al.* Manual rotation of the fetal occiput: predictors of success and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 194(5):e7, 2006.
- Shaffer BL, Cheng YW, Vargas JE, *et al.* Manual rotation to reduce caesarean delivery in persistent occiput posterior or transverse position. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(1):65, 2011.
- Shinar S, Schwartz A, Maslovitz S, *et al.* How long is safe? Setting the cutoff for uncomplicated third stage length: a retrospective case-control study. *Birth* 43(1):36, 2016a.
- Shinar S, Shenhav M, Maslovitz S, *et al.* Distribution of third-stage length and risk factors for its prolongation. *Am J Perinatol* 33(10):1023, 2016b.
- Shmueli A, Gabbay Benziv R, Hiersch L, *et al.* Episiotomy—risk factors and outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 19:1, 2016.
- Signorello LB, Harlow BL, Chekos AK, *et al.* Postpartum sexual functioning and its relationship to perineal trauma: a retrospective cohort study of primiparous women. *Am J Obstet Gynecol* 184:881, 2001.
- Sikka P, Chopra S, Kalpdev A, *et al.* Destructive operations—a vanishing art in modern obstetrics: 25 year experience at a tertiary care center in India. *Arch Gynecol Obstet* 283(5):929, 2011.
- Snowden JM, Tilden EL, Snyder J, *et al.* Planned out-of-hospital birth and birth outcomes. *N Engl J Med* 373(27):2642, 2015.
- Soltani H, Hutchon DR, Poulouse TA.: Timing of prophylactic uterotonics for the third stage of labour after vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD006173, 2010.
- Spain JE, Frey HA, Tuuli MG, *et al.* Neonatal morbidity associated with shoulder dystocia maneuvers. *Am J Obstet Gynecol* 212(3):353.e1, 2015.
- Spong CY, Beall M, Rodrigues D, *et al.* An objective definition of shoulder dystocia: prolonged head-to-body delivery intervals and/or the use of ancillary obstetric maneuvers. *Obstet Gynecol* 86:433, 1995.
- Stamp G, Kruzins G, Crowther C. Perineal massage in labour and prevention of perineal trauma: randomised controlled trial. *BMJ* 322(7297): 1277, 2001.
- Stock L, Basham E, Gossett DR, *et al.* Factors associated with wound complications in women with obstetric anal sphincter injuries (OASIS). *Am J Obstet Gynecol* 208(4):327.e1, 2013.
- Stotland NE, Caughey AB, Breed EM, *et al.* Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. *Int J Gynaecol Obstet* 87(3):220, 2004.
- Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD005457, 2012.
- Sundquist JC. Long-term outcome after obstetric injury: a retrospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91(6):715, 2012.
- Svanström MC, Biber B, Hanes M, *et al.* Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during caesarean section. *Br J Anaesth* 100: 683, 2008.
- Taylor H, Kleine I, Bewley S, *et al.* Neonatal outcomes of waterbirth: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 101(4):F357, 2016.
- Thoeni A, Zech N, Moroder L, *et al.* Review of 1600 water births. Does water birth increase the risk of neonatal infection? *J Matern Fetal Neonatal Med* 17(5):357, 2005.
- Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD000494, 2012.
- UNICEF. Female genital mutilation and cutting. 2016. Available at: <http://data.unicef.org/topic/child-protection/female-genital-mutilation-and-cutting/>. Accessed October 24, 2016.
- Upadhyay A, Gothwal S, Parihar R, *et al.* Effect of umbilical cord milking in term and near term infants: randomized control trial. *Am J Obstet Gynecol* 208(2):120.e1, 2013.
- Valenzuela P, Saiz Puente MS, Valero JL, *et al.* Continuous versus interrupted sutures for repair of episiotomy or second-degree perineal tears: a randomised controlled trial. *BJOG* 116(3):436, 2009.
- Walsh JM, Kandamany N, Ni Shuibhne N, *et al.* Neonatal brachial plexus injury: comparison of incidence and antecedents between 2 decades. *Am J Obstet Gynecol* 204(4):324.e1, 2011.
- Walsh KA, Grivell RM. Use of endoanal ultrasound for reducing the risk of complications related to anal sphincter injury after vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD010826, 2015.
- Wasden SW, Chasen ST, Perlman JM, *et al.* Planned home birth and the association with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinat Med* November 19, 2016 [Epub ahead of print].
- Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD001808, 2013.
- Whalley PJ, Pritchard JA. Oxytocin and water intoxication. *JAMA* 186:601, 1963.
- Winter J, Kattwinkel J, Chisholm C, *et al.* ventilation of preterm infants during delayed cord clamping (VentFirst): a pilot study of feasibility and safety. *Am J Perinatol* 34(2):111, 2017.
- Woods CE. A principle of physics is applicable to shoulder delivery. *Am J Obstet Gynecol* 45:796, 1943.
- World Health Organization. Eliminating female genital mutilation. Geneva, World Health Organization, 2008.
- World Health Organization. Female genital mutilation and obstetric outcome: WHO collaborative prospective study in six African countries. *Lancet* 367:1835, 2006.
- World Health Organization. Guideline: delayed umbilical cord clamping for improved maternal and infant health and nutrition outcomes. Geneva, World Health Organization, 2014.
- World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva, World Health Organization, 2012.
- Wuest S, Raio L, Wyssmueller D, *et al.* Effects of female genital mutilation on birth outcomes in Switzerland. *BJOG* 116(9):1204, 2009.
- Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, *et al.* Part 13: Neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 132(18 Suppl 2):S543, 2015.
- Yao AC, Lind J. Placental transfusion. *Am J Dis Child* 127:128, 1974.
- Zahalka N, Sadan O, Malinger G, *et al.* Comparison of transvaginal sonography with digital examination and transabdominal sonography for the determination of fetal head position in the second stage of labor. *Am J Obstet Gynecol* 193:381, 2005.

CAPÍTULO 28

Parto pelviano

CLASIFICACIÓN DE LAS PRESENTACIONES PELVIANAS	539
DIAGNÓSTICO	540
VÍA DE PARTO	540
MANEJO DEL TRABAJO DE PARTO Y PARTO	543
VERSIÓN CEFÁLICA EXTERNA	549

El prerrequisito esencial para la realización exitosa del parto pelviano descansa en la completa dilatación del cuello uterino y la ausencia de obstáculos mecánicos serios. Es cierto que en determinada cantidad de casos la extracción a través de un cuello uterino dilatado imperfectamente es posible, pero con frecuencia es efectuado sólo a costa de desgarros cervicales profundos.

—J. Whitridge Williams (1903)

Cerca del término del embarazo, el feto típicamente ha asumido una presentación cefálica. En cambio, si las nalgas o piernas fetales entran en la pelvis antes que la cabeza, la presentación es pelviana. Esta posición fetal es más común en momentos alejados del término del embarazo, ya que en fechas temprana del embarazo cada polo fetal tiene un volumen similar. A término, la presentación pelviana se presenta en aproximadamente 3 a 5% de los partos de un solo feto (Cammu, 2014; Lyons, 2015; Macharey, 2017).

CLASIFICACIÓN DE LAS PRESENTACIONES PELVIANAS

Las categorías de presentaciones pelvianas francas, completas e incompletas difieren en sus relaciones variables entre las nalgas y las extremidades inferiores. Con una presentación pelviana franca,

las extremidades inferiores están flexionadas en las caderas y extendidas en las rodillas, de esta manera los pies descansan cerca de la cabeza (**figura 28-1**). Con una presentación pelviana completa, ambas caderas están flexionadas y una o ambas rodillas están flexionadas (**figura 28-2**). Con una presentación pelviana incompleta una o ambas caderas están extendidas. Como resultado uno o ambos pies o rodillas descansan debajo de las nalgas, de forma tal que un pie o rodilla está más abajo en el canal de parto (**figura 28-3**). Una presentación de pie es pelviana incompleta con uno o ambos pies debajo de las nalgas.

En los fetos pelvianos a término, el cuello puede estar extremadamente hiperextendido en quizás 5%, y se utiliza el término



FIGURA 28-1 Presentación pelviana franca.



FIGURA 28-2 Presentación pelviana completa.

feto que mira a las estrellas (Cimmino, 1975). Con estos problemas, las anomalías uterinas o fetales pueden ser más prevalentes y lamentables si no son identificadas previamente (Phelan, 1983). Con esta hiperextensión, el parto vaginal puede traer como resultado lesiones en la médula espinal cervical. Por tanto, si se identifica a término, ésta es una indicación para parto por cesárea (Westgren, 1981). Dicho esto, la flexión en sí misma puede estar implicada, como en los casos de lesión de la médula espinal que han sido reportados después de un parto por cesárea sin incidentes de estos fetos (Hernandez-Martí, 1984). Con la posición transversal y similar hiperextensión en el cuello fetal, el término que se aplica es *feto volante*.

DIAGNÓSTICO

■ Factores de riesgo

La comprensión de los contextos clínicos que predisponen a la presentación pelviana puede ayudar tempranamente a su reconocimiento. Además de la edad gestacional pretérmino, los factores de riesgo incluyen volumen de líquido amniótico extremos, embarazo múltiple, hidrocefalia, anencefalia, anomalías estructurales uterinas, placenta previa, tumores pélvicos y partos pelvianos previos. Un estudio encontró que después de un parto pelviano, la tasa de recurrencia para una segunda presentación pelviana fue de 100%, y para una tercera presentación pelviana fue de 28% (Ford, 2010).

■ Evaluación

Las maniobras de Leopold para determinar la presentación fetal son analizadas en el capítulo 22 (p. 424). Con la primera maniobra, más difícil, la cabeza fetal redonda ocupa el fondo uterino. La segunda maniobra identifica la espalda en un lado del abdomen y las pequeñas partes en el otro lado. Con la tercera maniobra, si no están ajustadas, las nalgas son móviles más suavemente por encima de la entrada pélvica.



FIGURA 28-3 Presentación pelviana incompleta.

Después del ajuste, la cuarta maniobra muestra que las nalgas están por debajo de la sínfisis. La exactitud de esta palpación varía (Lydon-Rochelle, 1993; Nassar, 2006). De esta manera cuando se sospecha presentación pelviana —o cualquier presentación además de la cefálica— es indicada la evaluación sonográfica.

Durante el examen cervical con una presentación pelviana franca, no se aprecian los pies, pero las tuberosidades isquiáticas fetales, el sacro y el ano son regularmente palpables. Después del descenso fetal posterior, los genitales externos pueden ser distinguidos. Cuando el trabajo de parto es prolongado, las nalgas fetales pueden inflamarse marcadamente, lo que da lugar a que la diferenciación digital de cara y nalgas sea difícil. En algunos casos, el ano puede confundirse con la boca y las tuberosidades isquiáticas con las eminencias males. Con un examen cuidadoso, sin embargo, el dedo encuentra resistencia muscular con el ano, mientras que las mandíbulas se sienten duras, menos flexibles a través de la boca. El dedo a partir del movimiento del ano, puede estar teñido con meconio. La boca y las eminencias males forman una forma triangular, mientras que las tuberosidades isquiáticas y el ano se encuentran en línea recta. Con una presentación pelviana completa, los pies se pueden sentir a lo largo de las nalgas. En la presentación de pie, uno o ambos pies están más abajo de las nalgas.

El sacro fetal y sus protuberancias espinales se palpan para identificar la posición. Al igual que con las presentaciones cefálicas, la posición fetal está diseñada para reflejar las relaciones del sacro fetal con la pelvis materna. Las posiciones incluyen sacro izquierdo anterior (LSA, *left sacrum anterior*), sacro derecho anterior (RSA, *right sacrum anterior*), sacro izquierdo posterior (LSP, *left sacrum posterior*), sacro derecho posterior (RSP, *right sacrum posterior*), y sacro transversal (ST, *sacrum transverse*).

VÍA DE PARTO

Múltiples factores ayudan a determinar la mejor vía de parto para una madre y un feto. Éstos incluyen características fetales, dimen-

siones pélvicas maternas, complicaciones del embarazo coexistentes, experiencia del médico, preferencia de la paciente, capacidades hospitalarias y edad gestacional.

En comparación con sus homólogos a término, los fetos pretérminos con presentación pelviana tienen distintas complicaciones relacionadas con su pequeño tamaño y su inmadurez. Por ejemplo, las tasas de atrapamiento de la cabeza, traumatismos del parto, y mortalidad perinatal puede ser mayores. En consecuencia, el análisis de cada uno por separado es más apropiado.

■ Fetos con presentación pelviana a término

Los análisis obstétricos actuales respecto al parto vaginal de los fetos a término con presentación pelviana han sido tremendamente influenciados por los resultados del estudio Parto Pelviano a Término (*Term Breech Trial*, Hannah, 2000). Éste incluyó 1 041 mujeres asignadas al azar para cesárea planificada y 1 042 para parto vaginal planificado. En el grupo de parto vaginal planificado, 57% en realidad fueron realizados por vía vaginal. El parto por cesárea planificado se asoció con un menor riesgo de mortalidad perinatal en comparación con el parto vaginal planificado: 3 por 1 000 *versus* 13 por 1 000. El parto por cesárea también se asoció con un menor riesgo de morbilidad neonatal “grave”: 1.4 *versus* 3.8%. A corto plazo la morbilidad materna fue similar entre los grupos.

Los críticos del estudio Parto Pelviano a Término enfatizan que menos de 10% de las candidatas se sometieron a pelvimetría radiológica. Además, la mayoría de los resultados incluidos en el complejo de morbilidad neonatal “grave” en realidad no presagian actualmente discapacidad infantil a largo plazo (Whyte, 2004).

A pesar de ese estudio, sin embargo, la información adicional a favor del parto por cesárea proviene de la Organización Mundial de la Salud (Lumbiganon, 2010). A partir de la valoración de más de 100 000 partos de nueve países asiáticos participantes, se reportaron mejores resultados perinatales para el feto pelviano a término con cesárea planificada en comparación con el parto vaginal planificado. Otros estudios han evaluado el resultado neonatal con parto por cesárea y también han encontrado menores tasas de morbilidad y mortalidad neonatal (Hartnack Tharin, 2011; Lyons, 2015; Rietberg, 2005; Vistad, 2015). A partir de su metaanálisis, Berhan y Haileamlak (2016) calcularon el riesgo absoluto de mortalidad perinatal en 0.3% y de traumatismo fetal o morbilidad neurológica en 0.7%.

En contraste, otros estudios apoyan el parto vaginal como una opción a término (Hofmeyr, 2015a). La *Presentation et Mode d'Accouchement*, estudio PREMODA, que se traduce como presentación y modo de parto, no mostró diferencias en las tasas de mortalidad neonatal corregidas y los resultados neonatales según el modo de parto (Goffinet, 2006). En este estudio francés prospectivo y observacional, participaron más de 8 000 mujeres con un feto único a término con presentación pelviana. Se utilizaron criterios estrictos para seleccionar 2 526 de estas gestantes para parto vaginal planificado, y en 71% de ese grupo fue realizado el parto por vía vaginal. Del mismo modo, la información del grupo de estudio Parto pelviano de Lille, en Francia, no mostró una morbilidad excesiva en fetos únicos, nacidos vaginalmente, con presentación pelviana a término, provistos de parámetros biométricos y pelvimétricos maternos fetales estrictos que fueron aplicados (Michel, 2011). Otros estudios más pequeños apoyan estos hallazgos siempre que las pautas sean parte del proceso de selección (Alarab, 2004; Giuliani, 2002; Toivonen, 2012).

La evidencia a largo plazo en apoyo del parto vaginal viene de Eide y asociados (2005). Estos investigadores analizaron la escala de resultados de inteligencia en pruebas aplicadas a más de 8 000 hombres nacidos de partos pelvianos y no se encontraron diferencias en el rendimiento intelectual en aquellos que nacieron por

parto vaginal o cesárea. Además, un seguimiento de 2 años desde el estudio de Parto Pelviano a Término mostró riesgos similares en relación con muerte y retardo en el desarrollo neurológico entre los dos grupos de modalidad de parto (Whyte, 2004).

A pesar de la evidencia en ambos lados del debate, al menos en Estados Unidos, las tasas de intentos de parto vaginal planificado continúan declinando. Y como se predijo, el número de especialistas calificados capaces de decidir de manera segura y atender, en partos vaginales, fetos pelvianos sigue disminuyendo (Chinnock, 2007). Por otra parte, las preocupaciones médico-legales hacen hincapié en el entrenamiento médico dadas las dificultades de este tipo de parto. En respuesta, algunas instituciones han desarrollado entrenamientos para mejorar la competencia de los residentes en el parto pelviano vaginal (Deering, 2006; Maslovitz, 2007).

■ Feto con presentación pelviana pretérmino

En contraste con el feto pelviano a término, no hay pruebas asignadas al azar sobre el parto pelviano prematuro. Además, los estudios de comparación a menudo se hacen difíciles por agrupar, dividir o superponer los grupos de edad gestacional pretérmino. Dicho todo esto, parecería que para el feto pelviano pretérmino, el parto pelviano planificado confiere una ventaja para la supervivencia en comparación con el parto vaginal planificado. Reddy y sus asociados (2012) reportaron información acerca de partos entre 24 y 32 semanas de gestación. Para los fetos pelvianos dentro de estas edades gestacionales, los intentos de parto vaginal rindieron una baja tasa de éxito, y los completados se asociaron con mayores tasas de mortalidad neonatal en comparación con la cesárea planificada. Otras investigaciones han reportado hallazgos similares (Bergenhengouwen, 2014; Demirci, 2012; Muhuri, 2006).

Para fetos pretérminos en subgrupos más jóvenes, de 23 a 28 semanas, los datos son más contradictorios, y algunos estudios no reportan tasas de supervivencia mejorada con el parto por cesárea planificado (Bergenhengouwen, 2015; Kayem, 2015; Thomas, 2016). Para *fetos periviables*, definidos por ellos de 20 a 25^{6/7} semanas, un taller de consenso de las organizaciones perinatales concluyeron que “los datos disponibles no apoyan consistentemente la cesárea de rutina para mejorar la mortalidad perinatal o resultados neurológicos para bebés prematuros pretérminos” (Raju, 2014). Una declaración conjunta posterior del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal (2017) sugirió la consideración del parto por cesárea para fetos periviables a partir de las 23^{0/7} semanas, con recomendación de parto por cesárea a las 25^{0/7} semanas.

Para fetos pelvianos pretérminos más maduros, es decir, entre 32 y 37 semanas, nuevamente hay datos escasos para guiar la selección de la vía de parto. Bergenhengouwen y otros colegas (2015) estudiaron más de 6 800 partos pelvianos en un subgrupo entre 32 y 37 semanas. Con el parto por cesárea programado, encontraron tasas de mortalidad perinatal similares pero menos mortalidad compuesta y morbilidad severa. Aparece en este subgrupo que el peso fetal es probablemente más importante que la edad gestacional. El Comité de Medicina Materno-Fetal de la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá (SOGC, *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*) establece que el parto vaginal pelviano es razonable cuando el peso fetal estimado es >2 500 g (Kotaska, 2009). Existen determinadas preocupaciones acerca del parto de gemelos de presentación no cefálica secundaria que se trata en el capítulo 45 (p. 888).

En Estados Unidos, todos estos hallazgos dan forma a la práctica, y el parto por cesárea es casi uniformemente favorecido para el feto pelviano pretérmino para el que está prevista la reanimación.

■ Complicaciones del parto

Las tasas incrementadas de morbilidad materna y perinatal pueden estar anticipadas con presentaciones pelvianas. Para la madre, ya sea con parto por cesárea o por vía vaginal, la laceración del tracto genital puede ser problemático. Con parto por cesárea, se añade el estiramiento de la parte inferior del segmento uterino por fórceps o por una cabeza fetal mal moldeada que puede extender las incisiones de la histerotomía. Con parto vaginal, especialmente con un segmento uterino inferior adelgazado, la salida posterior de la cabeza a través de un cuello uterino incompleto o con aplicación de fórceps puede causar laceraciones de la pared vaginal o cervical, e incluso ruptura uterina. Las manipulaciones también pueden extender una episiotomía, crear desgarros perineales profundos y aumentar los riesgos de infección. La anestesia suficiente para inducir una relajación uterina apreciable durante el parto vaginal puede causar atonía uterina y, a su vez, hemorragia posparto. La muerte materna es rara, pero las tasas aparecen más altas en aquellos casos con parto por cesárea programado por presentación pelviana: un caso de tasa de mortalidad de 0.47 muertes maternas por 1 000 nacimientos (Schutte, 2007). Por último, los riesgos asociados con el parto vaginal con presentación pelviana se comparan con los riesgos generales de parto por cesárea descritos en el capítulo 30 (p. 568). A largo plazo, los riesgos de la cesárea incluyen aquellos asociados con histerotomía repetida o con parto vaginal después de cesárea (VBAC, *vaginal birth after cesarean*), que se describe con más detalle en el capítulo 31 (p. 593).

Para el feto, la prematuridad y sus complicaciones son frecuentemente comórbidas con presentación pelviana. Las tasas de anomalías congénitas también son mayores (Cammu, 2014; Mostello, 2014). Comparado con la presentación cefálica, el prolapso del cordón umbilical es más frecuente con fetos pelvianos (Behbehani, 2016; Obeidat, 2010). El traumatismo del parto puede incluir fracturas del húmero, clavícula y fémur (Canpolat, 2010; Matsubara, 2008). En algunos casos, la tracción puede separar las epífisis escapular, humeral o femoral (Lamrani, 2011). El trauma es más común con los partos vaginales, pero el traumatismo fetal también se observa con partos por cesárea.

Las lesiones traumáticas raras pueden involucrar tejidos blandos. La lesión del plexo braquial y la parálisis son un ejemplo (Foad, 2008). La médula espinal puede lesionarse o incluso cortarse, o fracturarse las vértebras, especialmente si se emplea una gran fuerza (Vialle, 2007). Los hematomas de los músculos esternocleidomastoideos en ocasiones se desarrollan después del parto pero generalmente desaparecen de modo espontáneo. Por último, la lesión genital puede ser posterior al parto pelviano (Saroha, 2015).

Algunos resultados perinatales pueden ser más inherentes a la posición de la presentación pelviana que al parto. Por ejemplo, el desarrollo de la displasia de la cadera es más común en la presentación pelviana en comparación con la cefálica y no se ve afectado por el modo de parto (de Hundt, 2012; Fox, 2010; Ortiz-Neira, 2012).

■ Técnicas de imagen

En muchos fetos, especialmente en aquellos que son pretérmino, las nalgas son más pequeñas que la cabeza. Además, a diferencia de la presentación cefálica, la cabeza de un feto con presentación pelviana no se somete a moldeamientos apreciables durante el trabajo de parto. Por tanto, si el parto vaginal se considera, el tamaño fetal, el tipo de presentación pelviana y el grado de flexión o extensión del cuello son evaluados. Además, las dimensiones pélvicas son evaluadas para evitar el atrapamiento de la cabeza por desproporción cefalopélvica. La sonografía y la pelvimetría fetal son opciones.

La evaluación de la sonografía fetal ha sido realizada en la mayoría de los casos como parte de la atención prenatal. Si no, anomalías fetales graves, como la hidrocefalia o la anencefalia, pueden determinarse rápidamente con la sonografía. Esto identificará muchos fetos no adecuados para el parto vaginal. También ayudará a asegurar que un parto por cesárea no se realice bajo condiciones de emergencia para un feto anómalo sin posibilidad de supervivencia.

La flexión de la cabeza por lo general también se puede determinar sonográficamente, y para el parto vaginal, la cabeza fetal no debe estar extendida (Fontenot, 1997; Rojansky, 1994). Si la imagen no es segura, entonces una radiografía simple en dos vistas del abdomen materno es útil para definir la inclinación de la cabeza fetal. La identificación sonográfica de un brazo nuchal puede justificar el parto por cesárea para evitar el daño neonatal (Sherer, 1989).

La exactitud de la estimación del peso fetal por sonografía no es modificado por la presentación pelviana (McNamara, 2012). Aunque es variable, muchos protocolos utilizan los pesos fetales $>2\,500\text{ g}$ y $<3\,800\text{ a }4\,000\text{ g}$ o la evidencia de crecimiento intrauterino retardado como criterios de exclusión para el parto vaginal planificado (Azria, 2012; Kotaska, 2009). De manera similar, un diámetro biparietal (BPD, *biparietal diameter*) $>90\text{ a }100\text{ mm}$ es a menudo considerado excluyente (Giuliani, 2002; Roman, 2008).

La pelvimetría evalúa la pelvis ósea materna antes del parto vaginal, y la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de una vista, la resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*) o la radiografía simple son adecuadas. Faltan datos comparativos entre estas modalidades para la pelvimetría, pero la CT se ve favorecida debido a su precisión, baja dosis de radiación y disponibilidad generalizada (Thomas, 1998). En el Hospital Parkland, utilizamos la pelvimetría por CT cuando sea posible para evaluar las dimensiones esenciales de la pelvis (capítulo 2, p. 30). Aunque variables, algunos sugieren mediciones específicas para permitir un parto vaginal planificado: diámetro de entrada anteroposterior $\geq 10.5\text{ cm}$; diámetro transversal de entrada $\geq 12.0\text{ cm}$; y distancia interespinosa de la pelvis media $\geq 10.0\text{ cm}$ (Azria, 2012; Vendittelli, 2006). Algunos han recomendado biometría de correlación materno-fetal. Los valores apropiados incluyen: la suma del conjugado obstétrico de entrada menos el BPD fetal es $\geq 15\text{ mm}$; el diámetro transversal de entrada menos el BPD es $\geq 25\text{ mm}$; y la distancia interespinosa de pelvis media menos el BPD es $\geq 0\text{ mm}$ (Michel, 2011). Con las imágenes MR, Hoffmann y sus colegas (2016) encontraron tasas de éxito en el parto vaginal de 79% en candidatas seleccionadas si la distancia interespinosa supera los 11 cm.

■ Resumen de la toma de decisiones

Actualmente el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos. (2016b) recomienda que “la decisión sobre la modalidad de parto debe depender de la experiencia del especialista de atención médica” y que “el parto vaginal planificado de un feto único a término con presentación pelviana puede ser razonable bajo las pautas de protocolo específicas del hospital”. Estas pautas han sido asumidas por otras organizaciones obstétricas (Kotaska, 2009; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2006). Los riesgos *versus* los beneficios se pesan y se analizan con la paciente. Si es posible, esto se hace preferiblemente antes de la admisión. Una búsqueda diligente es hecha para otras complicaciones, reales o anticipadas, que podrían decidir el parto por cesárea. Las circunstancias comunes se enumeran en el **cuadro 28-1**. Para un resultado favorable con cualquier parto pelviano, como mínimo, el canal de parto debe ser lo suficientemente grande para permitir el paso del feto sin trauma. El cuello uterino debe estar completamente dilatado, y si no es así, entonces un parto por cesárea casi siempre es el método de parto más apropiado si se sospecha desarrollo de compromiso fetal.

CUADRO 28-1 Factores que favorecen el parto por cesárea del feto pelviano

Falta de experiencia del operador
Solicitud de cesárea por una paciente
Feto grande: >3 800 a 4 000 g
Feto pretérmino aparentemente sano y viable, ya sea con trabajo de parto activo o con parto indicado
Crecimiento intrauterino retardado severo
Anomalía fetal incompatible con el parto vaginal
Muerte perinatal o traumatismo neonatal
Presentación pelviana incompleta o de pie
Cabeza hiperextendida
Contracción pélvica o forma pélvica desfavorable determinada clínicamente o con pelvimetría
Parto por cesárea anterior

MANEJO DEL TRABAJO DE PARTO Y PARTO**■ Métodos de parto vaginal**

La conducta tanto del trabajo de parto como del parto difiere entre la presentación cefálica y la presentación pelviana. En primer lugar, el trabajo de parto en la presentación pelviana en general avanza más lentamente, pero el progreso cervical constante es un indicador positivo de proporciones pélvicas adecuadas (Lennox, 1998). El parto pelviano vaginal se realiza por uno de los tres métodos. Con el *parto pelviano espontáneo*, el feto es expulsado por completo sin ningún tipo de tracción o manipulación distinta del soporte del neonato. Con la *extracción pelviana parcial*, el feto es liberado espontáneamente hasta el ombligo, pero el resto del cuerpo es liberado por la tracción del médico y maniobras asistidas, con o sin esfuerzos de expulsión materna. Con la *extracción pelviana total*, el cuerpo fetal completo es extraído por el especialista.

■ Inducción y aumento del trabajo de parto

Al igual que con muchos otros aspectos de la posición pelviana, la inducción o el aumento del trabajo de parto es controvertido. Aquí nuevamente la información es limitada y sobre todo retrospectiva. Con la inducción del trabajo de parto, Burgos y sus colegas (2017) reportaron tasas de parto vaginal equivalentes comparadas con el parto espontáneo. Con la inducción, sin embargo, se reportaron tasas más altas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales. Pero otros han encontrado resultados perinatales similares y tasas de parto por cesárea (Jarniat, 2017; Marzouk, 2011). Finalmente, otros describieron mayores tasas de parto por cesárea con inducción pero resultados neonatales similares (Macharey, 2016).

En muchos estudios, el parto vaginal exitoso se asocia con la progresión ordenada del trabajo de parto. Así, algunos protocolos evitan el aumento para el feto que se presenta pelviano, mientras que otros lo recomiendan solamente para las contracciones hipotónicas (Alarab, 2004; Kotaska, 2009). En mujeres con un feto viable, en el Hospital Parkland, intentamos inducción de amniotomía pero preferimos el parto por cesárea en lugar de la inducción o el aumento farmacológico del trabajo de parto.

■ Manejo del trabajo de parto

A partir de la llegada a la unidad de trabajo de parto, comienza la vigilancia de la frecuencia cardíaca fetal y las contracciones uterinas, y el reclutamiento inmediato del personal necesario incluye: 1) un especialista experto en el arte de la extracción en el parto

pelviano, 2) un asistente para ayudar con el parto, 3) personal que asista con la anestesia puede asegurar una analgesia o anestesia adecuada cuando sea necesario, y 4) un especialista entrenado en la reanimación del neonato. Para la madre, se establece acceso intravenoso. Esto permite, si es necesario, inducción de emergencia de la anestesia o reanimación materna tras hemorragia por laceraciones o por atonía uterina.

Al ingreso, son evaluados el estado de las membranas y la progresión del trabajo de parto. Los conocimientos sobre dilatación cervical, borramiento cervical y estado parcial de la presentación son esenciales para la preparación. Si el trabajo de parto está muy avanzado, la pelvimetría puede que no sea segura si la expulsión fetal en el departamento de radiología es una posibilidad. Sin embargo, esto solamente no debe forzar la decisión de parto por cesárea. Como se mencionó con anterioridad, la progresión del trabajo de parto por pasos, en sí misma, es un buen indicador de la adecuación pélvica (Biswas, 1993). Se completa la evaluación sonográfica, descrita anteriormente. Por último, la elección del parto abdominal o vaginal se basa en factores analizados antes y enumerados en el cuadro 28-1.

Durante el trabajo de parto, la enfermería personalizada es ideal debido a los riesgos de prolapso del cordón, y los médicos deben estar disponibles para tales emergencias. Las pautas para el monitoreo del feto de alto riesgo son aplicadas (cap. 24, p. 478). Para el trabajo de parto de primera etapa, mientras que la mayoría de los médicos prefieren la monitorización electrónica continua, la frecuencia cardíaca fetal se registra como mínimo cada 15 minutos. Un electrodo en el cuero cabelludo se puede colocar con seguridad en el glúteo, pero se evita en los genitales. Si se desarrolla un patrón de frecuencia cardíaca fetal intranquilizante, se debe tomar una decisión con respecto a la necesidad de parto por cesárea.

Cuando las membranas se rompen, ya sea de forma espontánea o artificialmente, el riesgo de prolapso del cordón es apreciable y aumenta cuando el feto es pequeño o cuando la presentación pelviana no es franca. Por tanto, el examen vaginal se realiza inmediatamente después de la ruptura, y se presta especial atención a la frecuencia cardíaca fetal durante los primeros 5 a 10 minutos posteriores.

Para mujeres en trabajo de parto con presentación pelviana, la analgesia epidural continua es defendida por algunos especialistas. Esto puede incrementar la necesidad de aumentar el trabajo de parto y prolongar el mismo en la segunda etapa (Chadha, 1992; Confino, 1985). Estas desventajas potenciales son pesadas contra las ventajas de un mejor alivio del dolor y mayor relajación pélvica en caso de ser necesaria una extensa manipulación. La analgesia debe ser suficiente para la episiotomía, para la extracción pelviana, y para la aplicación de fórceps Piper. La inhalación de óxido nítrico más oxígeno puede proporcionar un mayor alivio del dolor. Si es necesaria anestesia general, debe ser aplicada rápidamente.

■ Parto pelviano espontáneo

Similar al parto de vértice, la expulsión espontánea de un feto pelviano conlleva movimientos cardinales secuenciales. Primero, el ajuste y el descenso de las nalgas suele tener lugar con el diámetro bitrocantérico en uno de los diámetros pélvicos oblicuos. La cadera anterior suele descender más rápidamente que la cadera posterior, y cuando se encuentra la resistencia del fondo pélvico, sigue usualmente una rotación interna de 45 grados, llevando la cadera anterior hacia el arco púbico y permitiendo que el diámetro bitrocantérico ocupe el diámetro anteroposterior de la salida pélvica. Sin embargo, si la extremidad posterior está prolapsada, gira, en lugar de la cadera anterior, hacia la sínfisis púbica.

Después de la rotación, el descenso continúa hasta que el perineo esté distendido por el avance de las nalgas, y aparece la cadera anterior en la vulva. Por flexión lateral del cuerpo fetal, la

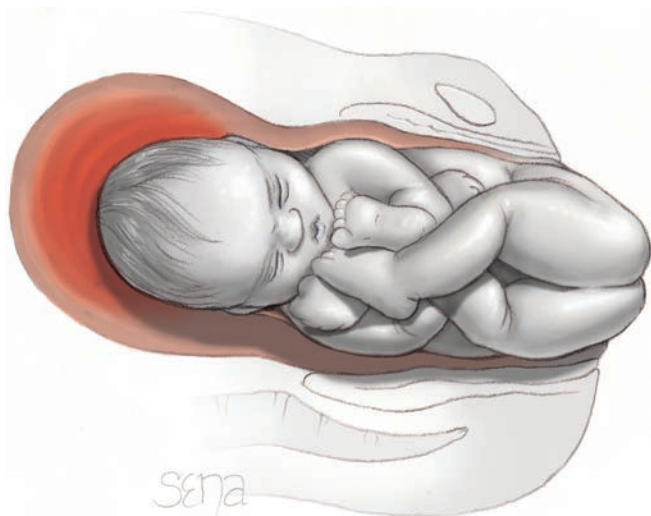


FIGURA 28-4 Las caderas de presentación pélvica franca son liberadas sobre el perineo. La cadera anterior suele salir primero.

cadera posterior es forzada sobre el perineo, que se retrae sobre las nalgas fetales, permitiendo así que el feto se enderece cuando la cadera anterior es expulsada (figura 28-4). Las piernas y los pies siguen a las nalgas y pueden salir espontáneamente o requerir ayuda.

Después de la salida de las nalgas, hay una ligera rotación externa, con la espalda girando hacia delante mientras los hombros son traídos en relación con uno de los diámetros oblicuos de la pelvis. Los hombros luego descienden rápidamente y experimentan rotación interna, con el diámetro bisacromial ocupando el plano anteroposterior. De modo inmediato siguiendo a los hombros, la cabeza, que está flexionada en el tórax, entra en la pelvis en uno de los diámetros oblicuos y luego gira para llevar la parte posterior del cuello bajo la sínfisis púbica. La cabeza, entonces, sale flexionada.

Las nalgas pueden ajustarse en el diámetro transversal de la pelvis, con el sacro dirigido hacia delante o hacia atrás. El mecanismo del trabajo de parto en la posición transversal se diferencia solamente en que la rotación interna es a través de un arco de 90 grados en lugar de 45. Con poca frecuencia, la rotación hace que la parte posterior del feto se extienda hacia atrás en lugar de hacia adelante. Dicha rotación se evita si es posible. Aunque la cabeza puede liberarse permitiendo que el mentón y cara pase por debajo de la sínfisis, la tracción más suave en el cuerpo puede causar extensión de la cabeza, lo que aumenta el diámetro de la cabeza que debe atravesar la pelvis.

■ Extracción pélvica parcial

En el parto pélvico, las partes más grandes y menos comprimidas son expulsadas sucesivamente. Por tanto, la expulsión espontánea es la excepción y el parto vaginal típicamente requiere la participación de un asistente capacitado para el feto que navega en el canal de parto. Yeomans (2017) en la tercera edición de *Obstetricia instrumental* de Cunningham y Gilstrap, aporta observaciones clínicas importantes sobre el tema.

Primeramente, en todos los partos pélvicos, a menos que el perineo esté relajado de modo total, se realiza una episiotomía, lo que es un importante recurso para el parto. Como se analizó en el capítulo 27 (p. 529) la episiotomía mediolateral puede preferirse por su bajo riesgo asociado de laceraciones del esfínter. Idealmente, las nalgas se pueden liberar de modo espontáneo hasta el



FIGURA 28-5 Para liberar la pierna izquierda, dos dedos de la mano izquierda del médico se colocan debajo y paralelos al fémur. El muslo después se abduce ligeramente y la presión de las yemas de los dedos en la fosa poplítea debe inducir la flexión de la rodilla y traer el pie al alcance. Éste es entonces agarrado para liberar suavemente toda la pierna fuera de la vagina. Un procedimiento similar se sigue con la pierna derecha. (Figuras 28-5 a 28-8: reproducidas con permiso de Yeomans ER. Vaginal breech delivery. En Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*, 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

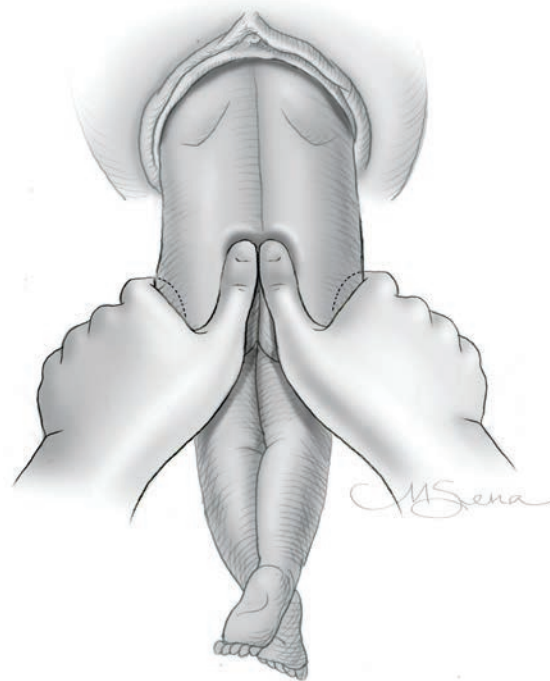


FIGURA 28-6 Para liberar el cuerpo, los pulgares son colocados sobre el sacro, y cada dedo índice se envuelve sobre el tope de la cresta iliaca fetal correspondiente. Se puede observar claramente una tracción suave aplicada hacia abajo hasta las escápulas. (Reproducida con permiso de Yeomans ER. Vaginal breech delivery. En Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*, 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

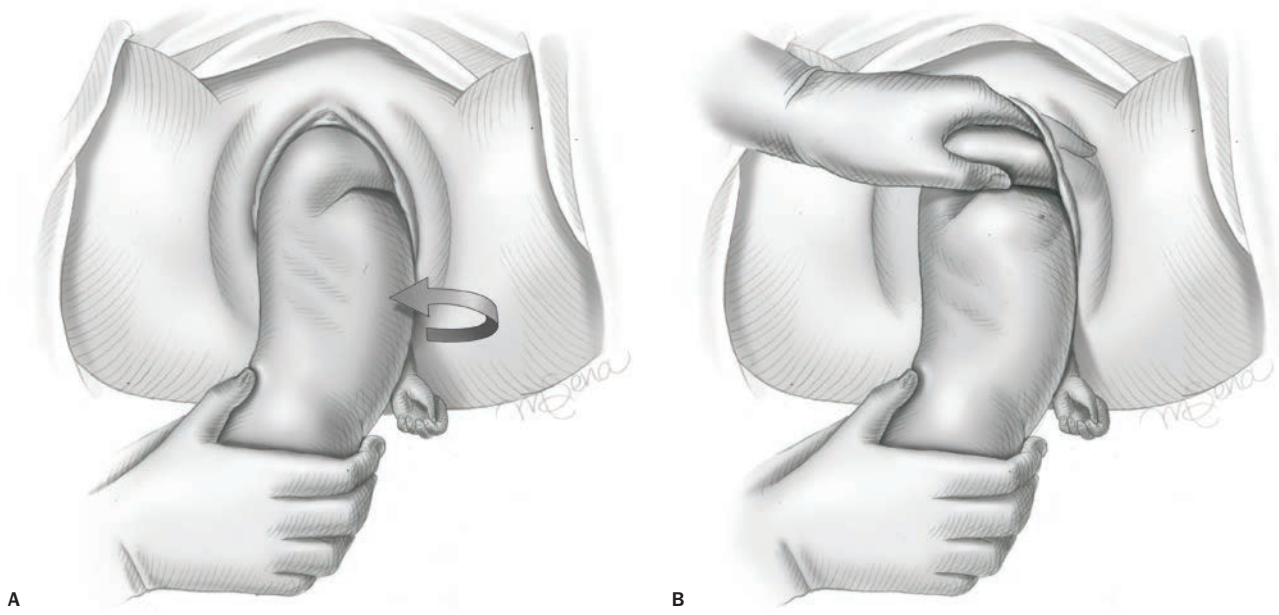


FIGURA 28-7 **A.** Después de la liberación del primer brazo, la rotación de 180 grados del cuerpo fetal lleva el sacro a una posición transversal derecha del sacro (RST, *right sacrum transverse*). **B.** Dedos de la mano del especialista extendidos sobre el hombro derecho y paralelos al húmero. Éstos barren el brazo hacia abajo a través del pecho y hacia afuera. (Reproducida con permiso de Yeomans ER. Vaginal breech delivery En Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

ombiligo. La salida de las nalgas llega hasta el ombligo y el cordón umbilical adjunto en la pelvis. Por tanto, una vez que las nalgas han pasado más allá del introito vaginal, el abdomen, el tórax, los brazos y la cabeza deben ser liberados rápidamente de forma espontánea o asistida.

La cadera posterior se liberará, de modo general desde la posición de 6 en punto, y frecuentemente con suficiente presión para suscitar un incidente de meconio espeso (véase figura 28-4). La cadera anterior luego se libera, seguido por rotación externa a una posición anterior del sacro. Se anima a la madre a continuar empujando mientras el feto desciende hasta que las piernas sean accesibles. Las piernas son liberadas secuencialmente a través de la sujeción del fémur con los dedos del operador colocados de forma paralela a lo largo del eje del fémur, y ejerciendo presión hacia arriba y lateralmente para barrer cada pierna lejos de la línea media (figura 28-5).

Después de la liberación de las piernas, la pelvis ósea fetal se agarra con ambas manos. Los dedos deben descansar sobre las crestas ilíacas superiores anteriores y los pulgares en el sacro. Esto minimiza la posibilidad de lesión de los tejidos blandos del abdomen del feto (figura 28-6). Los esfuerzos de expulsión materna se utilizan de nuevo junto con tracción descendente para acelerar el parto.

Una regla cardinal en la extracción pelviana exitosa es emplear la tracción constante, suave y descendente hasta que las mitades inferiores de las escápulas son liberadas, sin intentar la liberación de los hombros y los brazos hasta que una axila se hace visible. No existe diferencia en relación con qué hombro se libera primero, y existen dos métodos adecuados para su liberación. En el primer método, con las escápulas visibles, el tronco a favor o contra las manecillas del reloj para poner el hombro y el brazo anteriores a la vista (figura 28-7). Durante la liberación del brazo, los dedos y la mano se alinean paralelamente al húmero y actúan para sujetar y prevenir la fractura humeral. El cuerpo del feto se gira 180 grados en la dirección inversa para traer el otro hombro y el brazo en posición para el parto.

El segundo método es empleado si la rotación del tronco no es exitosa. Con esta maniobra el hombro posterior es liberado primero. Para esto los pies son agarrados en una mano y estirados hacia arriba sobre la cara interna del muslo de la madre (figura 28-8). La



FIGURA 28-8 Con poca frecuencia, el brazo posterior debe liberarse primero. Para esto, la mitad inferior del cuerpo fetal se levanta sobre la ingle materna. Los dedos del médico se insertan debajo del hombro posterior y se alinean con el húmero. (Reproducida con permiso de Yeomans ER. Vaginal breech delivery. En Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

mano entra sobre el hombro, los dedos son alineados paralelamente hacia el eje largo del húmero, y el brazo fetal es estirado hacia arriba. El hombro posterior se desliza sobre el margen perineal y es usualmente seguido del brazo y la mano. Luego, al presionar el cuerpo del feto, el hombro anterior emerge debajo del arco púbico, y el brazo y la mano siguen espontáneamente. Después de que se liberan ambos hombros, la espalda del feto tiende a rotar de manera espontánea a la sínfisis. La liberación de la cabeza entonces se puede lograr.

Brazo nual

Durante el parto, uno o ambos brazos fetales ocasionalmente se encuentran en la parte posterior del cuello y se impactan en la entrada de la pelvis. Con tal brazo nual, el parto es más difícil y puede ayudarse girando el feto a través de un semicírculo en una dirección tal que la fricción ejercida por el canal de parto atraiga el codo hacia la cara (figura 28-9). Con un brazo nual derecho, el cuerpo debe girarse en sentido contrario a las manecillas del reloj, lo que hace que la espalda fetal gire hacia la derecha materna. Con un brazo nual izquierdo, la rotación es hacia la dirección de las manecillas del reloj. Si la rotación no logra liberar el brazo nual, puede ser necesario empujar al feto hacia arriba a una parte más amplia de la pelvis. Si la rotación aún no tiene éxito, el brazo nual a menudo se extrae enganchando un dedo o varios dedos sobre él y forzando el brazo sobre el hombro, y bajándolo a la superficie ventral para la liberación del brazo. En este caso, la fractura del húmero o la clavícula es común.

Liberación posterior de la cabeza

Maniobra de Mauriceau. La cabeza fetal se extrae normalmente con fórceps o por una de las diversas maniobras. Con cualquiera de estas técnicas, se evita la hiperextensión del cuello fetal.

Con la maniobra de Mauriceau, el índice y el dedo medio de una mano se aplican sobre el maxilar, para flexionar la cabeza,

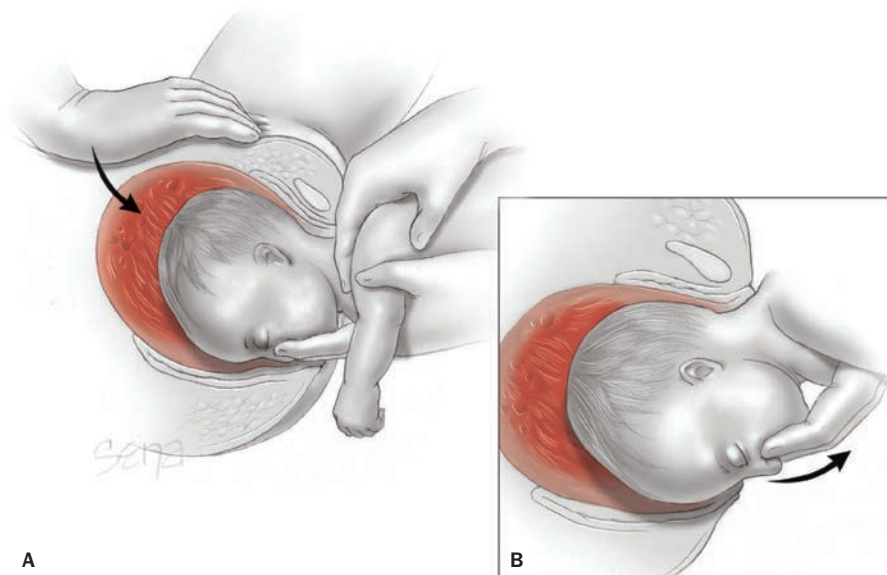


FIGURA 28-10 A. Liberación posterior de la cabeza mediante la maniobra de Mauriceau. Tenga en cuenta que a medida que se libera la cabeza fetal, la flexión de la cabeza se mantiene mediante la presión suprapúbica proporcionada por un asistente. **B.** La presión sobre el maxilar se aplica simultáneamente por el operador a medida que se ejerce una tracción hacia arriba y hacia afuera.

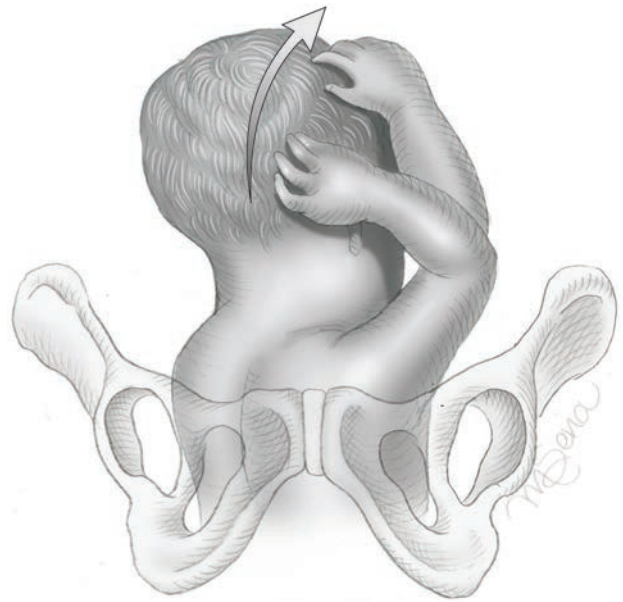


FIGURA 28-9 La reducción de un brazo nual derecho se realiza girando el cuerpo fetal 180 grados en sentido contrario a las manecillas del reloj, lo que dirige la espalda fetal a la derecha materna. La fricción ejercida por el canal de parto atraerá el codo hacia la cara. (Reproducida con permiso de Yeomans ER. Vaginal breech delivery. En Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.

mientras que el cuerpo fetal descansa sobre la palma de la misma mano y el antebrazo (figura 28-10). Las piernas fetales están a horcadas sobre el antebrazo. Dos dedos de la otra mano se enganchan sobre el cuello del feto y se agarran los hombros. La tracción hacia abajo se aplica simultáneamente hasta que la región suboccipital aparece bajo la sínfisis. La presión suprapúbica suave aplicada a la vez por un asistente ayuda a mantener la cabeza flexionada. El cuerpo entonces está ligeramente elevado hacia el abdomen materno, y la boca, la nariz, la frente y el occipital emergen de modo gradual sobre el perineo. Con esta maniobra, el especialista utiliza ambas manos simultáneamente para ejercer una tracción suave y continua hacia abajo mientras se equilibran las fuerzas entre el cuello fetal y el maxilar para evitar la hiperextensión del cuello.

Fórceps. Se pueden utilizar fórceps especializados para liberar posteriormente la cabeza. Los fórceps de Piper, que se muestran en la figura 28-11, o los fórceps de Laufe-Piper pueden aplicarse electivamente o cuando la maniobra de Mauriceau no se puede realizar con facilidad. Las paletillas de los fórceps no se aplican a la cabeza, hasta que esta no se haya introducido en la pelvis mediante una tracción suave, combinada con presión suprapúbica, y esté ajustada. La suspensión del cuerpo del feto en una toalla sostiene al feto de manera efecti-

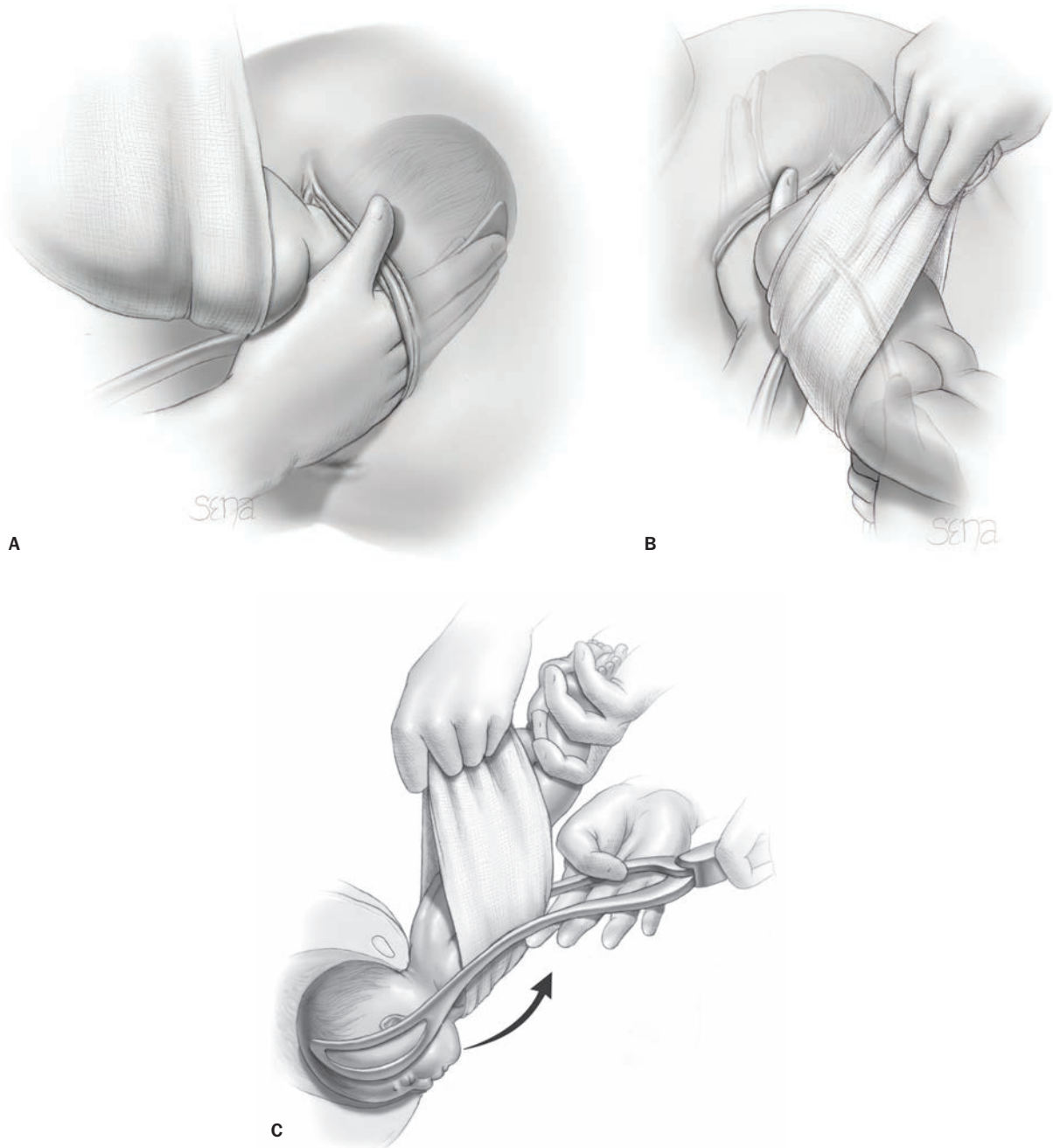


FIGURA 28-11 Fórceps de Piper para la liberación posterior de la cabeza. **A.** El cuerpo fetal se mantiene elevado con una toalla caliente y la paletilla izquierda de los fórceps se aplica a la cabeza. **B.** Se aplica la paletilla derecha con el cuerpo aún elevado. **C.** Fórceps de liberación de la cabeza. Observe la dirección del movimiento que muestra la flecha.

va y ayuda a mantener los brazos y el cordón fuera del camino a medida que se colocan las paletillas de los fórceps.

Debido a que las paletillas de los fórceps se dirigen hacia arriba desde el nivel del perineo, algunos eligen aplicarlas desde una posición de apoyo en una rodilla. Los fórceps de Piper tienen un arco hacia abajo en el vástago para acomodar el cuerpo fetal y carecen de una curva pélvica. Esta forma permite la aplicación directa de la curva cefálica de la paletilla a lo largo de la longitud de la vagina materna y el hueso parietal fetal. La paletilla que se coloca en la izquierda materna se sostiene en la mano izquierda del médico. La mano derecha se desliza entre el cuerpo fetal y la pared lateral izquierda de la vagina materna para guiar la paletilla hacia

adentro y alrededor del hueso parietal. La paletilla opuesta refleja esta aplicación.

Una vez en su lugar, las paletillas están articuladas y el cuerpo fetal descansa sobre los vástagos. La cabeza se libera tirando de manera suave hacia afuera y levantando de modo ligero el mango simultáneamente. Esto hace rodar la cara sobre el perineo, mientras que el occipital permanece debajo de la sínfisis hasta después de que la frente cede. Idealmente, la cabeza y el cuerpo se mueven al unísono para minimizar la hiperextensión del cuello.

Maniobra modificada de Praga. En raras ocasiones, la parte posterior del feto no gira hacia la sínfisis. El feto todavía puede ser libe-

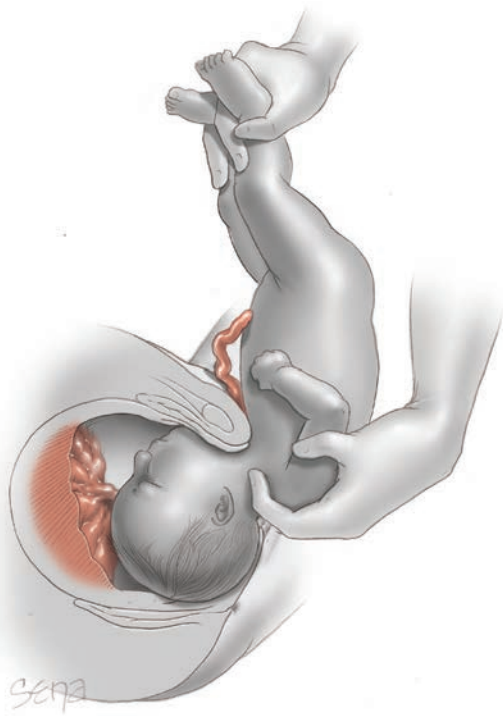


FIGURA 28-12 Liberación de la cabeza utilizando la maniobra modificada de Praga necesaria por la falla del tronco fetal para rotar anteriormente.

rado usando la maniobra modificada de Praga. Con esto, dos dedos de una mano agarran los hombros del feto reclinado desde abajo, mientras que la otra mano levanta los pies hacia arriba sobre el abdomen materno (figura 28-12).

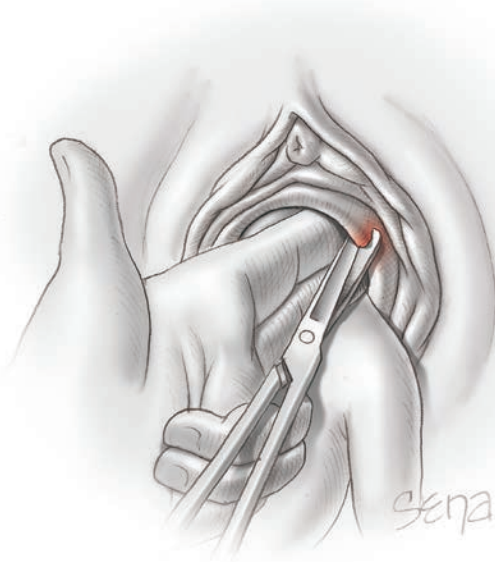


FIGURA 28-13 La incisión de Dührssen se corta a 2 en punto, lo cual es seguido de una segunda incisión a 10 en punto. Con poca frecuencia, se requiere una incisión adicional a 6 en punto. Las incisiones se colocan de modo que minimicen el sangrado de las ramas cervicales lateralmente localizadas de la arteria uterina. Después del parto, las incisiones se reparan como se describe en el capítulo 41 (p. 763).

Atrapamiento de la cabeza. Esta emergencia refleja un cuello uterino incompletamente dilatado o una desproporción cefalopélvica. Primero, en especial con un pequeño feto pretérmino, un cuello uterino con dilatación incompleta puede contraerse alrededor del cuello e impedir la liberación de la cabeza. En este punto, hay que asumir la compresión significativa del cordón, y el manejo del tiempo es esencial. Con una tracción suave del cuerpo fetal, el cuello uterino, a veces, puede ser deslizado manualmente sobre el occipucio. Si no se tiene éxito, entonces las incisiones de Dührssen pueden ser necesarias (figura 28-13). La anestesia general con agentes halogenados o nitroglicerina intravenosa es otra opción para ayudar a la relajación del segmento uterino inferior. Como medida extrema, el traslado del feto más arriba hacia la vagina y el útero, seguidos del parto por cesárea, puede rescatar a un feto pelviano atrapado. Esta *maniobra de Zavanelli* se realiza clásicamente para aliviar la distocia de hombro intratable (Sandberg, 1988). Sin embargo, los informes de casos también han descrito su uso para un atrapamiento de la cabeza (Sandberg, 1999; Steyn, 1994).

En los casos con desproporción cefalopélvica y detención de la cabeza, la maniobra de Zavanelli o sinfisiotomía son opciones (Sunday-Adeoye, 2004; Wery, 2013). Usando analgesia local, la sinfisiotomía divide quirúrgicamente el cartílago sinfiscal que interviene y gran parte de su soporte de ligamentos para ampliar la sínfisis del pubis hasta 2.5 cm (Basak, 2011). La falta de capacitación de los especialistas y la posibilidad de lesiones pélvicas o urinarias maternas potencialmente graves explican su uso poco frecuente en Estados Unidos. Dicho esto, si el parto por cesárea no es posible, la sinfisiotomía puede salvar vidas tanto de la madre como del bebé (Hofmeyr, 2012).

■ Extracción pelviana total

Presentación pelviana completa o incompleta

En ocasiones, puede requerirse la extracción pelviana total completa o incompleta. Se introduce una mano a través de la vagina y se agarran ambos pies fetales. Los tobillos se sostienen con el dedo medio entre ellos. Con una tracción suave, los pies pasan por el introito (figura 28-14). Mientras las piernas comienzan a emer-



FIGURA 28-14 La extracción pelviana completa comienza con la tracción de los pies y los tobillos.

ger a través de la vulva, se continúa la tracción suave hacia abajo. A medida que emergen las piernas, se agarran las partes sucesivamente más altas, primero las pantorrillas y luego los muslos. Cuando las nalgas aparecen en la salida vaginal, se aplica una suave tracción hasta que se liberan las caderas. Los pulgares se colocan sobre el sacro y los dedos sobre las crestas ilíacas. Luego se completa la extracción pelviana, como se describe para la extracción pelviana parcial (p. 544).

Si sólo se puede agarrar un pie, se puede bajar a la vagina y sostener con la mano apropiada, la mano derecha para el pie derecho y la mano izquierda para pie izquierdo (Yeomans, 2017). Con el primer pie asegurado, se introduce la mano opuesta, se pasa hacia arriba a lo largo de la pierna y se guía para ubicar el otro pie. Si la cadera restante está extendida, el segundo pie suele ser fácilmente agarrado y estirado hacia abajo. Si la cadera está flexionada y la rodilla extendida, se engancha un dedo en esa ingle, y la tracción hará que la mitad inferior del feto baje hasta que pueda ser alcanzada la pierna. Para el parto por cesárea, estas maniobras de extracción pelviana total se pueden usar para liberar una presentación pelviana completa, incompleta o de pies a través de la incisión de histerotomía.

Presentación pelviana franca

Durante la extracción completa de la presentación pelviana franca, la tracción moderada se ejerce con un dedo en cada ingle y se ayuda con una episiotomía generosa. Una vez que se empujan las nalgas a través del introito, se completan los pasos descritos para la extracción pelviana parcial (p. 544). Estas maniobras también se utilizan durante el parto por cesárea por presentación pelviana franca a través de una incisión de histerotomía.

Raramente durante el parto vaginal, la presentación pelviana franca podrá requerir descomposición dentro de la cavidad uterina. Atribuido a Pinard (1889), este procedimiento convierte una presentación pelviana franca en una presentación de pie. Se logra con más facilidad sólo si las membranas se han roto recientemente. Se vuelve muy difícil si el líquido amniótico es escaso y el útero está fuertemente contraído alrededor del feto. La relajación farmacológica mediante anestesia general o sulfato de magnesio intravenoso, nitroglicerina o un agente betamimético pueden ser necesarios. Para empezar, dos dedos se llevan a lo largo de una pierna para girar externamente la cadera presionando el lado medio del muslo paralelo al fémur. De manera simultánea, la presión en la fosa poplíteica debe provocar la flexión espontánea de la rodilla, lo que trae el pie correspondiente en contacto con la parte posterior de la mano del especialista. El pie fetal puede entonces ser agarrado y bajado.

VERSIÓN CEFÁLICA EXTERNA

Con la *versión*, la presentación fetal se altera mediante la sustitución física de un polo de una presentación longitudinal para la otra o convirtiendo una posición oblicua o transversal en una presentación longitudinal. Las manipulaciones realizadas a través de las paredes abdominales que producen una presentación cefálica se denominan *versión cefálica externa*. Las manipulaciones realizadas dentro de la cavidad uterina que producen una presentación pelviana se designan como *versión podálica interna*. Este último procedimiento está reservado para el parto de un segundo gemelo descrito en el capítulo 45 (p. 890).

■ Indicaciones

La versión cefálica externa (ECV, *external cephalic version*) reduce la tasa de presentación no cefálica al nacer (Hofmeyr, 2015b). Pa-

ra los fetos pelvianos cerca del término, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a, b) recomienda que se proponga e intente esa versión cuando sea posible. Su tasa de éxito promedia alrededor de 60% (de Hundt, 2014). Para las mujeres con una posición transversal, la tasa de éxito general es significativamente mayor.

En general, la ECV se intenta antes del trabajo de parto en una mujer que ha alcanzado las 37 semanas de gestación. Antes de este momento, la presentación pelviana todavía tiene una alta probabilidad de corregirse espontáneamente. Y si la ECV se realiza demasiado pronto, el tiempo puede permitir una reversión de vuelta a la presentación pelviana (Bogner, 2012). Por último, si los intentos de versión causan una necesidad de parto inmediato, las complicaciones de parto pretérmino tardío iatrogénico generalmente no son graves.

Las contraindicaciones absolutas a la versión externa son pocas. Está contraindicada si el parto vaginal no es una opción, como con placenta previa. Otra es la gestación múltiple. Las contraindicaciones relativas son parto precoz, oligohidramnios o ruptura de las membranas, el conocido cordón nual, anomalías uterinas estructurales, crecimiento intrauterino retardado, y abrupción previa o sus riesgos (Rosman, 2013). Mientras que muchos consideran una cesárea previa una contraindicación, algunos estudios pequeños encontraron que la ECV no estaba asociada con ruptura uterina (Burgos, 2014; Keepanasseril, 2017; Weill, 2017). En el hospital Parkland, no intentamos la versión en estas mujeres. Se necesita más información de estudios clínicos.

Varios factores pueden mejorar las posibilidades de un intento exitoso. Éstos incluyen multiparidad, parte de la presentación no ajustada, no placenta previa, paciente no obesa y abundante líquido amniótico (Kok, 2009, 2011; Velzel, 2015). Para aumentar el último parámetro, Burgos y colaboradores (2014) administraron un bolo de líquido intravenoso 2-L preprocedimiento. Si bien esto mejoró el volumen de líquido amniótico, no aumentó las tasas de éxito de la versión.

■ Complicaciones

El asesoramiento a la paciente incluye un análisis sobre los pequeños pero reales riesgos de abrupción de la placenta, trabajo de parto pretérmino y compromiso fetal. En raras ocasiones, rotura uterina, hemorragia fetomaternal, aloinmunización, embolia de líquido amniótico e incluso la muerte también pueden complicar los intentos de versión externa. Dicho esto, las muertes fetales son raras, las tasas de complicaciones graves suelen ser muy bajas, y las tasas de cesárea emergentes son de 0.5% o menos (Grootscholten, 2008; Rodgers, 2017). E incluso después de ECV exitosa varios informes sugieren que la tasa de parto por cesárea no vuelve completamente a la línea de base para presentaciones de vértice. Específicamente, la distocia, la mala presentación y los patrones fetales cardíacos intranquilizantes pueden ser más comunes en estos fetos completando la versión exitosa (Chan, 2004; de Hundt, 2014; Vézina, 2004).

■ Técnica

La ECV debe llevarse a cabo en un área que tenga fácil acceso a una instalación equipada para realizar partos por cesáreas de emergencia. (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2016a). Debido al riesgo de intervención quirúrgica, se obtiene acceso intravenoso, y las pacientes se abstienen de comer durante 6 o más horas. Se realiza examen sonográfico para confirmar presentación no vértice, documentar la adecuación del volumen de líquido amniótico, excluir anomalías fetales obvias si no se ha hecho previamente, e identificar la ubicación placentaria y la orientación de la columna

vertebral fetal. Se realiza monitorización externa antes del proceder para evaluar la reactividad de la frecuencia cardíaca fetal. La inmunoglobulina anti-D es dada a mujeres con Rh-D negativo. Pueden ser elegidas la tocólisis y la analgesia regional, y la razón de éstas se proporciona en las secciones subsiguientes.

La mujer es colocada con una inclinación lateral izquierda para ayudar a la perfusión uteroplacentaria, y el posicionamiento de Trendelenburg ayuda a la elevación de los glúteos. Durante el procedimiento, preferimos monitorear el movimiento cardíaco fetal sonográficamente. Una cubierta abdominal abundante de gel de ultrasonido permite esto y también minimiza la fricción dolorosa de la piel (Vallikkannu, 2014).

De modo general se intenta primero un giro del feto hacia adelante. Uno o dos médicos pueden participar, y una mano agarra la cabeza. Los glúteos fetales son entonces elevados de la pelvis materna y desplazados lateralmente (figura 28-15). Los glúteos son entonces llevados al fondo materno, mientras la cabeza es simultáneamente dirigida hacia la pelvis. Si el giro hacia adelante no tiene éxito, se intenta un giro hacia atrás. Los intentos de ECV se suspenden por molestias excesivas, frecuencia cardíaca fetal persistentemente anormal o después de varios intentos fallidos. El fracaso no siempre es absoluto. Ben-Meir y sus colegas (2007) reportaron una tasa de versión espontánea de 7% entre 226 versiones fallidas, 2% entre nulíparas y 13% entre múltiparas.

Si la ECV tiene éxito, se repite una prueba sin esfuerzo hasta que se obtiene el resultado normal de la prueba. Si la versión se completa antes de las 39 semanas de gestación, es preferible esperar el trabajo de parto espontáneo y la madurez fetal. En algunos estudios, la inducción del trabajo de parto inmediato está vinculada a tasas más altas de cesáreas (Burgos, 2015; Kuppens, 2013).

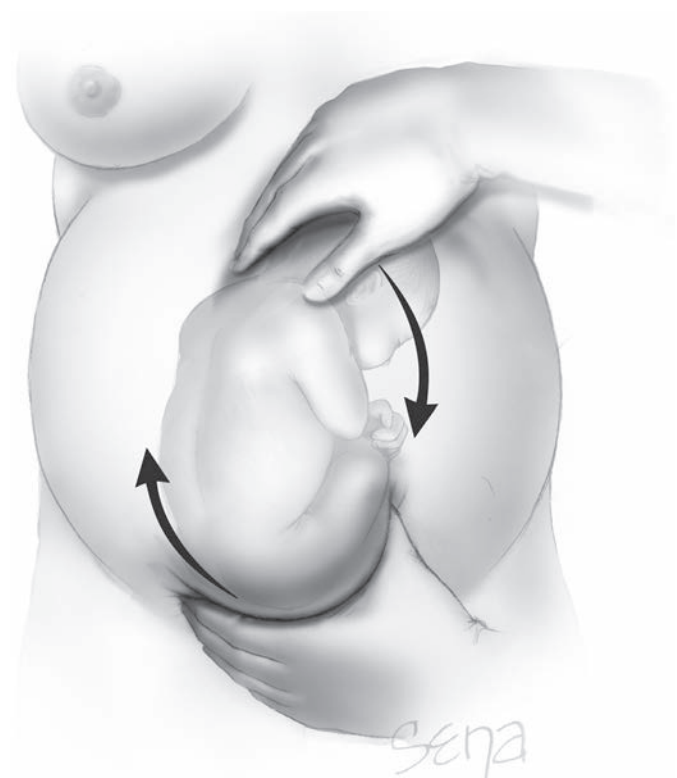


FIGURA 28-15. Versión cefálica externa, con un intento de giro hacia adelante, una presión a favor de las manecillas del reloj es ejercida contra los polos fetales.

■ Tocólisis

Para relajar el útero antes de un intento de ECV, la evidencia existente apoya el uso de tocólisis (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016a). La mayoría de los datos respaldan el uso de los betamiméticos terbutalina y ritodrina (Cluver, 2015). En una prueba de este tipo, Fernandez y colaboradores (1996) informaron que la tasa de éxito con terbutalina subcutánea (52%) fue significativamente más alta que sin ella (27%). Nuestra política en el Parkland Hospital es administrar 250 µg de terbutalina por vía subcutánea a la mayoría de las mujeres antes de intentar la ECV. Cuando se observa taquicardia materna, un efecto secundario conocido de la terbutalina, se inicia el intento. Los datos son limitados y, en algunos casos, no son de apoyo, para agentes alternativos que incluyen bloqueadores de los canales de calcio, como la nifedipina; donantes de óxido nítrico, tales como nitroglicerina; el antagonista del receptor de oxitocina atosiban; y salbutamol, otro betamimético (Burgos, 2010; Hilton, 2009; Kok, 2008; Vani, 2009; Velzel, 2017; Wilcox, 2011).

■ Analgesia de conducción

Se ha informado que la analgesia epidural combinada con tocólisis aumenta las tasas de éxito de las versiones en comparación con la tocólisis sola (Goetzinger, 2011; Magro-Malosso, 2016). Además, las tasas de complicaciones que incluyen trastornos de la frecuencia cardíaca fetal, parto por cesárea de emergencia o abrupción placentaria no fueron mayores con analgesia regional. De las pruebas aleatorizadas, la espinal y la epidural han tenido éxito (Khaw, 2015; Weiniger, 2010). Actualmente la técnica superior y los mejores fármacos para administrar no están claros. En contraste, a partir de datos limitados, la sedación intravenosa no parece mejorar las tasas de éxito (Burgos, 2016; Khaw, 2015).

■ Moxibustión

Ésta es una técnica de la medicina tradicional china que quema una barra de *Artemisia vulgaris* con forma de cigarrillo, que también se conoce como artemisa o en japonés como *moxa*. En el punto de acupuntura BL 67, la barra se coloca directamente contra la piel o se calienta indirectamente una aguja de acupuntura en el sitio para aumentar el movimiento fetal y promover la versión pelviana espontánea (Ewies, 2002). Se realiza por lo general entre las 33 y 36 semanas de gestación para permitir una prueba de ECV si no tiene éxito. Los resultados de los estudios controlados aleatorios son contradictorios (Bue, 2016; Coulon, 2014; Coyle, 2012; Sananes, 2016; Vas, 2013).

REFERENCIAS

- Alarab M, Regan C, O'Connell MP, et al. Singleton vaginal breech delivery at term: still a safe option. *Obstet Gynecol* 2004;103:407.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. External cephalic version. *Practice Bulletin* 2016a feb, núm. 161.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Mode of term in singleton breech delivery. *Committee Opinion* 2006 jul, núm. 340, reaffirmed 2016b
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine: Periviable birth. *Obstetric Care Consensus* 2017 oct, núm. 6.
- Azria E, Le Meaux JP, Khoshnood B, et al. Factors associated with adverse perinatal outcomes for term breech fetuses with planned vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(4):285.e1.
- Basak S, Kanungo S, Majhi C. Symphysiotomy: is it obsolete? *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37(7):770.
- Behbehani S, Patenaude V, Abenhaim HA. Maternal risk factors and outcomes of umbilical cord prolapse: a population-based study. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(1):23.

- Ben-Meir A, Elram T, Tsafirir A, *et al.* The incidence of spontaneous version after failed external cephalic version. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(2):157.
- Berghenhegouwen LA, Meertens LJ, Schaaf J, *et al.* Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;172:1.
- Berghenhegouwen L, Vlemmix F, Ensing S, *et al.* Preterm breech presentation: a comparison of intended vaginal and intended cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2015;126(6):1223.
- Berhan Y, Haileamlak A. The risks of planned vaginal breech delivery versus planned caesarean section for term breech birth: a meta-analysis including observational studies. *BJOG* 2016;123(1):49.
- Biswas A, Johnstone MJ. Term breech delivery: does x-ray pelvimetry help? *Acta N Z J Obstet Gynaecol* 1993;33:150.
- Bognier G, Xu F, Simbrunner C, *et al.* Single-institute experience, management, success rate, and outcome after external cephalic version at term. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;116(2):134.
- Bue L, Lauszus FF. Moxibustion did not have an effect in a randomised clinical trial for version of breech position. *Dan Med J* 2016;63(2):A5199.
- Burgos J, Arana I, Garitano I, *et al.* Induction of labor in breech presentation at term: a retrospective cohort study. *J Perinat Med* 2017;45(3): 299.
- Burgos J, Eguiguren N, Quintana E, *et al.* Atosiban vs. ritodrine as a tocolytic in external cephalic version at term: a prospective cohort study. *J Perinat Med* 2010;38(1):23.
- Burgos J, Iglesias M, Pijoan JL, *et al.* Probability of cesarean delivery after successful external cephalic version. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131(2): 192.
- Burgos J, Pijoan JL, Osuna C, *et al.* Increased pain relief with remifentanyl does not improve the success rate of external cephalic version: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95(5):547.
- Burgos J, Quintana E, Cobos P, *et al.* Effect of maternal intravenous fluid therapy on external cephalic version at term: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(6):665.e1.
- Cammu H, Dony N, Martens G, *et al.* Common determinants of breech presentation at birth in singletons: a population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;177:106.
- Canpolat FE, Köse A, Yurdakök M. Bilateral humerus fracture in a neonate after cesarean delivery. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281(5):967.
- Chadha YC, Mahmood TA, Dick MJ, *et al.* Breech delivery and epidural analgesia. *BJOG* 1992;99:96.
- Chan LY, Tang JL, Tsoi KF, *et al.* Intrapartum cesarean delivery after successful external cephalic version: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 104:155.
- Chinnock M, Robson S. Obstetric trainees' experience in vaginal breech delivery. *Obstet Gynecol* 2007;110:900.
- Cimmino CV, Southworth LE. Persistent hyperextension of the neck in breech ("star-gazing fetus") and in transverse lie ("flying-fetus"): indication for cesarean section. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1975; 125(2):447.
- Cluver C, Gyte GM, Sinclair M, *et al.* Interventions for helping to turn term breech babies to head first presentation when using external cephalic version. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD000184.
- Confino E, Ismajovich B, Rudick V, *et al.* Extradural analgesia in the management of singleton breech delivery. *Br J Anaesth* 1985;57:892.
- Coulon C, Poleszczuk M, Paty-Montaigne MH, *et al.* Version of breech fetuses by moxibustion with acupuncture: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;124(1):32.
- Coyle ME, Smith CA, Peat B. Cephalic version by moxibustion for breech presentation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD003928.
- Deering S, Brown J, Hodor J, *et al.* Simulation training and resident performance of singleton vaginal breech delivery. *Obstet Gynecol* 2006; 107(1): 86.
- de Hundt M, Velzel J, de Groot CJ, *et al.* Mode of delivery after successful external cephalic version: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014;123(6):1327.
- de Hundt M, Vlemmix F, Bais JM, *et al.* Risk factors for developmental dysplasia of the hip: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165(1):8.
- Demirci O, Tuğrul AS, Turgut A, *et al.* Pregnancy outcomes by mode of delivery among breech births. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(2):297.
- Eide MG, Øyen N, Skjaerven R, *et al.* Breech delivery and intelligence: a population-based study of 8 738 breech infants. *Obstet Gynecol* 2005; 105(1):4.
- Ewies AA, Olah KS. The sharp end of medical practice: the use of acupuncture in obstetrics and gynecology. *BJOG* 2002;109(1):1.
- Fernandez CO, Bloom S, Wendel G. A prospective, randomized, blinded comparison of terbutaline versus placebo for singleton, term external cephalic version. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:326.
- Foad SL, Mehlman CT, Ying J. The epidemiology of neonatal brachial plexus palsy in the United States. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(6): 1258.
- Fontenot T, Campbell B, Mitchell-Tutt E, *et al.* Radiographic evaluation of breech presentation: is it necessary? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10:338.
- Ford JB, Roberts CL, Nassar N, *et al.* Recurrence of breech presentation in consecutive pregnancies. *BJOG* 2010;117(7):830.
- Fox AE, Paton RW. The relationship between mode of delivery and developmental dysplasia of the hip in breech infants: a four-year prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92(12):1695.
- Giuliani A, Scholl WMJ, Basver A, *et al.* Mode of delivery and outcome of 699 term singleton breech deliveries at a single center. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1694.
- Goetzinger KR, Harper LM, Tuuli MG, *et al.* Effect of regional anesthesia on the success rate of external cephalic version: a systematic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol* 2011;118(5):1137.
- Goffinet F, Carayol M, Foidart JM, *et al.* Is planned vaginal delivery for breech presentation at term still an option? Results of an observational prospective survey in France and Belgium. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(4):1002.
- Grootsholten K, Kok M, Oei SG, *et al.* External cephalic version-related risks: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;112(5):1143.
- Hannah ME, Hannah WJ, Hewson SA, *et al.* Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicenter trial. *Lancet* 2000;356:1375.
- Hartnack Tharin JE, Rasmussen S, Krebs L. Consequences of the Term Breech Trial in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(7):767.
- Hernandez-Martí M, Dal Canto MC, Kidd JM. Evidence of spinal cord injury in an infant delivered by cesarean section. A case report. *Childs Brain* 1984;11(3):197.
- Hilton J, Allan B, Swaby C, *et al.* Intravenous nitroglycerin for external cephalic version: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 114(3):560.
- Hoffmann J, Thomassen K, Stumpp P, *et al.* New MRI criteria for successful vaginal breech delivery in primiparae. *PLoS One* 2016;11(8):e0161028.
- Hofmeyr GJ, Hannah M, Lawrie TA. Planned caesarean section for term breech delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015a7:CD000166.
- Hofmeyr GJ, Kulier R, West HM. External cephalic version for breech presentation at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2015b;4:CD000083.
- Hofmeyr GJ, Shweni PM. Symphysiotomy for feto-pelvic disproportion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD005299.
- Jarniat A, Eluard V, Martz O, *et al.* Induced labour at term and breech presentation: Experience of a level IIB French maternity. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017;46(7):597.
- Kayem G, Combaud V, Lorthé E, *et al.* Mortality and morbidity in early preterm breech singletons: impact of a policy of planned vaginal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;192:61.
- Keeganasseril A, Anand K, Soundara Raghavan S. Matched cohort study of external cephalic version in women with previous cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;138(1):79.
- Khaw KS, Lee SW, Ngan Kee WD, *et al.* Randomized trial of anaesthetic interventions in external cephalic version for breech presentation. *Br J Anaesth* 2015;114(6):944.
- Kok M, Bais JM, van Lith JM, *et al.* Nifedipine as a uterine relaxant for external cephalic version: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112(2 Pt 1):271.
- Kok M, Cnossen J, Gravendeel L, *et al.* Ultrasound factors to predict the outcome of external cephalic version: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33(1):76.
- Kok M, van der Steeg JW, van der Post JA, *et al.* Prediction of success of external cephalic version after 36 weeks. *Am J Perinatol* 2011;28(2):103.
- Kotaska A, Menticoglou S, Gagnon R. SOGC clinical practice guideline: vaginal delivery of breech presentation: 2009 jun, núm. 226. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;107(2):169.
- Kuppens SM, Hutton EK, Hasaart TH, *et al.* Mode of delivery following successful external cephalic version: comparison with spontaneous cephalic presentations at delivery. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(10): 883.
- Lamrani YA, Maâroufi M, Kamaoui I, *et al.* Neonatal distal femoral epiphyseal dislocation: an ultrasound diagnosis. *J Med Ultrason* 2011;38(4):221.
- Lennox CE, Kwast BE, Farley TM. Breech labor on the WHO partograph. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;62(2):117.
- Lumbiganon P, Laopaiboon M, Gülmezoglu AM, *et al.* Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia: the WHO global survey on maternal and perinatal health 2007-08. *Lancet* 2010;375(9713):490.

- Lydon-Rochelle M, Albers L, Gorwoda J, *et al.* Accuracy of Leopold maneuvers in screening for malpresentation: a prospective study. *Birth* 1993; 20:132.
- Lyons J, Pressey T, Bartholomew S, *et al.* Delivery of breech presentation at term gestation in Canada, 2003–2011. *Obstet Gynecol* 2015;125(5): 1153.
- Macharey G, Gissler M, Rahkonen L, *et al.* Breech presentation at term and associated obstetric risks factors—a nationwide population based cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295(4):833.
- Macharey G, Ulander VM, Heinonen S, *et al.* Induction of labor in breech presentations at term: a retrospective observational study. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293(3):549.
- Magro-Malosso ER, Saccone G, Di Tommaso M, *et al.* Neuraxial analgesia to increase the success rate of external cephalic version: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(3):276.
- Marzouk P, Arnaud E, Oury JF, *et al.* Induction of labour and breech presentation: experience of a French maternity ward. [French]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2011;40(7):668.
- Maslovitz S, Barkai G, Lessing JB, *et al.* Recurrent obstetric management mistakes identified by simulation. *Obstet Gynecol* 2007;109(6):1295.
- Matsubara S, Izumi A, Nagai T, *et al.* Femur fracture during abdominal breech delivery. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278(2):195.
- McNamara JM, Odibo AO, Macones GA, *et al.* The effect of breech presentation on the accuracy of estimated fetal weight. *Am J Perinatol* 2012; 29(5):353.
- Michel S, Drain A, Closset E, *et al.* Evaluation of a decision protocol for type of delivery of infants in breech presentation at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158(2):194.
- Mostello D, Chang JJ, Bai F, *et al.* Breech presentation at delivery: a marker for congenital anomaly? *J Perinatol* 2014;34(1):11.
- Muhuri PK, Macdorman MF, Menacker F. Method of delivery and neonatal mortality among very low birth weight infants in the United States. *Matern Child Health J* 2006;10:47.
- Nassar N, Roberts CL, Cameron CA, *et al.* Diagnostic accuracy of clinical examination for detection of non-cephalic presentation in late pregnancy: cross sectional analytic study. *BMJ* 2006;333:578.
- Obeidat N, Zayed F, Alchalabi H, *et al.* Umbilical cord prolapse: a 10-year retrospective study in two civil hospitals, North Jordan. *J Obstet Gynaecol* 2010;30(3):257.
- Ortiz-Neira CL, Paolucci EO, Donnon T. A meta-analysis of common risk factors associated with the diagnosis of developmental dysplasia of the hip in newborns. *Eur J Radiol* 2012;81(3):e344.
- Phelan JP, Bethel M, DeVore G, *et al.* Use of ultrasonography in the breech presentation with hyperextension of the fetal head. *J Ultrasound Med* 1983;2(8):373.
- Pinard A. On version by external maneuvers. In *Traite du Palper Abdominal*. Paris: Lauwereyns; 1889.
- Raju TN, Mercer BM, Burchfield DJ, *et al.* Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014; 123(5): 1083.
- Reddy UM, Zhang J, Sun L, *et al.* Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(2):117.e1.
- Rietberg CC, Elferink-Stinkens PM, Visser GH. The effect of the Term Breech Trial on medical intervention behaviour and neonatal outcome in The Netherlands: an analysis of 35 453 term breech infants. *BJOG* 2005;112(2):205.
- Rodgers R, Beik N, Nassar N, *et al.* Complications of external cephalic version: a retrospective analysis of 1 121 patients at a tertiary hospital in Sydney. *BJOG* 2017;124(5):767.
- Rojansky N, Tanos V, Lewin A, *et al.* Sonographic evaluation of fetal head extension and maternal pelvis in cases of breech presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:607.
- Roman H, Carayol M, Watier L, *et al.* Planned vaginal delivery of fetuses in breech presentation at term: prenatal determinants predictive of elevated risk of cesarean delivery during labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;138(1):14.
- Rosman AN, Guijt A, Vlemmix F, *et al.* Contraindications for external cephalic version in breech position at term: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92(2):137.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of breech presentation. RCOG Green Top Guidelines. núm. 20b. London; 2006.
- Sananes N, Roth GE, Aissi GA, *et al.* Acupuncture version of breech presentation: a randomized sham-controlled single-blinded trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;204:24.
- Sandberg EC. The Zavanelli maneuver: 12 years of recorded experience. *Obstet Gynecol* 1999;93:312.
- Sandberg EC. The Zavanelli maneuver extended: progression of a revolutionary concept. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(6Pt 1):1347.
- Saroha M, Batra P, Dewan P, *et al.* Genital injuries in neonates following breech presentation. *J Neonatal Perinatal Med* 2015;8(4):421.
- Schutte JM, Steegers EA, Santema JG, *et al.* Maternal deaths after elective cesarean section for breech presentation in the Netherlands. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(2):240.
- Sherer DM, Menashe M, Palti Z, *et al.* Radiologic evidence of a nuchal arm in the breech-presenting fetus at the onset of labor: an indication for abdominal delivery. *Am J Perinatol* 1989;6(3):353.
- Steyn W, Pieper C. Favorable neonatal outcome after fetal entrapment and partially successful Zavanelli maneuver in a case of breech presentation. *Am J Perinatol* 1994;11:348.
- Sunday-Adeoye IM, Okonta P, Twomey D. Symphysiotomy at the Mater Misericordiae Hospital Afikpo, Ebonyi State of Nigeria (1982–1999): a review of 1 013 cases. *J Obstet Gynaecol* 2004;24(5):525.
- Thomas PE, Petersen SG, Gibbons K. The influence of mode of birth on neonatal survival and maternal outcomes at extreme prematurity: a retrospective cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016;56(1):60.
- Thomas SM, Bees NR, Adam EJ. Trends in the use of pelvimetry techniques. *Clin Radiol* 1998;53(4):293.
- Toivonen E, Palomäki O, Huhtala H, *et al.* Selective vaginal breech delivery at term—still an option. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(10):1177.
- Vallikkannu N, Nadzratulaiman WN, Omar SZ, *et al.* Talcum powder or aqueous gel to aid external cephalic version: a randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:49.
- Vani S, Lau SY, Lim BK, *et al.* Intravenous salbutamol for external cephalic version. *Int J Gynecol Obstet* 2009;104(1):28.
- Vas J, Aranda-Regules JM, Modesto M, *et al.* Using moxibustion in primary healthcare to correct non-vertex presentation: a multicentre randomized controlled trial. *Acupunct Med* 2013;31(1):31.
- Velzel J, Vlemmix F, Opmeer BC, *et al.* Atosiban versus fenoterol as a uterine relaxant for external cephalic version: a randomised controlled trial. *BMJ* 2017;26:356.
- Velzel J, de Hundt M, Mulder FM, *et al.* Prediction models for successful external cephalic version: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;195:160.
- Vendittelli F, Pons JC, Lemery D, *et al.* The term breech presentation: neonatal results and obstetric practices in France. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;125(2):176.
- Vézina Y, Bujold E, Varin J, *et al.* Cesarean delivery after successful external cephalic version of breech presentation at term: a comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:763.
- Vialle R, Piétin-Vialle C, Ilharberborde B, *et al.* Spinal cord injuries at birth: a multicenter review of nine cases. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20(6):435.
- Vistad I, Klungsoyr K, Albrechtsen S, *et al.* Neonatal outcome of singleton term breech deliveries in Norway from 1991 to 2011. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(9):997.
- Weill Y, Pollack RN. The efficacy and safety of external cephalic version after a previous caesarean delivery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017; 57(3):323.
- Weiniger CF, Ginosar Y, Elchalal U, *et al.* Randomized controlled trial of external cephalic version in term multiparae with or without spinal analgesia. *Br J Anaesth* 2010;104(5):613.
- Wery E, Le Roch A, Subtil D. Zavanelli maneuver performed in a breech presentation. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;120(2):193.
- Westgren M, Grundsell H, Ingemarsson I, *et al.* Hyperextension of the fetal head in breech presentation. A study with long-term follow-up. *BJOG* 1981;88(2):101.
- Whyte H, Hannah ME, Saigal S, *et al.* Outcomes of children at 2 years after planned cesarean birth versus planned vaginal birth for breech presentation at term: the International Randomized Term Breech Trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(3):864.
- Wilcox CB, Nassar N, Roberts CL. Effectiveness of nifedipine tocolysis to facilitate external cephalic version: a systematic review. *BJOG* 2011;118(4): 423.
- Yeomans ER. Vaginal breech delivery. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.

CAPÍTULO 29

Parto vaginal instrumental

INDICACIONES	553
CLASIFICACIÓN Y REQUISITOS PREVIOS	553
MORBILIDAD	555
PRUEBA DE PARTO VAGINAL INSTRUMENTAL	556
CAPACITACIÓN	556
PARTO CON FÓRCEPS	557
EXTRACCIÓN POR ASPIRACIÓN	562

La función más importante del fórceps es la tracción ejercida con el propósito de pasar la cabeza por el tracto genital. En no pocos casos, sin embargo, particularmente en presentaciones occipitales posteriores, se considera su empleo como instrumento de rotación por su eficacia en esta actividad.

—J. Whitridge Williams (1903)

Los partos instrumentales son partos vaginales realizados con el uso de fórceps o un dispositivo de aspiración o *vacuum*. Una vez que se aplica cualquiera de los dos a la cabeza del feto, la tracción externa genera fuerzas que aumentan el empuje de la madre para que el feto salga a través de la vagina. La función más importante de ambos dispositivos es la tracción. Además, los fórceps también se pueden usar para la rotación, particularmente desde las posiciones occipitales transversales y posteriores.

De acuerdo con los datos de certificado de nacimiento del Reporte Nacional de Estadísticas Vitales, el parto vaginal con ayuda de fórceps o aspiración se utilizó para 3.2% de los nacimientos en Estados Unidos en 2014. Esto representa un descenso de 9.0% respecto al año 1990 (Hamilton, 2015). Para estos partos, se selecciona un dispositivo de aspiración y la relación de partos mediante este y el fórceps es de casi 5:1 (Merriam, 2017). En general, la

mayoría de estos intentos son exitosos. En 2006, sólo 0.4% de las pruebas con fórceps en Estados Unidos y 0.8% de los intentos de extracción por aspiración no dieron como resultado un parto vaginal (Osterman, 2009).

INDICACIONES

Si es técnicamente factible y puede lograrse de manera segura, la terminación del trabajo de parto en la segunda etapa mediante instrumentos de tracción se indica en cualquier condición que amenace a la madre o al feto y que probablemente se alivie con el parto. Algunas indicaciones incluyen patrones inquietantes de ritmo cardíaco fetal y separación prematura de la placenta (Schuit, 2012). En el pasado, se creía que el parto con fórceps protegía la frágil cabeza del bebé prematuro. Sin embargo, los resultados en neonatos que pesan de 500 a 1 500 g no difieren significativamente ya sea con un parto espontáneo o mediante fórceps (Fairweather, 1981; Schwartz, 1983).

Algunas indicaciones maternas incluyen cardiopatía, riesgo pulmonar, infección intraparto y ciertas afecciones neurológicas. Las más comunes son el agotamiento y el trabajo de parto prolongado en la segunda etapa. Sin embargo, no se ha identificado una duración máxima específica más allá de la cual todas las mujeres deben ser consideradas para el parto vaginal instrumental (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016).

El parto instrumental se realiza generalmente desde una estación baja o de salida. Además, el parto por fórceps o aspiración no se debe realizar de forma *electiva* hasta que se cumplan los criterios para un parto de salida. En estas circunstancias, el parto instrumental es una operación simple y segura, aunque con cierto riesgo de lesión del tracto reproductivo inferior de la madre (Yancey, 1999).

CLASIFICACIÓN Y REQUISITOS PREVIOS

La clasificación para el parto vaginal instrumental se resume en el **cuadro 29-1**. En esta se enfatiza que los dos discriminadores de riesgo más importantes para la madre y el recién nacido son la estación y la rotación. La estación se mide en centímetros, de -5 a

CUADRO 29-1 Prerrequisitos para el parto vaginal instrumental y clasificación según estación y rotación^a

Procedimiento	Criterios
Fórceps de salida	Se observa el cuero cabelludo en el introito sin separar los labios El cráneo del feto ha alcanzado el suelo pélvico La cabeza del feto está en o sobre el perineo La cabeza está OA u OP ● La cabeza está en la posición OA u OP derecha o izquierda, pero la rotación es ≤45 grados
Fórceps bajo (2 tipos)	El punto inicial del cráneo fetal se encuentra en la estación ≥+ 2 cm, y no en el suelo pélvico, y: a) La rotación es ≤45 grados, ● b) La rotación es >45 grados
Fórceps medio	La estación se encuentra entre 0 y +2 cm

Prerrequisitos

Cabeza encajada	Operador experimentado	Sin coagulopatía fetal
Presentación de vértice ^{b,c}	Membranas rotas	Sin trastorno de desmineralización fetal
Posición conocida de la cabeza del feto	Cuello uterino completamente dilatado	Disposición para abandonar el OVD
CPD no sospechosa	Anestesia adecuada	Consentimiento informado completado
Peso fetal estimado	Vejiga materna vacía	

^a La clasificación para el sistema de parto de aspiración es la misma que para los fórceps, sólo que este se utiliza para la tracción pero no para la rotación.
^b Se puede utilizar el fórceps, pero no el extractor, para un parto de presentación facial con mentón anterior.
^c El fórceps Piper se puede usar para sacar la cabeza durante el parto de nalgas.
CPD (cephalopelvic disproportion): desproporción cefalopélvica; OA (occiput anterior): occipital anterior; OP (occiput posterior): occipital posterior; OVD (operative vaginal delivery): parto vaginal instrumental.

0 a +5. La estación cero refleja una línea dibujada entre las espinas isquiáticas. Los partos se clasifican como procedimientos de salida, parte baja y parte media de la pelvis. *Los fórceps de la parte alta, en la que los instrumentos se aplican por encima de la estación 0, no tienen lugar en la obstetricia contemporánea.*

Una vez que se evalúan la estación y la rotación, se cumplen varios prerrequisitos que se enumeran en el cuadro 29-1. Para la extracción por aspiración, los fetos también deben tener al menos 34 semanas de gestación y, aunque se usa con poca frecuencia en Estados Unidos, no se debe haber realizado recientemente un muestreo de sangre del cuero cabelludo fetal. De los requisitos, la determinación de la posición correcta de la cabeza es esencial, y la anatomía del cráneo fetal se describe en la [figura 29-1](#). En casos poco claros, la ecografía resulta útil en la identificación de las órbitas fetales y el puente nasal para ayudar en la orientación (Malvasi, 2014).

Se prefiere la analgesia regional o la anestesia general para los fórceps bajos o los procedimientos de la pelvis media, aunque el bloqueo del pudendo puede resultar adecuado para los fórceps de salida. Como se analizó en el capítulo 25 (p. 495), la analgesia regional durante el parto no parece que aumente el riesgo de parto instrumental (Halpern, 2004; Marucci, 2007; Wassen, 2014).

La vejiga se vacía para proporcionar un espacio pélvico adicional y minimizar el trauma de esta. La retención urinaria y la disfunción de la vejiga son a menudo efectos a corto plazo de los partos mediante fórceps y aspiración (Mulder, 2012; Pifarotti, 2014). En particular, la episiotomía y la analgesia epidural, las cuales se asocian con frecuencia, también se identifican como riesgos para la retención urinaria. Los síntomas son breves y generalmente se resuelven con 24 a 48 horas de drenaje pasivo de vejiga con catéter Foley.

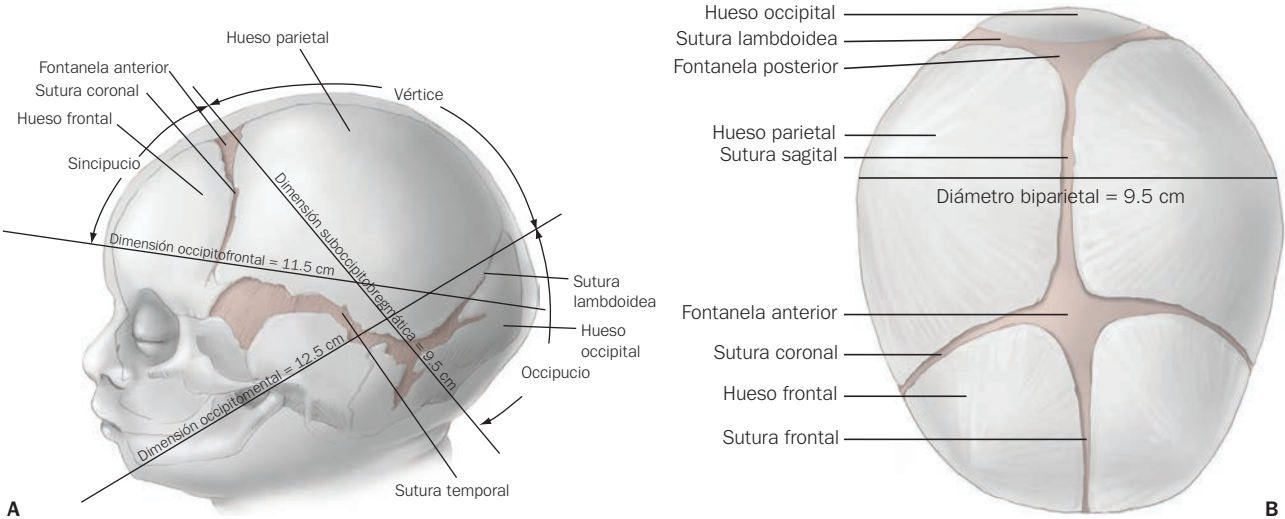


FIGURA 29-1 Cabeza del feto (A, B) a término que muestra fontanelas, suturas y varias dimensiones.

MORBILIDAD

Existe un mayor riesgo de ciertas morbilidades tanto para la madre como para el feto cuando se emplea el parto instrumental. En general, están relacionadas con la facilidad con la que se realiza el parto.

■ Morbilidad materna

En general, una estación más alta y/o un mayor grado de rotación aumentan las posibilidades de lesiones maternas o fetales. La morbilidad se compara más adecuadamente con la morbilidad por parto mediante cesárea, y no con el parto vaginal espontáneo. Éste es el elemento de comparación más apropiado porque la alternativa al parto instrumental indicado es el parto por cesárea. Por ejemplo, la herida posparto o la infección uterina es más frecuente en mujeres después de una cesárea en comparación con el parto vaginal instrumental (Bailit, 2016; Halscott, 2015). Además, en un estudio de más de 1 millón de nacimientos, Spiliopoulos y colegas (2011) informaron que el parto por cesárea, a diferencia del parto vaginal instrumental, constituía un riesgo de histerectomía periparto.

Laceraciones

Las mismas condiciones que llevan a las indicaciones para el parto instrumental también aumentan la necesidad de episiotomía y la probabilidad de laceraciones (de Leeuw, 2008). Dicho esto, los partos por fórceps y aspiración se relacionan con tasas más altas de laceraciones de tercer y cuarto grado, así como de laceraciones de la pared vaginal y del cuello uterino (Gurol-Urganci, 2013; Hirayama, 2012; Landy, 2011; Pergialiotis, 2014). Al parecer, éstas ocurren más frecuentemente con los fórceps en comparación con la extracción por aspiración, y en especial si hay una episiotomía de línea media (Kudish, 2006; O'Mahony, 2010). Hagadorn-Freathy y colaboradores (1991) reportaron una tasa de 13% de extensiones de episiotomía de tercer y cuarto grado y laceraciones vaginales por fórceps de salida, 22% por fórceps para la parte baja con menos de 45 grados de rotación, 44% por fórceps para la parte baja con una rotación de más de 45 grados, y 37% para los partos por fórceps para la parte media.

En un esfuerzo por reducir las tasas de laceraciones de tercer y cuarto grados, y coincidiendo con los esfuerzos generales para reducir el uso sistemático de la episiotomía, muchos partidarios de esta práctica la indicaron solamente con el parto instrumental. Si se requiere una episiotomía, la episiotomía mediolateral puede producir un efecto protector contra estas laceraciones perineales más extensas (De Leeuw, 2008; De Vogel, 2012; Hirsch, 2008). La desarticulación temprana de los fórceps y la interrupción del empuje materno durante la desarticulación también pueden contribuir a la protección. Por último, estas lesiones son más comunes con una posición occipital posterior (Damron, 2004). Por tanto, la rotación manual o con fórceps hacia una posición occipital anterior y luego un parto posterior con tracción puede disminuir las tasas de lesión del tracto reproductivo inferior (Bradley, 2013).

Trastornos del suelo pélvico

Este término abarca la incontinencia urinaria, la incontinencia anal y el prolapso de los órganos pélvicos. Se ha sugerido que el parto vaginal instrumental es un posible factor de riesgo para que ocurran cada una de estas condiciones. Los mecanismos propuestos incluyen riesgo estructural y/o denervación del suelo pélvico como resultado de las fuerzas ejercidas durante el parto.

La paridad y específicamente el parto vaginal son factores de riesgo para la incontinencia urinaria (Gyhagen, 2013; Rortveit, 2003). Sin embargo, muchos estudios no apoyan que exista un ma-

yor riesgo en comparación con el parto vaginal solo (Gartland, 2016; Leijonhufvud, 2011; MacArthur, 2016; Tähtinen, 2016).

Las pruebas que vinculan la incontinencia anal con el parto vaginal instrumental son contradictorias. Algunos estudios muestran que el trastorno del esfínter anal causado por una episiotomía de orden superior, pero no el modo de parto, es el principal factor etiológico notablemente asociado con la incontinencia anal (Bols, 2010; Evers, 2012; Nygaard, 1997). Por el contrario, otros vinculan directamente el parto instrumental con esta complicación (Dolan, 2010; MacArthur, 2013). Sin embargo, puede que estos estudios no sean incongruentes: recuerde que el parto instrumental se asocia con mayores tasas de episiotomía de orden superior. Es importante destacar que varios estudios y revisiones no han encontrado que mediante cesárea la paciente esté protegida contra la incontinencia anal (Nelson, 2010). Por último, la evidencia que relaciona el prolapso de órganos pélvicos con el parto instrumental también arroja resultados mixtos (Gyhagen, 2013; Handa, 2012; Volløyh-aug, 2015).

■ Morbilidad perinatal

Lesión perinatal aguda

Estas lesiones son más frecuentes con el parto vaginal instrumental que con el parto por cesárea o el parto vaginal espontáneo. Las lesiones pueden ocurrir con cualquiera de los métodos. Son más frecuentes con la extracción por aspiración, y los tipos asociados con este dispositivo incluyen cefalohematoma, hemorragia subgaleal, hemorragia retiniana, ictericia neonatal derivada de estas hemorragias, distocia de hombro, fractura clavicular y laceraciones del cuero cabelludo. El cefalohematoma y la hemorragia subgaleal son lesiones extracraneales descritas en el capítulo 33 (p. 628). El parto vaginal asistido con fórceps tiene tasas más altas de lesión del nervio facial, lesión del plexo braquial, fractura de cráneo deprimida y abrasión corneal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015; Demissie, 2004; Dupuis, 2005). Algunos estudios han asociado la extracción por aspiración con tasas más altas de hemorragia intracraneal, mientras que otros muestran tasas similares con cualquiera de los dos métodos (Towner, 1999; Wen, 2001; Werner, 2011).

Si se compara el parto vaginal instrumental con la cesárea, puede observarse que las tasas de hematoma extracraneal, fractura de cráneo, lesión del nervio facial o plexo braquial, hemorragia retiniana y laceración facial o del cuero cabelludo son menores con el parto por cesárea y con este último se elimina la distocia de hombros. Sin embargo, es importante destacar que las tasas de acidemia fetal no aumentan con el parto instrumental (Contag, 2010; Walsh, 2013). Las tasas de hemorragia intracraneal son similares entre los recién nacidos paridos con la ayuda de la extracción por aspiración, el fórceps o la cesárea durante el trabajo de parto (Towner, 1999). Sin embargo, estas tasas son más altas que las de los partos espontáneos o por cesárea antes del trabajo de parto. Estos autores sugieren que el factor de riesgo común para la hemorragia intracraneal es el parto anormal. Werner y colegas (2011), en su evaluación de más de 150 000 partos únicos, informaron que el parto asistido por fórceps se asoció con menos complicaciones neurológicas totales en comparación con el parto asistido por aspiración o la cesárea. Sin embargo, como un subconjunto, la hemorragia subdural fue significativamente más frecuente en ambas cohortes con uso de instrumentos en comparación con los neonatos en el grupo de parto por cesárea.

Si se compara el parto instrumental rotativo y el parto por cesárea en la segunda etapa, puede notarse que las tasas de morbilidad materna y neonatal son similares (Aiken, 2015; Bahl, 2013; Stock, 2013). Por ejemplo, en su gran serie, Tempest y colegas (2013) encontraron tasas de morbilidad similares entre los fetos mal posicionados durante el parto en la segunda etapa que se so-

metieron a rotación de Kielland, extracción por aspiración rotacional o parto por cesárea de emergencia.

Al comparar los fórceps medios y el parto por cesárea, los informes de las tasas de morbilidad neonatal provienen de estudios más antiguos y son contradictorios. En el estudio de Towner y colegas (1999), se informaron riesgos similares para la hemorragia intracraneal. Bashore y colegas (1990) observaron puntuaciones de Apgar comparables, valores ácido-base de la sangre del cordón umbilical, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales y traumatismo del parto entre estos dos. Sin embargo, en otro estudio, Robertson y colaboradores (1990) informaron tasas significativamente más altas de estos resultados adversos en el grupo de los fórceps medios. Hagadorn-Freathy y colegas (1991) informaron un aumento en el riesgo de parálisis del nervio facial (9%) con parto por fórceps medios. En un informe reciente que comparó los procedimientos de fórceps bajo y mediano, Ducarme y colaboradores (2015) encontraron tasas de morbilidad comparables.

Mecanismos de lesión aguda

Los tipos de lesión fetal con parto instrumental pueden explicarse generalmente por las fuerzas ejercidas. En casos de cefalohematoma o hemorragia subgaleal, la succión y tal vez la rotación durante la extracción por aspiración puede conducir a una laceración de un vaso primario. La hemorragia intracraneal puede deberse a la fractura del cráneo y a la laceración de vasos o a laceración de vasos solos debido a las fuerzas ejercidas. Con parálisis del nervio facial, una de las hojas del fórceps puede comprimir el nervio contra los huesos faciales. Las mayores tasas de distocia de hombros observadas con la extracción por aspiración o con *vacuum* pueden ser consecuencia del ángulo de tracción. Con *vacuum*, este ángulo crea fuerzas vectoriales que, en realidad, empujan el hombro anterior hacia la sínfisis del pubis (Caughey, 2005). Para explicar la lesión del plexo braquial, Towner y Ciotti (2007) propusieron que a medida que la cabeza del feto desciende por el canal de parto, los hombros pueden permanecer por encima de la entrada de la pelvis. Por tanto, similar a la distocia de hombros en la sínfisis, esta "distocia de hombro en la entrada de la pelvis" es superada por las fuerzas de tracción pero con estiramiento concomitante en el plexo braquial.

Morbilidad infantil a largo plazo

Las pruebas con respecto a los resultados del desarrollo neurológico a largo plazo en niños nacidos por parto instrumental son tranquilizadoras. En un estudio anterior, Seidman y colegas (1991) evaluaron a más de 52 000 reclutas de las Fuerzas de Defensa de Israel a la edad de 17 años y descubrieron que, independientemente del modo de parto, las tasas de deterioro físico o cognitivo eran similares. Wesley y colegas (1992) observaron puntuaciones de inteligencia similares entre niños de 5 años que nacieron a partir de partos espontáneos, con fórceps o aspiración. Murphy y colaboradores (2004) no encontraron ninguna relación entre el parto por fórceps y la epilepsia en una cohorte de más de 21 000 adultos. En su revisión epidemiológica, O'Callaghan y colegas (2011) no encontraron una asociación entre la parálisis cerebral y el parto instrumental. Por último, Bahl y colegas (2007) señalaron que la incidencia de morbilidad del desarrollo neurológico fue similar en los niños nacidos mediante parto por fórceps exitoso, parto por fórceps fallido con cesárea o parto por cesárea sin fórceps.

Los datos relativos a los partos con fórceps medio son en su mayor parte tranquilizadores. Broman y colegas (1975) informaron que los bebés nacidos por medio de los fórceps tenían puntuaciones de inteligencia ligeramente más altas a la edad de 4 años en comparación con los niños que nacieron de forma espontánea. Sin embargo, utilizando la misma base de datos, Friedman y colegas (1977, 1984) analizaron las puntuaciones de inteligencia a los 7 años de

edad o después. Llegaron a la conclusión de que los niños nacidos con la ayuda de fórceps medio tenían menores coeficientes de inteligencia promedio en comparación con los nacidos con ayuda de fórceps de salida. En otro informe de esta base de datos, Dierker y colegas (1986) compararon los resultados a largo plazo de los niños extraídos mediante fórceps medio con los nacidos por cesárea después de la distocia. La fortaleza de este estudio es la idoneidad del grupo de control. Estos investigadores informaron que el parto por medio de fórceps no se relacionaba con la discapacidad del desarrollo neurológico. Por último, Nilsen (1984) evaluó a hombres de 18 años y descubrió que los que habían nacido mediante fórceps de Kielland tenían puntuaciones de inteligencia más altas que los nacidos espontáneamente, por extracción con *vacuum* o por cesárea.

PRUEBA DE PARTO VAGINAL INSTRUMENTAL

Si se espera que un intento de realizar un parto instrumental sea difícil, entonces debe considerarse una prueba. La conducción de la mujer a un quirófano para este intento, el cual podría continuarse mediante un parto por cesárea si el instrumental falla, tiene sus ventajas. Si el fórceps no se puede aplicar satisfactoriamente, el procedimiento se detiene y se realiza la extracción por aspiración o el parto por cesárea. Con el primero, si el feto no desciende con tracción, debe abandonarse la prueba y realizarse un parto por cesárea.

Con tales advertencias, el parto por cesárea después de un intento de parto vaginal instrumental no se asoció con resultados neonatales adversos si hubo un seguimiento fiable del ritmo cardíaco fetal (Alexander, 2009). Un estudio similar evaluó a 122 mujeres que experimentaron una prueba con fórceps de la cavidad media o extracción por aspiración en un entorno con todos los preparativos para el parto por cesárea (Lowe, 1987). Los investigadores no encontraron diferencias significativas en la morbilidad neonatal o materna inmediata en comparación con la de 42 mujeres que, con las mismas indicaciones, tuvieron partos por cesárea pero sin una prueba de este tipo. Por el contrario, en el caso de 61 mujeres, para las cuales los procedimientos por fórceps o aspiración tuvieron un fallo "inesperado" además de que no habían preparativos previos para el parto inmediato por cesárea, la morbilidad neonatal fue mayor.

Algunos factores asociados con el fracaso del parto instrumental son la posición occipital posterior persistente y un peso al nacer >4 000 g (Ben-Haroush, 2007; Verhoeven, 2016). Sin embargo, Palatnik y colegas (2016) descubrieron que los factores de riesgo predijeron el éxito de manera deficiente. En general, para evitar la morbilidad con el empleo fallido del fórceps o el parto por aspiración, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2015) advierte que estas pruebas deben intentarse sólo si la evaluación clínica sugiere un resultado exitoso. También hacemos hincapié en una capacitación adecuada.

La instrumentación secuencial implica con mayor frecuencia un intento de extracción con *vacuum* seguido de uno con fórceps. Lo más probable es que esto se deba a la mayor tasa de finalización con fórceps en comparación con la extracción por aspiración señalada anteriormente. Esta práctica aumenta de modo significativo los riesgos de traumatismo fetal (Dupuis, 2005; Gardella, 2001; Murphy, 2011). Debido a estos resultados adversos, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2015) recomienda no usar los instrumentos de forma secuencial a menos que exista una "razón convincente y justificable".

CAPACITACIÓN

A medida que la tasa de parto vaginal instrumental ha disminuido, lo mismo ha sucedido con las oportunidades de capacitación (Fit-

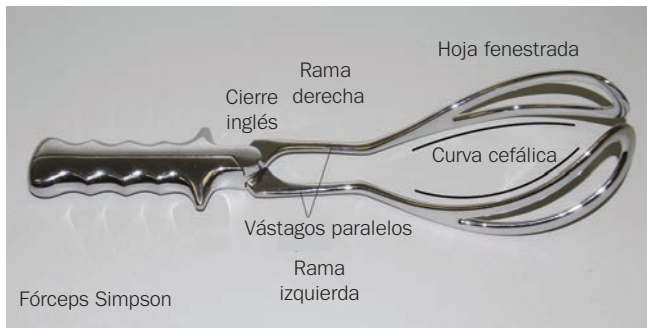


FIGURA 29-2 Los fórceps Simpson tienen hojas fenestradas, vástagos paralelos y cierre inglés. La curva céfalica acomoda la cabeza fetal.

zwater, 2015; Kyser, 2014). En muchos programas la capacitación, incluso en procedimientos de fórceps bajo y de salida, ha alcanzado niveles críticamente bajos. Para los residentes que completaron la capacitación en 2015, el Consejo de Acreditación para la Educación Médica informó una media de sólo cinco partos con fórceps, y la de aspiración fue de 16.

Debido a que la capacitación práctica tradicional ha evolucionado, los programas de residencia deben tener operadores calificados y fácilmente disponibles para enseñar estos procedimientos por simulación y también en casos reales (Skinner, 2017; Spong, 2012). Se ha informado la efectividad de la capacitación por simulación (Dupuis, 2006, 2009; Leslie, 2005). En un programa, las tasas de morbilidad materna y neonatal con parto instrumental disminuyeron después de la implementación de un programa de educación formal que incluía un maniquí y un modelo de pelvis (Cheong, 2004). En otro, 59% de aumento en los partos con fórceps durante 2 años se relacionó con la asignación de un solo instructor experimentado y proactivo para enseñar la técnica del fórceps a residentes en trabajo de parto y parto (Solt, 2011).

PARTO CON FÓRCEPS

■ Diseño

Se denomina *fórceps* al instrumento emparejado, y cada miembro de este par se llama rama. Las ramas se nombran de izquierda o de derecha de acuerdo con el lado de la pelvis materna al que se aplican (figura 29-2). Cada rama tiene cuatro componentes: hoja, vástago, cierre y mango (figura 29-3). Cada hoja tiene un dedo, un talón y dos curvas. De estos, la curva céfalica externa se ajusta a la cabeza fetal redonda, mientras que la curva pélvica ascendente corresponde más o menos a la curva del canal del parto. Algunas hojas tienen una abertura dentro o una depresión a lo largo de la superficie de la hoja y se denominan *fenestradas* o *pseudofenestradas*, respectivamente. La verdadera fenestración reduce el grado de deslizamiento de la cabeza durante la rotación de las hojas. De manera desventajosa, puede aumentar la fricción entre la hoja y la pared vaginal. Con la pseudofenestración, la hoja del fórceps es suave en el lado materno exterior, pero deja marcas en la superficie fetal interna. El objetivo es reducir el deslizamiento de la cabeza y mejorar la facilidad y la seguridad de la aplicación así como el retiro de las hojas en comparación con las hojas puras fenestradas. En general, las hojas fenestradas se utilizan para un feto con una cabeza moldeada o para la rotación. Sin embargo, en la mayoría de las situaciones, a pesar de estas sutiles diferencias, todas son apropiadas.

Las hojas están unidas a vástagos, que pueden ser paralelos o superpuestos. Los cierres se encuentran en todos los fórceps y ayudan a conectar las ramas derecha e izquierda y estabilizan el

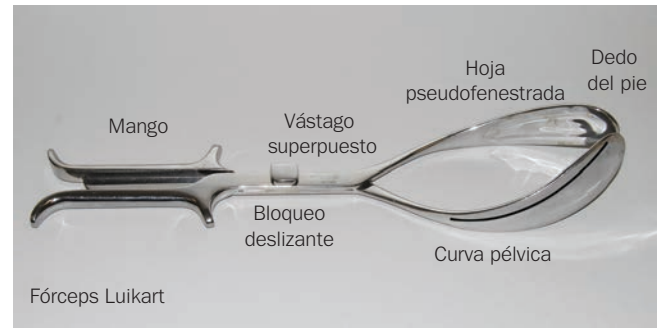


FIGURA 29-3 Los fórceps Luikart tienen hojas pseudofenestradas, vástagos superpuestos, cierre móvil, mangos con ranura de lengüeta. La curva pélvica está marcada en este ejemplo por la línea negra.

instrumento. Pueden ubicarse en el extremo del vástago más cercano a los mangos (cierre inglés), en los extremos de los mangos (cierre de pivote), o a lo largo del vástago (cierre móvil). Los mangos, aunque varían en diseño, aumentan las fuerzas de compresión contra la cabeza fetal cuando se aprietan. Así, las fuerzas a considerar incluyen la tracción y la compresión.

■ Aplicación de la hoja y parto

Las hojas del fórceps agarran la cabeza del feto y se aplican de acuerdo con la posición de esta. Si la cabeza está en una posición occipital anterior (OA), se introducen dos o más dedos de la mano derecha dentro de la porción posterior izquierda de la vulva y luego en la vagina junto a la cabeza del feto. El mango de la rama izquierda se sujeta entre el pulgar y dos dedos de la mano izquierda (figura 29-4). Luego, la punta de la hoja se pasa suavemente a



FIGURA 29-4 Para las posiciones OA o LOA, el mango izquierdo del fórceps se sostiene con la mano izquierda. La hoja se introduce en el lado izquierdo de la pelvis entre la cabeza del feto y los dedos de la mano derecha del operador.

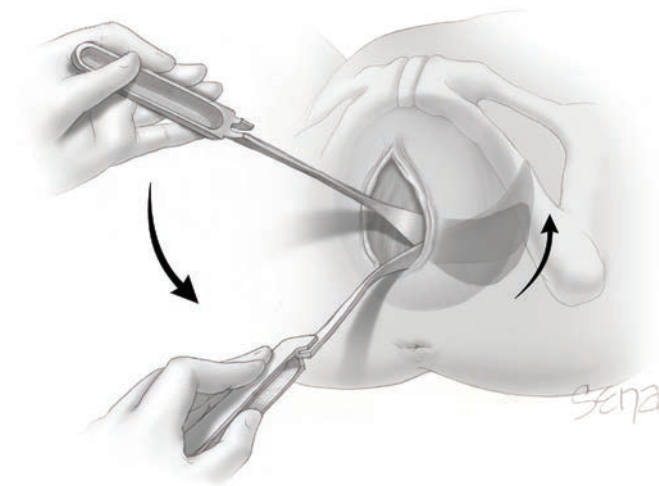


FIGURA 29-5 Arco de inserción de la hoja. Es importante destacar que el pulgar de la mano derecha guía la hoja durante la colocación, como se muestra en la figura 29-6.

la vagina entre la cabeza del feto y la superficie palmar de los dedos de la mano derecha (figura 29-5). Para la aplicación de la hoja derecha, dos o más dedos de la mano izquierda se introducen en la porción posterior derecha de la vagina para que sirva de guía para la hoja derecha. Esta hoja se sujeta con la mano derecha y se introduce en la vagina. Con cada hoja, el pulgar se coloca detrás del talón y la mayor parte de la fuerza de inserción proviene de este pulgar (figura 29-6). Si la cabeza está ubicada en una posición OA izquierda (LOA, *left OA*) u OA derecha (ROA, *right OA*), la hoja inferior se coloca generalmente primero. Tras el posicionamiento, las ramas se articulan.

Las hojas se elaboran de modo que su curva cefálica se adapte estrechamente a los lados de la cabeza del feto (figura 29-7). La cabeza del feto se agarra perfectamente sólo cuando el eje largo de las hojas corresponde al diámetro occipitomentoniano (véase figura 29-1). Por consiguiente, la mayor parte de la hoja se encuentra sobre la cara lateral. Si el feto está en una posición OA, entonces el arco cóncavo de las cuchillas se dirige hacia la sutura sagital. Si el feto está en una posición occipital posterior (OP), entonces el arco cóncavo se dirige hacia la línea media de la cara.

La colocación incorrecta de la hoja puede aumentar la morbilidad (Ramphul, 2015). Para la posición OA, las hojas aplicadas apropiadamente son equidistantes de la sutura sagital, y cada hoja es equidistante de su sutura lambdoidea adyacente. En la posición OP, las hojas son equidistantes de la línea media de la cara y la frente. Para la posición OP, las hojas también se colocan simétricamente con respecto a la sutura sagital y a cada sutura coronal. Si se aplica de esta manera, el fórceps no debe deslizarse, y la tracción se puede realizar de la manera más ventajosa. Con la mayoría de los fórceps, si se aplica una hoja sobre la frente y la otra sobre el occipucio, el instrumento no puede cerrarse o, de lo contrario, las cuchillas se deslizarán cuando se aplique la tracción (figura 29-8).

Con ambas ramas en su lugar, debería ser fácil articular los mangos, encajar el cierre y corregir el asinclitismo si se presenta. El asinclitismo se resuelve tirando y/o empujando cada rama a lo largo del eje largo del instrumento hasta que los protectores de dedos se alineen. Si es necesario, se realiza una rotación a la posición OA antes de aplicar la tracción (figura 29-9).

Cuando se está seguro de que las cuchillas están colocadas satisfactoriamente, entonces se ejerce una tracción suave, intermi-

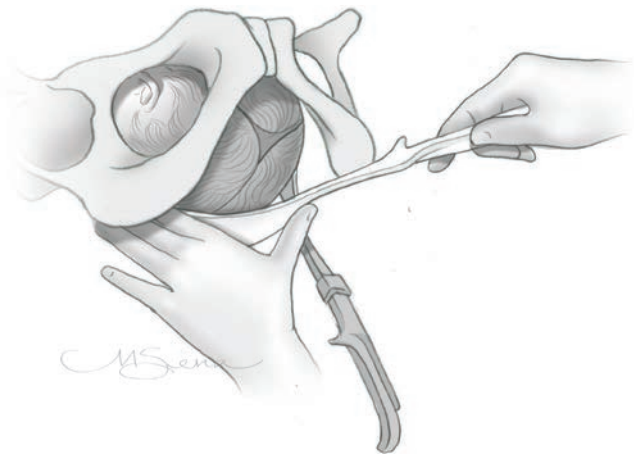


FIGURA 29-6 En la aplicación de la segunda hoja, la fuerza de inserción se genera principalmente por el pulgar. (Reproducida con permiso de Yeomans ER. *Operative vaginal delivery*. En Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

tente, hacia abajo y hacia afuera junto con los esfuerzos de la madre hasta que el perineo comienza a abultarse. Cuando la cabeza está en la estación 0 a +2 de +5, la dirección de tracción inicial es

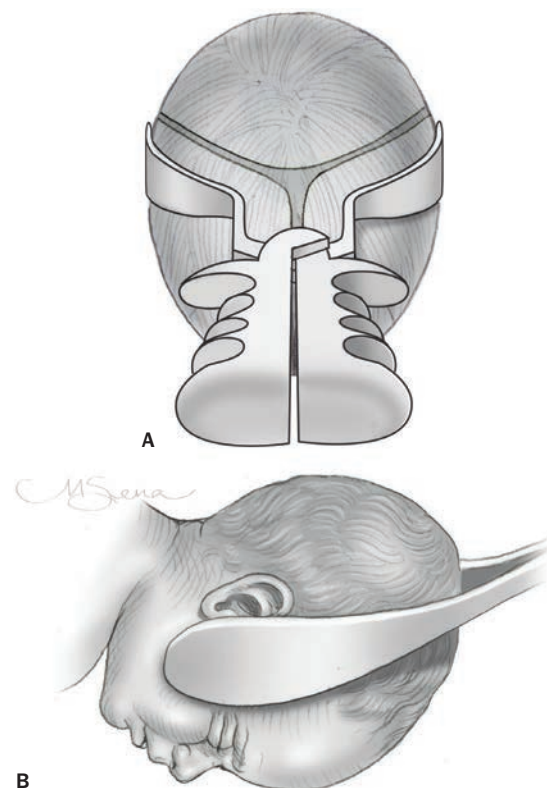


FIGURA 29-7 A. Los mangos están colocados y articulados simétricamente. B. El vértice es OA. (Reproducida con permiso de Yeomans ER. *Operative vaginal delivery*. En Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

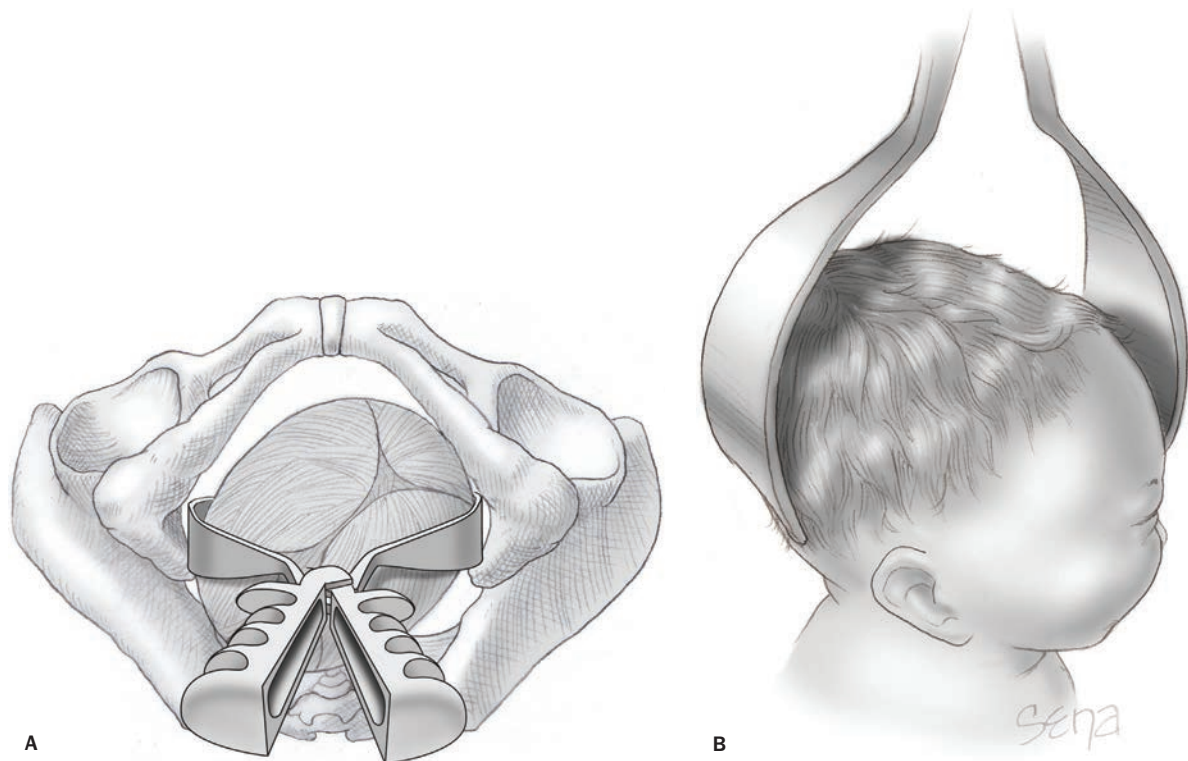


FIGURA 29-8 Aplicación incorrecta del fórceps. **A.** Una hoja sobre el occipital y la otra sobre la frente. El fórceps no se puede bloquear. **B.** Con una colocación incorrecta, las hojas tienden a resbalarse con la tracción.

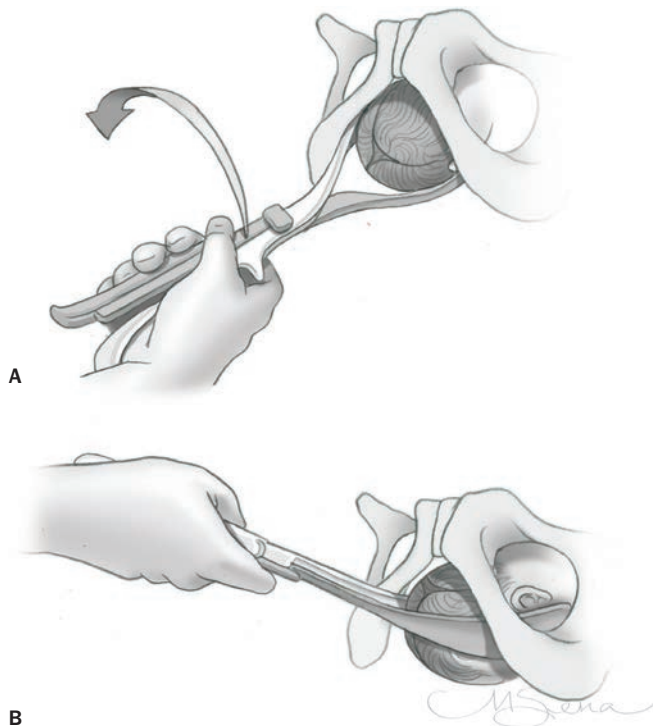


FIGURA 29-9 **A.** Si es LOA, el vértice se gira (flecha) desde esta posición a OA (**B**). (Reproducida con permiso de Yeomans ER. *Operative vaginal delivery*. En Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017).

bastante posterior, casi hacia el suelo. Con el descenso de la cabeza, el vector de fuerzas cambia de manera continua (figura 29-10). Como una herramienta de enseñanza para este fin, se puede colocar un *dispositivo de tracción de eje Bill* sobre los protectores de dedos en la mayoría de los fórceps. El dispositivo tiene una flecha y una línea indicadora. Cuando la flecha apunta directamente a la

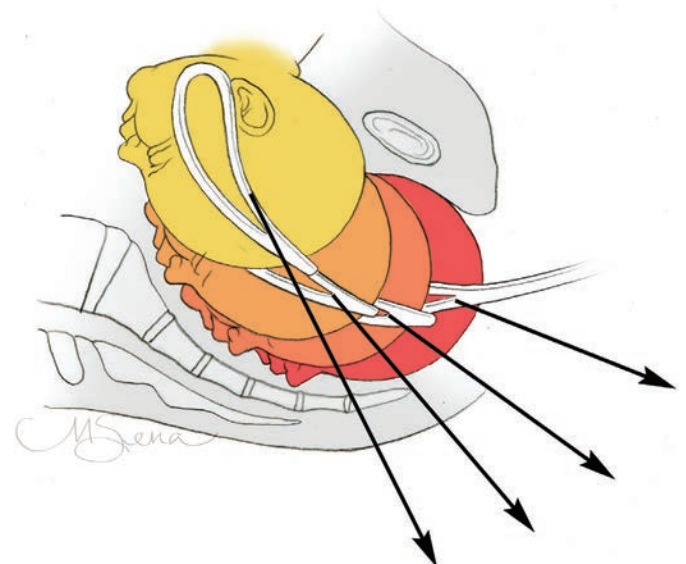


FIGURA 29-10 Con el fórceps bajo, se indica la dirección de tracción suave para la salida de la cabeza (flecha). El vector cambia con el descenso fetal.

línea, la tracción es a lo largo del camino de menor resistencia. Con la tracción, ya que la vulva está distendida por el occipital, se puede realizar una episiotomía si se indica. Se aplica una tracción horizontal adicional, y los mangos se elevan de modo gradual. A medida que los mangos se levantan, la cabeza se extiende. Durante la salida de la cabeza, los mecanismos de parto espontáneo deben simularse lo más cerca posible.

La fuerza producida por el fórceps en el cráneo del feto es una función de la tracción y la compresión de las pinzas, así como la fricción producida por los tejidos maternos. Es imposible determinar la cantidad de fuerza ejercida por los fórceps para un paciente individual. Por tanto, la tracción debe ser intermitente, y se debe permitir que la cabeza retroceda entre las contracciones, como en el parto espontáneo. Excepto cuando se indica con urgencia, como en la bradicardia fetal grave, el parto debe ser lento, tranquilo y suave para evitar una compresión excesiva de la cabeza. Es preferible aplicar tracción sólo con cada contracción uterina. El empuje materno aumentará estos esfuerzos.

Una vez que la vulva ha sido bien distendida por la cabeza, el parto puede completarse de varias maneras. Algunos médicos mantienen el fórceps en su lugar para controlar la cabeza. Sin embargo, si se hace esto, el volumen de la hoja aumenta la distensión vulvar, lo que incrementa la probabilidad de laceración o la nece-

sidad de una episiotomía grande. Para evitar esto, se puede retirar el fórceps y que el parto continúe con el empuje materno (figura 29-11). Es importante destacar que, si las hojas se desarticulan y se retiran demasiado pronto, la cabeza puede retroceder y provocar un parto prolongado. En algunos casos el parto puede ser asistido por la incorporación de la maniobra de Ritgen modificada.

■ Posiciones occipitales posteriores

En ocasiones, el parto rápido puede llegar a ser necesario cuando la fontanela occipital pequeña se dirige hacia una de las sincondrosis sacroiliacas. En estas posiciones OP derecha (ROP) o OP izquierda (LOP), la cabeza fetal a menudo se flexiona de forma imperfecta. Con las posiciones OP, el parto de segunda etapa se puede alargar. En estos casos, la cabeza puede salir OP de forma espontánea, puede girarse manual o instrumentalmente a una posición OA, o puede salir OP por medio de fórceps o aspiración.

Con la rotación manual, una mano abierta se inserta en la vagina. La palma de la mano se extiende sobre la sutura sagital de la cabeza fetal. Los dedos del operador se envuelven alrededor de un lado de la cara del feto y el pulgar se extiende a lo largo del otro lado. Si el occipucio está en la posición ROP, la rotación es hacia la derecha para llevarlo a una posición ROA u OA (figura 29-12).

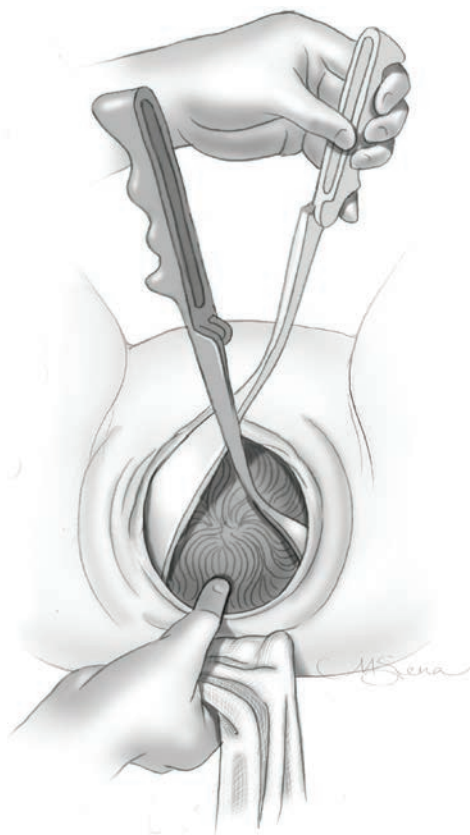


FIGURA 29-11 Las ramas se retiran en el orden opuesto al que se colocaron originalmente. Los dedos de la mano derecha, cubiertos por una toalla estéril, refuerzan el perineo. El pulgar se coloca directamente en la cabeza para evitar la salida repentina. (Reproducida con permiso de Yeomans ER. *Operative vaginal delivery*. En Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

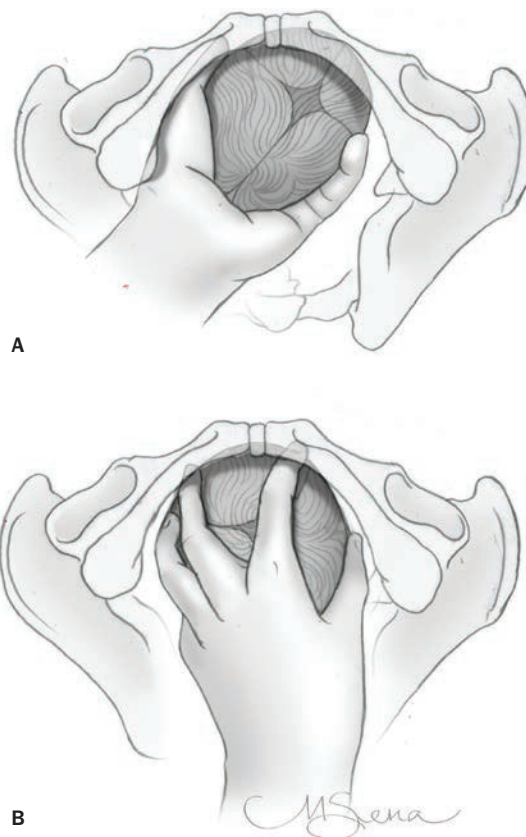


FIGURA 29-12 A. Rotación manual con la mano izquierda, con la palma hacia arriba, para girar desde ROP. **B.** La cabeza se flexiona y se cambia su estación durante una rotación en el sentido de las agujas del reloj para alcanzar una posición OA. (Reproducida con permiso de Yeomans ER. *Operative vaginal delivery*. En Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

Con la posición LOP, la rotación es hacia la izquierda. Tres acciones se realizan simultáneamente entre las contracciones. La primera es la flexión de la cabeza del feto para proporcionar un diámetro más pequeño para la rotación y el posterior descenso. En segundo lugar, el leve cambio de estación de la cabeza fetal mueve la cabeza a un nivel en la pelvis materna con suficiente espacio para completar la rotación. Es importante destacar que el cambio de estación no debe confundirse con el desencajamiento de la cabeza fetal, lo cual está prohibido. Al mismo tiempo, algunos prefieren colocar también la otra mano externamente en el lado correspondiente del abdomen materno para tirar del feto hacia la línea media en sincronía con la rotación interna. Le Ray y colegas (2007, 2013) informaron una tasa de éxito superior a 90% con la rotación manual. Barth (2015) proporciona un excelente resumen de esta técnica.

Las rotaciones manuales se completan más fácilmente en multíparas. Si la rotación manual no se puede realizar fácilmente, la aplicación de hojas de fórceps a la cabeza en la posición posterior y el parto desde una posición OP puede ser el procedimiento más seguro. En muchos casos, la causa de una posición OP persistente y de la dificultad para lograr la rotación es una pelvis antropoide. Esta arquitectura se opone a la rotación y predispone al parto posterior (figura 2-17, p. 31).

Con el parto por fórceps desde una posición OP, se aplica una tracción hacia abajo y hacia afuera hasta que la base de la nariz pasa por debajo de la sínfisis (figura 29-13). Luego, los mangos se elevan lentamente hasta que el occipucio emerge gradualmente sobre el margen superior del perineo. El fórceps se dirige hacia debajo de nuevo, y la nariz, la boca y la barbilla emergen de manera sucesiva de la vulva.

El parto OP causa una mayor distensión de la vulva y puede ser necesaria una episiotomía grande. Los partos OP tienen una mayor incidencia de laceraciones perineales graves y una episiotomía extensa en comparación con las posiciones OA (de Leeuw, 2008; Pearl, 1993). Además, los neonatos que nacen a partir de posiciones OP tienen una mayor incidencia de Erb y parálisis de los nervios faciales, 1 y 2%, respectivamente, que los nacidos de posiciones OA. Como se esperaba, las rotaciones a OA en última instancia disminuyen el trauma del parto perineal (Bradley, 2013).

Por último, para rotaciones por fórceps desde una posición OP a OA, se prefieren los instrumentos Kielland porque tienen una curva pélvica menos pronunciada (figura 29-14). El texto *Obstetricia instrumental de Cunningham y Gilstrap*, tercera edición, ofre-

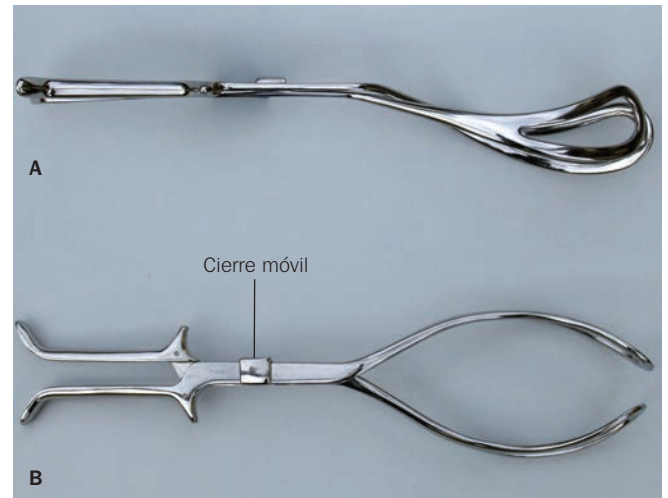


FIGURA 29-14 Fórcps de Kielland. Los rasgos característicos son curvatura pélvica mínima (A), cierre móvil (B) y peso ligero.

ce una descripción más detallada de este procedimiento por fórceps de Kielland (Yeomans, 2017).

■ Posiciones occipitales transversales

Con las posiciones occipitales transversales (OT, *occiput transverse*), se requiere rotación para el parto. Con operadores experimentados, se pueden lograr altas tasas de éxito con una mínima morbilidad materna (Burke, 2012; Stock, 2013). Se emplean fórceps estándar, como el Simpson, o fórceps especializados, como el Kielland. Con el fórceps Kielland, cada mango tiene un botón pequeño, y las ramas se colocan de manera que este botón quede orientado hacia el occipital. La estación de la cabeza fetal debe determinarse con precisión en el nivel de las espinas isquiales, o preferiblemente por debajo, especialmente en presencia de moldeado extremo.

Kielland describió dos métodos de aplicación de la hoja anterior. En nuestro ejemplo, se describe la colocación con una posición OT izquierda (LOT, *left OT*). Con el método de deslizamiento, la hoja anterior se introduce primero en la pelvis posterior (figura 29-15). Luego, la hoja se arquea alrededor de la cara hacia una posición anterior. Para permitir este barrido de la hoja, el mango se mantiene cerca de la nalga izquierda de la madre durante toda la maniobra. La segunda hoja se introduce directamente en la parte posterior y las ramas se bloquean.

Después de verificar la aplicación, los mangos del fórceps Kielland se mueven ligeramente hacia la derecha del paciente para aumentar la flexión de la cabeza fetal y crear un diámetro más pequeño para la rotación. Los dedos índice y del medio de la mano izquierda se colocan sobre los protectores de dedos con la palma contra los mangos. Esta palma está frente a la parte izquierda de la madre. Al mismo tiempo, los dos primeros dedos de la mano derecha del operador se colocan contra la sutura lambdoidea anterior. La cabeza del feto cambia de estación aproximadamente 1 cm. La muñeca de la mano izquierda se coloca con la palma hacia arriba para realizar un giro en sentido contrario a las manecillas del reloj, y así, dirigir esta palma hacia arriba. Simultáneamente, dos dedos de la mano derecha presionan el borde del hueso parietal derecho que bordea la sutura lambdoidea. Esto asegura que la cabeza fetal gire con las hojas y no se deslice.

El segundo tipo de aplicación de las hojas introduce la hoja anterior con su curva cefálica dirigida hacia arriba para curvarse bajo la sínfisis. Una vez que se ha avanzado lo suficiente hacia la

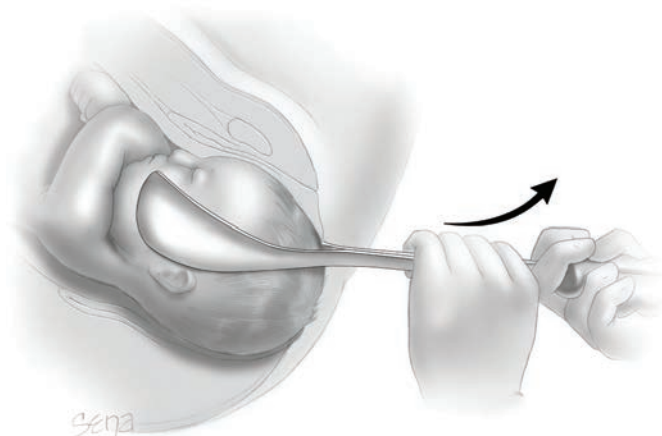


FIGURA 29-13 Parto por fórceps de salida desde una posición OP. La cabeza debe flexionarse después de que el bregma pase por debajo de la sínfisis.

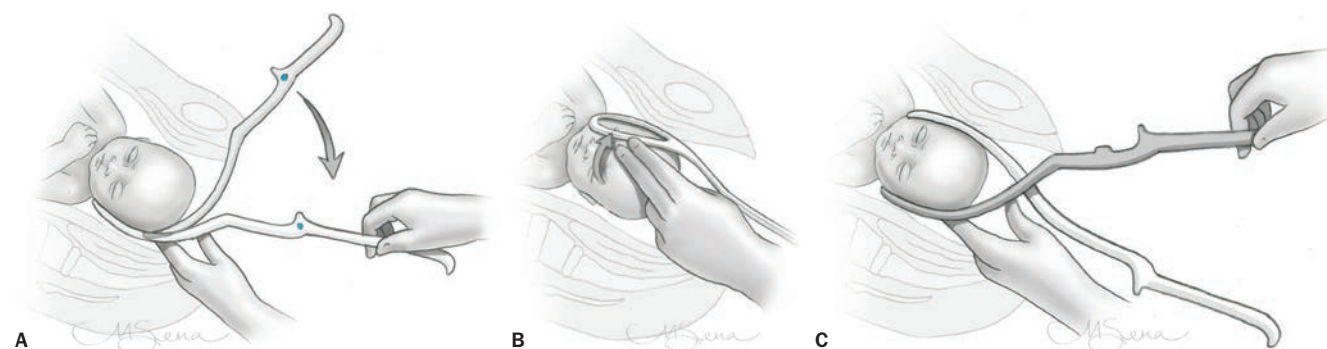


FIGURA 29-15 **A.** Aplicación de la rama derecha del fórceps Kielland a una cabeza en posición de LOT. El botón de esta rama (color azul) estará finalmente frente al occipital. **B.** La rama derecha se desplaza a su posición final detrás de la sínfisis. **C.** Inserción de la rama izquierda del fórceps Kielland directamente posterior a lo largo del hueco del sacro. Esta rama se inserta al lado materno que está a la derecha de la rama anterior para ayudar a enganchar el cierre móvil. (Reproducida con permiso de Yeomans ER. *Operative vaginal delivery*. En Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

parte superior de la vagina, se gira sobre su eje largo 180 grados para adaptar la curvatura cefálica a la cabeza.

Con cualquiera de las dos aplicaciones, una vez completada la rotación, el operador puede elegir entre dos métodos aceptables para el parto. En uno, el operador aplica la tracción en el fórceps Kielland utilizando un agarre bimanual descrito anteriormente para el fórceps convencional (p. 559). Cuando la fontanela posterior ha pasado por debajo del arco subpúbico, los mangos pueden elevarse hasta la posición horizontal. La elevación de los mangos por encima de la posición horizontal puede causar desgarros del surco vaginal debido a la curva pélvica inversa (Dennen, 1955). De forma alternativa, el fórceps Kielland puede retirarse después de la rotación y reemplazarse con un fórceps convencional. Con este enfoque, se emplea primero una tracción moderada para asentar la cabeza antes de cambiar los instrumentos.

■ Presentaciones faciales

Con una presentación facial de mentón anterior, se puede utilizar un fórceps para efectuar el parto vaginal. Las hojas se colocan a los lados de la cabeza a lo largo del diámetro occipitontal, con la curva pélvica dirigida hacia el cuello. La tracción hacia abajo se ejerce hasta que la barbilla aparece bajo la sínfisis. Luego, mediante un movimiento hacia arriba, la cara se extrae lentamente y la nariz, los ojos, la frente y el occipucio aparecen en sucesión sobre el margen anterior del perineo. *El fórceps no debe aplicarse a la presentación posterior del mentón porque el parto vaginal se hace imposible, excepto en fetos muy pequeños.*

EXTRACCIÓN POR ASPIRACIÓN

■ Diseño del extractor

Con el parto por aspiración, la succión se crea dentro de una taza colocada en el cuero cabelludo del feto, de modo que la tracción en la taza ayuda a la expulsión fetal. En Estados Unidos, el término *extractor* es el preferido, mientras que en Europa se le llama comúnmente *ventouse* (figura 29-16). Los beneficios teóricos de esta herramienta en comparación con los fórceps incluyen requisitos más simples para la colocación precisa en la cabeza del feto al mismo tiempo que se evitan las hojas que ocupan espacio dentro de la vagina y, de esta forma, se mitiga el trauma materno.

Los dispositivos de aspiración contienen una copa, un eje, un mango y un generador de vacío. Las copas de aspiración pueden

ser de metal o de plástico duro o blando, y también pueden diferir en su forma, tamaño y reutilización. En Estados Unidos se prefieren por lo general las copas no metálicas, y existen dos tipos principales. La copa blanda es una cúpula flexible con forma de campana, mientras que la copa del tipo rígido es aplanada en forma de hongo y con una franja circular alrededor del borde de la copa (cuadro 29-2). Cuando se comparan, las copas rígidas con forma de hongo generan una fuerza de tracción significativamente mayor (Hofmeyr, 1990; Muise, 1993). Con las posiciones OP o con asinclitismo, la copa más plana también permite una mejor colocación en el punto de flexión, que normalmente es menos accesible con estas posiciones de la cabeza. La desventaja es que las copas más planas tienen tasas más altas de laceración del cuero cabelludo. Por tanto, muchos fabricantes recomiendan copas de campana suaves para partos OA más sencillos.

Varios investigadores han comparado los resultados con varias diversas copas rígidas y blandas. Las copas de metal proporcionan mayores tasas de éxito pero también de lesiones en el cuero cabe-



FIGURA 29-16 Sistemas de parto por aspiración. **A.** El Kiwi OmniCup contiene una bomba de mano de generación de aspiración, que se conecta a través de un tubo flexible a una taza en forma de hongo de plástico rígido. **B.** El Mityvac Mystic II MitySoft Bell Cup tiene una campana blanda sujeta por una vara semirrígida a una bomba de mano.

CUADRO 29-2 Copas de *vacumm* para parto vaginal instrumental

Estilo de copa	Fabricante
Copa suave tipo campana	
GentleVac	OB Scientific
Kiwi ProCup	Clinical Innovations
Mityvac MitySoftBell	Cooper Surgical
Pearl Edge Bell Cup	Cooper Surgical
Secure Cup	Utah Medical Products
Soft Touch	Utah Medical Products
Tender Touch	Utah Medical Products
Tender Touch Ultra	Utah Medical Products
Velvet Touch ^a	Utah Medical Products
Copa reutilizable de parto por aspiración ^a	Cooper Surgical
Copa rígida en forma de hongo	
Flex Cup	Utah Medical Products
Mityvac M-Style	Cooper Surgical
Super M-Style	Cooper Surgical
Mityvac M-Select ^b	Cooper Surgical
Kiwi OmniCup ^b	Clinical Innovations
Kiwi Omni-MT	Clinical Innovations
Kiwi Omni-C Cup ^c	Clinical Innovations

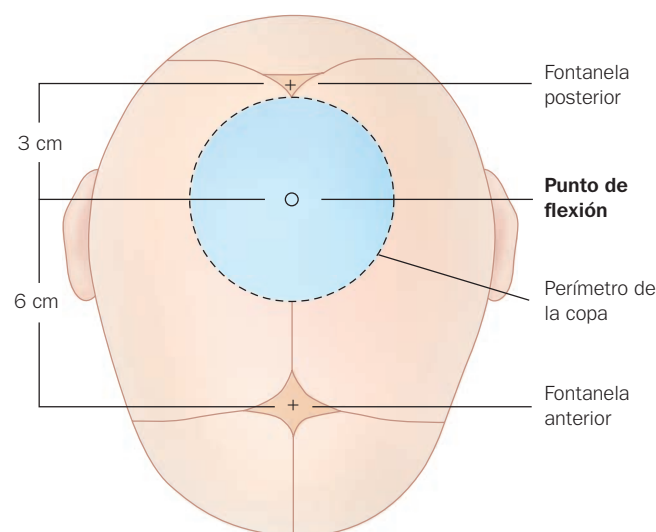
^a Copas reutilizables.^b Adecuadas para posiciones occipitales posteriores o asinclitismo.^c Para extracciones a través de una incisión de histerotomía durante el parto por cesárea.

Iludo, incluidos los cefalohematomas (O'Mahony, 2010). En otro estudio, Kuit y colaboradores (1993) descubrieron que la única ventaja de las copas blandas era una menor incidencia de lesiones en el cuero cabelludo. Informaron una tasa de extensión de episiotomía de 14% con copas rígidas y flexibles. En una revisión, Vacca (2002) concluyó que había menos laceraciones del cuero cabelludo con la copa blanda, pero que la tasa de cefalohematomas y hemorragia subgaleal era similar entre las copas blandas y rígidas. Es importante destacar que la aspiración de alta presión genera grandes cantidades de fuerza independientemente de la copa utilizada (Duchon, 1998).

Aparte de la copa, la vara que conecta la copa y el mango puede ser flexible o semiflexible. Las varas flexibles tipo tubo pueden preferirse en caso de posiciones OP o presentación asinclítica para permitir una mejor disposición de la copa. Por último, el generador de aspiración puede ser manual y accionado por el operador o puede ser sostenido y operado por un asistente.

Técnica

Un paso importante en la extracción por aspiración es la correcta colocación de la copa sobre el *punto de flexión*. Este punto de pivote maximiza la tracción, minimiza el desprendimiento de la copa, flexiona pero evita torcer la cabeza del feto y extrae el diámetro más pequeño de la cabeza a través de la salida pélvica. Esto mejora las tasas de éxito, disminuye las tasas de lesiones del cuero cabelludo fetal y el trauma perineal porque el diámetro más pequeño de la cabeza fetal dilata la vulva (Baskett, 2008).

**FIGURA 29-17** El dibujo muestra la colocación correcta de la copa en el punto de flexión. A lo largo de la sutura sagital, este punto se encuentra a 3 cm de la fontanela posterior y a 6 cm de la fontanela anterior.

El punto de flexión se encuentra a lo largo de la sutura sagital, aproximadamente 3 cm por delante de la fontanela posterior y alrededor de 6 cm de la fontanela anterior. Debido a que los diámetros de las copas varían de 5 a 6 cm, cuando se colocan correctamente, el borde de la copa se encuentra a 3 cm de la fontanela anterior (figura 29-17). Debe evitarse la colocación de la copa de forma más anterior en el cráneo del feto (cerca de la fontanela anterior) ya que conduce a la extensión de la columna cervical durante la tracción, a menos que el feto sea pequeño. Dicha colocación también extrae un diámetro de cabeza fetal más amplio a través de la abertura vaginal. Por último, la colocación asimétrica en relación con la sutura sagital puede empeorar el asinclitismo. Para uso electivo, la colocación de la copa en posiciones OA pocas veces resulta difícil. Por el contrario, cuando la indicación para el parto es el fallo en el descenso causado por una mala posición occipital (con o sin asinclitismo o deflexión) la colocación de la copa puede ser difícil.

Durante la colocación de la copa, el atrapamiento de los tejidos blandos maternos predispone a la madre a laceraciones y garantiza el retiro de la copa, coloquialmente llamado "pop off". Por tanto, toda la circunferencia de la copa debe palparse antes y después de que se ha colocado el extractor, y de nuevo antes de la tracción para excluir tal atrapamiento. Algunos defienden la creación gradual de aspiración, que se genera al aumentar la succión en incrementos de 0.2 kg/cm² cada 2 minutos hasta que se alcanza una presión negativa total de 0.8 kg/cm² (cuadro 29-3). Dicho esto, otros estudios han demostrado que la presión negativa se puede aumentar a 0.8 kg/cm² en <2 minutos sin una diferencia signifi-

CUADRO 29-3 Conversiones de presión de aspiración

mm Hg	cm Hg	pulgadas Hg	lb/in ²	kg/cm ²
100	10	3.9	1.9	0.13
200	20	7.9	3.9	0.27
300	30	11.8	5.8	0.41
400	40	15.7	7.7	0.54
500	50	19.7	9.7	0.68
600	60	23.6	11.6	0.82

ficativa en la eficacia o en los resultados maternos y fetales (Suwannachat, 2011, 2012).

Una vez que se crea la succión, se toma el mango del instrumento y se inicia la tracción. Como ocurre con el parto por fórceps, los ángulos de tracción son similares a los de la figura 29-10. Los esfuerzos son intermitentes y coordinados con los esfuerzos de expulsión de la madre. Se evita la torsión manual de la copa, ya que puede provocar el desplazamiento de esta o cefalohematomas y, con las copas de metal, laceraciones de cuero cabelludo tipo "cortador de galletas". Por tanto, las posiciones oblicuas OA no se corrigen por rotación, sino únicamente por tracción hacia afuera. Durante los tirones, el operador debe colocar la mano no dominante dentro de la vagina, con el pulgar en la copa del extractor y uno o más dedos en el cuero cabelludo fetal. Así posicionado, se puede juzgar el descenso de la parte de presentación y se puede ajustar el ángulo de tracción con el descenso de la cabeza. Además, la relación del borde de la copa con el cuero cabelludo se puede evaluar para ayudar a detectar la separación de la copa.

Entre las contracciones, algunos médicos reducirán los niveles de succión para disminuir las tasas de lesión del cuero cabelludo, mientras que otros mantendrán la succión en casos con un ritmo fetal inquietante para ayudar a que se realice un parto rápido. No se observaron diferencias en el resultado materno o fetal si el nivel de aspiración disminuyó entre las contracciones o si se hizo un esfuerzo para prevenir la pérdida de la estación fetal (Bofill, 1997). Una vez que se extrae la cabeza, la presión de aspiración se libera y la copa se retira.

La extracción por aspiración debe considerarse una prueba. Sin una evidencia temprana y clara de descenso hacia el parto, se debe considerar un enfoque de parto alternativo. Como norma general, el descenso progresivo debe acompañar cada intento de tracción. No se dispone de datos ni consenso con respecto al número de tirones requeridos para efectuar el parto, el número máximo de *pop-off* de copa que puede tolerarse, o la duración óptima total del procedimiento. Algunos fabricantes ofrecen recomendaciones en sus folletos de instrucciones (Clinical Innovations, 2016; CooperSurgical, 2011).

Durante una prueba de extracción por aspiración, el desplazamiento de la copa debido a una falla técnica o una ubicación inferior a la óptima no debe equipararse con el desplazamiento en condiciones ideales de colocación exacta de la copa y mantenimiento óptimo del *vacumm*. Estos casos pueden merecer intentos adicionales de colocación o, como alternativa, una prueba de fórceps (Ezenagu, 1999; Williams, 1991). Los casos menos deseables son aquellos en los que se produce una tracción sin progreso o múltiples desencajamientos después de la aplicación correcta de la copa y la tracción adecuada. Al igual que con los fórceps, los médicos deben adoptar la voluntad de abandonar los intentos de extracción por aspiración si no se logran avances satisfactorios (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015).

REFERENCIAS

- Accreditation Council for Graduate Medical Education. *Obstetrics and Gynecology Case Logs*; 2015. Available at: http://www.acgme.org/Portals/0/PDFs/220_National_Report_Program_Version.pdf. Consultado en mayo 11, 2016.
- Aiken AR, Aiken CE, Alberry MS, *et al.* Management of fetal malposition in the second stage of labor: a propensity score analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(3):355.e1.
- Alexander JM, Leveno KJ, Hauth JC, *et al.* Failed operative vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2009;114(5):1017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine: Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Obstetric Care Consensus* 2014 mar, núm. 1, reaffirmed 2016.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Operative vaginal delivery. *Practice Bulletin* 2015 nov, núm. 154.
- Bahl R, Patel RR, Swingler R, *et al.* Neurodevelopmental outcome at 5 years after operative delivery in the second stage of labor: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:147.
- Bahl R, Van de Venne M, Macleod M, *et al.* Maternal and neonatal morbidity in relation to the instrument used for mid-cavity rotational operative vaginal delivery: a prospective cohort study. *BJOG* 2013;120(12):1526.
- Bailit JL, Grobman WA, Rice MM, *et al.* Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(5):638.e1.
- Barth WH Jr. Persistent occiput posterior. *Obstet Gynecol* 2015;125(3):695.
- Bashore RA, Phillips WH Jr, Brinkman CR III. A comparison of the morbidity of midforceps and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(6):1428.
- Baskett TF, Fanning CA, Young DC, *et al.* A prospective observational study of 1 000 vacuum assisted deliveries with the OmniCup device. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(7):573.
- Ben-Haroush A, Melamed N, Kaplan B, *et al.* Predictors of failed operative vaginal delivery: a single-center experience. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:308.e1.
- Bofill JA, Rust OA, Schorr SJ, *et al.* A randomized trial of two vacuum extraction techniques. *Obstet Gynecol* 1997;89(5Pt1):758.
- Bols EM, Hendriks EJ, Berghmans BC, *et al.* A systematic review of etiological factors for postpartum fecal incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(3):302.
- Bradley MS, Kaminski RJ, Streitman DC, *et al.* Effect of rotation on perineal lacerations in forceps-assisted vaginal deliveries. *Obstet Gynecol* 2013;122(1):132.
- Broman SH, Nichols PL, Kennedy WA. *Preschool IQ: prenatal and early developmental correlates*. Hillsdale: L Erlbaum Associates; 1975.
- Burke N, Field K, Mujahid F, *et al.* Use and safety of Kielland's forceps in current obstetric practice. *Obstet Gynecol* 2012;120(4):766.
- Caughey AB, Sandberg PL, Zlatnik MG, *et al.* Forceps compared with vacuum. Rates of neonatal and maternal morbidity. *Obstet Gynecol* 2005;106:908.
- Cheong YC, Abdullahi H, Lashen H, *et al.* Can formal education and training improve the outcome of instrumental delivery? *Eur J Obstet Gynecol* 2004;113:139.
- Clinical Innovations. *Kiwi complete vacuum delivery system instructions for use*. Available at: <http://clinicalinnovations.com/wp-content/uploads/2015/03/Kiwi-IFU.pdf>. Consultado en mayo 13, 2016.
- Contag SA, Clifton RG, Bloom SL, *et al.* Neonatal outcomes and operative vaginal delivery versus cesarean delivery. *Am J Perinatol* 2010;27(6):493.
- CooperSurgical. *Mityvac vacuum-assisted delivery*; 2011. Available at: <http://www.coopersurgical.com/Products/Detail/Mityvac-Vacuum-Assisted-Delivery-Pumps-and-Accessories>. Consultado en mayo 13, 2016.
- Damron DP, Capeless EL. Operative vaginal delivery: a comparison of forceps and vacuum for success rate and risk of rectal sphincter injury. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:907.
- de Leeuw JW, de Wit C, Kuijken JP, *et al.* Mediolateral episiotomy reduces the risk for anal sphincter injury during operative vaginal delivery. *BJOG* 2008;115:104.
- Demissie K, Rhoads GG, Smulian JC, *et al.* Operative vaginal delivery and neonatal and infant adverse outcomes: population based retrospective analysis. *BMJ* 2004;329(7456):24.
- Dennen EH. *Forceps Delivery*. Philadelphia: F.A. Davis Company; 1955.
- de Vogel J, van der Leeuw-van Beek A, Gietelink D, *et al.* The effect of a mediolateral episiotomy during operative vaginal delivery on the risk of developing obstetrical anal sphincter injuries. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(5):404.
- Dierker LJ, Rosen MG, Thompson K, *et al.* Midforceps deliveries: long-term outcome of infants. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:764.
- Dolan LM, Hilton P. Obstetric risk factors and pelvic floor dysfunction 20 years after first delivery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2010;21:535.
- Ducarme G, Hamel JF, Bouet PE, *et al.* Maternal and neonatal morbidity after attempted operative vaginal delivery according to fetal head station. *Obstet Gynecol* 2015;126(3):521.
- Duchon MA, DeMund MA, Brown RH. Laboratory comparison of modern vacuum extractors. *Obstet Gynecol* 1998;72:155.
- Dupuis O, Moreau R, Pham MT. Assessment of forceps blade orientations during their placement using an instrumented childbirth simulator. *BJOG* 2009;116(2):327.

- Dupuis O, Moreau R, Silveira R, *et al.* A new obstetric forceps for the training of junior doctors: a comparison of the spatial dispersion of forceps blade trajectories between junior and senior obstetricians. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1524.
- Dupuis O, Silveira R, Dupont C, *et al.* Comparison of "instrument-associated" and "spontaneous" obstetric depressed skull fractures in a cohort of 68 neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(1):165.
- Evers EC, Blomquist JL, McDermott KC, *et al.* Obstetrical anal sphincter laceration and anal incontinence 5–10 years after childbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(5):425.e1.
- Ezenagu LC, Kakaria R, Bofill JA. Sequential use of instruments at operative vaginal delivery: is it safe? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1446.
- Fairweather D. Obstetric management and follow-up of the very low-birth-weight infant. *J Reprod Med* 1981;26:387.
- Fitzwater JL, Owen J, Ankumah NA, *et al.* Nulliparous women in the second stage of labor: changes in delivery outcomes between two cohorts from 2000 and 2011. *Obstet Gynecol* 2015;126(1):81.
- Friedman EA, Sachtleben MR, Bresky PA. Dysfunctional labor, 12. Long-term effects on the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:779.
- Friedman EA, Sachtleben-Murray MR, Dahrouge D, *et al.* Long-term effects of labor and delivery on offspring: a matched-pair analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:941.
- Gardella C, Taylor M, Benedetti T, *et al.* The effect of sequential use of vacuum and forceps for assisted vaginal delivery on neonatal and maternal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(4):896.
- Gartland D, MacArthur C, Woolhouse H, *et al.* Frequency, severity and risk factors for urinary and faecal incontinence at 4 years postpartum: a prospective cohort. *BJOG* 2016;123(7):1203.
- Gurol-Urganci I, Cromwell DA, Edozien LC, *et al.* Third- and fourth-degree perineal tears among primiparous women in England between 2000 and 2012: time trends and risk factors. *BJOG* 2013;120(12):1516.
- Gyhagen M, Bullarbo M, Nielsen T, *et al.* The prevalence of urinary incontinence 20 years after childbirth: a national cohort study in singleton primiparae after vaginal or caesarean delivery. *BJOG* 2013;120:144.
- Hagadorn-Freathy AS, Yeomans ER, Hankins GD. Validation of the 1988 ACOG forceps classification system. *Obstet Gynecol* 1991;77:356.
- Halpern SH, Muir H, Breen TW, *et al.* A multicenter randomized controlled trial comparing patient-controlled epidural with intravenous analgesia for pain relief in labor. *Anesth Analg* 2004;99(5):1532.
- Halscott TL, Reddy UM, Landy HJ, *et al.* Maternal and neonatal outcomes by attempted mode of operative delivery from a low station in the second stage of labor. *Obstet Gynecol* 2015;126(6):1265.
- Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ, *et al.* Births: final data for 2014. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64(12):1.
- Handa VL, Blomquist JL, McDermott KC, *et al.* Pelvic floor disorders after vaginal birth: effect of episiotomy, perineal laceration, and operative birth. *Obstet Gynecol* 2012;119(2Pt1):233.
- Hirayama F, Koyanagi A, Mori R, *et al.* Prevalence and risk factors for third- and fourth-degree perineal lacerations during vaginal delivery: a multi-country study. *BJOG* 2012;119(3):340.
- Hirsch E, Haney EI, Gordon TE, *et al.* Reducing high-order perineal laceration during operative vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(6):668.e1.
- Hofmeyr GJ, Gobetz L, Sonnendecker EW, *et al.* New design rigid and soft vacuum extractor cups: a preliminary comparison of traction forces. *BJOG* 1990;97(8):681.
- Kudish B, Blackwell S, Mcneely SG, *et al.* Operative vaginal delivery and midline episiotomy: a bad combination for the perineum. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(3):749.
- Kuit JA, Eppinga HG, Wallenburg HCS, *et al.* A randomized comparison of vacuum extraction delivery with a rigid and a pliable cup. *Obstet Gynecol* 1993;82:280.
- Kyser KL, Lu X, Santillan D, *et al.* Forceps delivery volumes in teaching and nonteaching hospitals: are volumes sufficient for physicians to acquire and maintain competence? *Acad Med* 2014;89(1):71.
- Landy HJ, Laughon SK, Bailit JL, *et al.* Characteristics associated with severe perineal and cervical lacerations during vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2011;117(3):627.
- Leijonhufvud A, Lundholm C, Cnattingius S, *et al.* Risks of stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse surgery in relation to mode of childbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(1):70.e1.
- Le Ray C, Deneux-Tharaux C, Khireddine I, *et al.* Manual rotation to decrease operative delivery in posterior or transverse positions. *Obstet Gynecol* 2013;122(3):634.
- Le Ray C, Serres P, Schmitz T, *et al.* Manual rotation in occiput posterior or transverse positions. *Obstet Gynecol* 2007;110:873.
- Leslie KK, Dipasquale-Lehnerz P, Smith M. Obstetric forceps training using visual feedback and the isometric strength testing unit. *Obstet Gynecol* 2005;105:377.
- Lowe B. Fear of failure: a place for the trial of instrumental delivery. *BJOG* 1987;94:60.
- MacArthur C, Wilson D, Herbison P, *et al.* Faecal incontinence persisting after childbirth: a 12-year longitudinal study. *BJOG* 2013;120(2):169.
- MacArthur C, Wilson D, Herbison P, *et al.* Urinary incontinence persisting after childbirth: extent, delivery history, and effects in a 12-year longitudinal cohort study. Prolong Study Group. *BJOG* 2016;123(6):1022.
- Malvasi A, Tinelli A, Barbera A, *et al.* Occiput posterior position diagnosis: vaginal examination or intrapartum-sonography? A clinical review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(5):520.
- Marucci M, Cinnella G, Perchiazzi G, *et al.* Patient-requested neuraxial analgesia for labor: impact on rates of cesarean and instrumental vaginal delivery. *Anesthesiology* 2007;106(5):1035.
- Merriam AA, Ananth CV, Wright JD, *et al.* Trends in operative vaginal delivery, 2005–2013: a population-based study. *BJOG* 2017;124(9):1365.
- Muise KL, Duchon MA, Brown RH. The effect of artificial caput on performance of vacuum extractors. *Obstet Gynecol* 1993;81(2):170.
- Mulder F, Schoffemeer M, Hakvoort R, *et al.* Risk factors for postpartum urinary retention: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012;119(12):1440.
- Murphy DJ, Libby G, Chien P, *et al.* Cohort study of forceps delivery and the risk of epilepsy in adulthood. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:392.
- Murphy DJ, Macleod M, Bahl R, *et al.* A cohort study of maternal and neonatal morbidity in relation to use of sequential instruments at operative vaginal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;156(1):41.
- Nelson RL, Furner SE, Westercamp M, *et al.* Cesarean delivery for the prevention of anal incontinence. *Cochrane Database Syst* 2010;Rev 2: CD006756.
- Nilsen ST. Boys born by forceps and vacuum extraction examined at 18 years of age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63:549.
- Nygaard IE, Rao SS, Dawson JD. Anal incontinence after anal sphincter disruption: a 30-year retrospective cohort study. *Obstet Gynecol* 1997;89:896.
- O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, *et al.* Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2011;118(3):576.
- O'Mahony F, Hofmeyr GJ, Menon V. Choice of instruments for assisted vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD005455.
- Osterman MJ, Martin JA, Menacker F. Expanded health data from the new birth certificate, 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009;58(5):1.
- Palatnik A, Grobman WA, Hellendahl MG, *et al.* Predictors of failed operative vaginal delivery in a contemporary obstetric cohort. *Obstet Gynecol* 2016;127(3):501.
- Pearl ML, Roberts JM, Laros RK, *et al.* Vaginal delivery from the persistent occiput posterior position: influence on maternal and neonatal morbidity. *J Reprod Med* 1993;38:955.
- Pergialiotis V, Vlachos D, Protopapas A, *et al.* Risk factors for severe perineal lacerations during childbirth. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;125(1):6.
- Pifarotti P, Gargasole C, Folcini C, *et al.* Acute post-partum urinary retention: analysis of risk factors, a case-control study. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(6):1249.
- Ramphul M, Kennelly MM, Burke G, *et al.* Risk factors and morbidity associated with suboptimal instrument placement at instrumental delivery: observational study nested within the Instrumental Delivery & Ultrasound randomised controlled trial ISRCTN 72230496. *BJOG* 2015;122(4):558.
- Robertson PA, Laros RK, Zhao RL. Neonatal and maternal outcome in low-pelvic and mid-pelvic operative deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1436.
- Rortveit G, Daltveit AK, Hannestad YS, *et al.* Urinary incontinence after vaginal delivery or cesarean section. *N Engl J Med* 2003;348:9000.
- Schuit E, Kwee A, Westerhuis ME, *et al.* A clinical prediction model to assess the risk of operative delivery. *BJOG* 2012;119(8):915.
- Schwartz DB, Miodovnik M, Lavin JP Jr. Neonatal outcome among low birth weight infants delivered spontaneously or by low forceps. *Obstet Gynecol* 1983;62:283.
- Skinner S, Davies-Tuck M, Wallace E, *et al.* Perinatal and maternal outcomes after training residents in forceps before vacuum instrumental birth. *Obstet Gynecol* 2017;130(1):151.
- Seidman DS, Laor A, Gale R, *et al.* Long-term effects of vacuum and forceps deliveries. *Lancet* 1991;337:1583.
- Solt I, Jackson S, Moore T, *et al.* Teaching forceps: the impact of proactive faculty. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(5):448.e1.

- Spiliopoulos M, Kareti A, Jain NJ, *et al.* Risk of peripartum hysterectomy by mode of delivery and prior obstetric history: data from a population-based study. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(6):1261.
- Spong CY, Berghella V, Wenstrom KD, *et al.* Preventing the first cesarean delivery: summary of a Joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, and American College of Obstetricians and Gynecologists Workshop. *Obstet Gynecol* 2012;120(5):1181.
- Stock SJ, Josephs K, Farquharson S, *et al.* Maternal and neonatal outcomes of successful Kielland's rotational forceps delivery. *Obstet Gynecol* 2013;121(5):1032.
- Suwannachat B, Laopaiboon M, Tonmat S, *et al.* Rapid *versus* stepwise application of negative pressure in vacuum extraction-assisted vaginal delivery: a multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BJOG* 2011;118(10):1247.
- Suwannachat B, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Rapid *versus* stepwise negative pressure application for vacuum extraction assisted vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD006636.
- Tähtinen RM, Cartwright R, Tsui JF, *et al.* Long-term impact of mode of delivery on stress urinary incontinence and urgency urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70(1):148.
- Tempest N, Hart A, Walkinshaw S, *et al.* A re-evaluation of the role of rotational forceps: retrospective comparison of maternal and perinatal outcomes following different methods of birth for malposition in the second stage of labor. *BJOG* 2013;120(10):1277.
- Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, *et al.* Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. *N Engl J Med* 1999;341:1709.
- Towner DR, Ciotti MC. Operative vaginal delivery: a cause of birth injury or is it? *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(3):563.
- Vacca A. Vacuum-assisted delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:17.
- Verhoeven CJ, Nuij C, Janssen-Rolf CR, *et al.* Predictors for failure of vacuum-assisted vaginal delivery: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;200:29.
- Volløysaug I, Mørkved S, Salvesen Ø, *et al.* Forceps delivery is associated with increased risk of pelvic organ prolapse and muscle trauma: a cross-sectional study 16-24 years after first delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46(4):487.
- Walsh CA, Robson M, McAuliffe FM. Mode of delivery at term and adverse neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2013;121(1):122.
- Wassen MM, Hukkelhoven CW, Scheepers HC, *et al.* Epidural analgesia and operative delivery: a ten-year population-based cohort study in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;183:125.
- Wen SW, Liu S, Kramer MS, *et al.* Comparison of maternal and infant outcomes between vacuum extraction and forceps deliveries. *Am J Epidemiol* 2001;153(2):103.
- Werner EF, Janevic TM, Illuzzi J, *et al.* Mode of delivery in nulliparous women and neonatal intracranial injury. *Obstet Gynecol* 2011;118(6):1239.
- Wesley B, Van den Berg B, Reece EA. The effect of operative vaginal delivery on cognitive development. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:288.
- Williams MC, Knuppel RA, O'Brien WF, *et al.* A randomized comparison of assisted vaginal delivery by obstetric forceps and polyethylene vacuum cup. *Obstet Gynecol* 1991;78:789.
- Yancey MK, Pierce B, Schweitzer D, *et al.* Observations on labor epidural analgesia and operative delivery rates. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(2 Pt1):353.
- Yeomans ER. Operative vaginal delivery. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.

CAPÍTULO 30

Parto por cesárea e histerectomía periparto

LA CESÁREA EN ESTADOS UNIDOS	567
RIESGOS DEL PARTO POR CESÁREA	568
PREPARACIÓN DE LA PACIENTE	569
TÉCNICA DE PARTO POR CESÁREA	571
HISTERECTOMÍA PERIPARTO	580
CUIDADO POSOPERATORIO	585

La superficie anterior del útero se abre longitudinalmente por su línea media. Esto se realiza mejor haciendo una incisión de unos pocos centímetros con el bisturí, y entonces rápidamente ensancharla con las tijeras hasta 16 o 18 centímetros. Se rompen las membranas, el niño es levantado por un pie y extraído rápidamente.

—J. Whitridge Williams (1903)

Desde la descripción anterior, la técnica de la cesárea ha evolucionado durante el siglo pasado. Por ejemplo, la preferencia por la histerotomía clásica ha cedido lugar a la incisión inferior transversal. Datos basados en evidencias ahora guían muchos pasos quirúrgicos y son presentados a lo largo de este capítulo.

En cuanto a definiciones, el parto por cesárea define el nacimiento de un feto vía de la laparotomía y después la histerotomía. Esta definición no se aplica a la extracción del feto de la cavidad abdominal en el caso de ruptura uterina o con embarazo abdominal. Raramente, la histerotomía se realiza en una mujer que ha acabado de morir o cuya muerte se espera pronto —cesárea post-mortem o perimortem (capítulo 47, p. 931).

En algunos casos, la histerectomía abdominal se indica después del parto. Cuando se realiza en el momento de la cesárea, la operación se denomina *histerectomía cesárea*. Si se hace dentro de un corto tiempo después del parto vaginal, se denomina *histerectomía posparto*. La *histerectomía periparto* es un término más amplio que combina estas dos. En la mayoría de los casos, la histerectomía es total, pero la histerectomía supracervical es una opción. Los anexos no son extirpados usualmente. En muchos casos, se realiza una histerectomía simple o tipo I. Sin embargo, para las mujeres con cáncer cervical invasivo, la *histerectomía radical* extirpa el útero, el parametrio, y la vagina próxima para lograr la extirpación del tumor con márgenes negativos. También, para los casos de placenta percreta que se extiende hacia la pared pélvica, una escisión similar radical del parametrio puede ser necesaria.

LA CESÁREA EN ESTADOS UNIDOS

En Estados Unidos, el índice de parto por cesárea se elevó de 4.5% en 1970 a 32.9% en 2009. Después de esta máxima, el índice ha tendido a un ligero descenso, y fue de 32.0% en 2015 (Martin, 2017). Algunas indicaciones para la realización de la cesárea se muestran en el **cuadro 30-1**. Más de 85% de estas operaciones se realizan por cuatro razones: cesárea previa, distocia, peligro fetal o presentación anormal del feto. Estos tres últimos componen los principales indicadores para un parto por cesárea primario (Barber, 2011; Boyle, 2013).

Las razones por los índices de cesárea persistentemente significativos no son por completo comprendidas, pero algunas explicaciones incluyen las siguientes:

1. Las mujeres tienden a tener menos hijos, por tanto, un mayor porcentaje de nacimientos está entre las nulíparas, que tienen un riesgo acrecentado para la cesárea.
2. La edad materna promedio está subiendo, y las mujeres mayores, en especial las nulíparas, tienen mayor riesgo de cesárea.

CUADRO 30-1 Algunas indicaciones para la cesárea**Maternas**

Parto previo por cesárea
 Placentación anormal
 Petición de la madre
 Previa histerotomía clásica
 Tipo desconocido de cicatriz uterina
 Dehiscencia de incisión uterina
 Miomectomía previa del espesor miometrial
 Masa obstructiva del tracto genital
 Cáncer invasivo del cuello del útero
 Traquelectomía previa
 Cerclaje permanente
 Cirugía reconstructiva pélvica anterior
 Trauma perineal significativo anterior
 Deformidad pélvica
 Infección por HSV o VIH
 Enfermedad cardíaca o pulmonar
 Aneurisma cerebral o malformación arteriovenosa
 Patología que requiera cirugía intraabdominal simultánea
 Parto por cesárea *perimortem*

Materno-fetal

Desproporción cefalopélvica
 Parto vaginal operatorio fallido
 Placenta previa o abrupción de la placenta

Feto

Estatus fetal no tranquilizador
 Presentación anómala
 Macrosomía
 Anomalía congénita
 Cordón umbilical anormal por estudio Doppler
 Trombocitopenia
 Trauma neonatal en nacimiento anterior

VIH: virus de inmunodeficiencia adquirida; HSV (*herpes simplex virus*): virus del herpes simple.

- El uso de *monitoreo electrónico del feto* está extendido. Esta práctica se asocia con un aumento de la tasa de cesáreas comparado con la auscultación intermitente del ritmo cardíaco fetal. El sufrimiento fetal es responsable sólo de una minoría de todas las cesáreas. En muchos más casos, la preocupación por un rastreo del ritmo del corazón del feto “no tranquilizador” da lugar a la cesárea.
- La mayor parte de los fetos que se presentan *de nalgas* son recibidos ahora por cesárea.
- La frecuencia de *parto vaginal operatorio* ha decrecido.
- Los índices de *inducción del trabajo de parto* continúan incrementándose, y el trabajo de parto inducido, en especial entre nulíparas, eleva el índice de cesáreas.

- La *obesidad*, que es un riesgo en la cesárea, ha llegado a proporciones epidémicas.
- Los índices de cesáreas en mujeres con preeclampsia se han acrecentado, mientras que la tasa de inducción del trabajo de parto para estas pacientes ha decrecido.
- El índice de *parto vaginal después de cesárea* —VBAC (*vaginal birth after cesarean*)— ha disminuido de una máxima de 28% en 1996 a 11% en 2014 (Hamilton, 2015).
- Las cesáreas optativas están siendo realizadas cada vez más para varias indicaciones que incluyen la *petición de la madre*, la preocupación por *daño al suelo pélvico* asociado al parto vaginal, y reducción de los índices de *daño fetal*.
- La *tecnología de reproducción asistida* es utilizada más ampliamente que en el pasado, y se asocia con tasas más altas de cesáreas (Reddy, 2007).
- Litigios por negligencia*, relacionados con daño al feto durante el parto vaginal espontáneo u operatorio continúan contribuyendo a los índices de parto por cesárea actuales.

RIESGOS DEL PARTO POR CESÁREA

Proporcionar el consentimiento informado exacto, con la comprensión de los riesgos y beneficios de la cirugía, tanto maternos como para el recién nacido, es esencial. En amplios términos, la cesárea tiene riesgos quirúrgicos más altos para la madre en los embarazos actuales y subsiguientes, comparados con el parto espontáneo vaginal. Esto se compara contra tasas más bajas de daño perineal y trastornos del suelo de la pelvis a corto plazo. Para el recién nacido, la cesárea ofrece índices más bajos de trauma al nacer y muerte durante el parto, pero mayores tasas de dificultades respiratorias iniciales.

■ Mortalidad y morbilidad maternas

Para la madre, la muerte atribuible sólo a la cesárea es rara en Estados Unidos. Aun así, numerosos estudios atestiguan el incremento de riesgos de mortalidad. Clark y colegas (2008), en una revisión de casi 1.5 millones de embarazos, hallaron tasas de mortalidad materna de 2.2 por 100 000 partos por cesárea comparados con 0.2 por 100 000 partos vaginales. En un metaanálisis de 203 estudios, Guise y colaboradores (2010) reportaron una tasa de mortalidad materna de 13 por cada 100 000 con cesáreas repetidas optativas comparadas con 4 por cada 100 000 mujeres sufriendo la tribulación del trabajo de parto después de una cesárea anterior.

Similares a las tasas de mortalidad, las frecuencias de algunas complicaciones maternas se incrementan con todas las cesáreas comparadas con los partos vaginales. Villar y asociados (2007) informaron que las tasas de morbilidad materna aumentaron en dos veces con las cesáreas, comparados con el parto vaginal. Entre estas, las principales son infección, hemorragia y tromboembolismo. Además, las complicaciones con la anestesia, que también escasamente incluyen la muerte, tienen una incidencia mayor con la cesárea comparado con el parto vaginal (Cheesman, 2009; Hawkins, 2011). Los órganos adyacentes con poca frecuencia pueden ser dañados, lo cual se describe en detalle en la página 583.

Las mujeres que han sido sometidas a una cesárea tienen más probabilidades de que se les haga el parto por operación repetida en embarazos sucesivos. Para las mujeres que sufren cesáreas sucesivas, los riesgos maternos que se han descrito son aún mayores (Cahill, 2006; Marshall, 2011; Silver, 2006).

Como ventaja, el parto por cesárea se asocia con índices más bajos de incontinencia urinaria y prolapso de los órganos pélvicos

que por el parto vaginal (Glazener, 2013; Gyhagen, 2013a,b; Handa, 2011; Leijonhufvud, 2011). Los índices de incontinencia anal aparecen no influenciados por la vía del parto (Fritel, 2007; Nelson, 2010). Las ventajas protectoras persisten hasta cierto grado con el tiempo, pero la cesárea no es totalmente protectora. Es más, estudios longitudinales sugieren que las ventajas iniciales para el suelo de la pelvis ganada con la cesárea, se pierden mientras la mujer envejece (Dolan, 2010; MacArthur, 2011, 2013; Nelson, 2010). Para tratar esto, los Institutos Nacionales de Salud (2006) realizaron una conferencia sobre el parto por cesárea por petición materna. En resumen, los índices de estrés por incontinencia urinaria después de la cesárea optativa son más bajos que los que siguen al parto vaginal. Sin embargo, la duración de esta protección no está clara, particularmente en las poblaciones múltiples y de mayor edad. Este mismo panel consideró la evidencia, implicando el parto vaginal en otros trastornos del suelo de la pelvis, es débil y no favorece a ninguna vía de parto.

■ Morbilidad neonatal

La cesárea está asociada con una tasa más baja de trauma fetal (Linder, 2013; Moczygemba, 2010). Alexander y colegas (2006) hallaron que el daño al feto complicó el 1% de los partos por cesárea. Las laceraciones de la piel fueron muy comunes, pero otros fueron: el cefalohematoma, fractura de la clavícula, plexopatía braquial, fractura del cráneo y parálisis del nervio facial. Las cesáreas que siguieron a un intento fallido de parto vaginal operatorio tuvieron la tasa de daños más alta, mientras que la tasa más baja —0.5%— ocurrió en el grupo de cesáreas optativas. No obstante, Worley y colegas (2009) notaron que alrededor de un tercio de mujeres cuyos partos fueron atendidos en el Hospital Parkland, entraron en trabajo de parto espontáneo a término, y 96% de ellas hicieron un parto vaginal sin resultados neonatales adversos.

Alguna evidencia muestra índices más altos de asma y alergias en aquellas cuyo parto fue por cesárea. Con la esperanza de mejorar la microbiota neonatal, se describe en estudios preliminares limpiar la boca del recién nacido con una gasa que fue incubada en la vagina materna por una hora antes de la cirugía. Sin embargo, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2007e) no estimula esta práctica debido a pocos datos y al potencial para transmitir organismos dañinos.

■ Cesárea por petición materna

Algunas mujeres piden el parto por cesárea opcional. Los datos en relación con la verdadera incidencia de *cesárea a petición materna* (CDMR, *cesarean delivery on maternal request*) son pobres. Las tasas estimadas están comprendidas entre 1 y 8% en Estados Unidos (Barber, 2011; Declercq, 2005; Gossman, 2006; Menacker, 2006).

Las razones para este pedido incluyen la protección del suelo pélvico, conveniencia, miedo al parto, y riesgo reducido de daño al feto. Los datos para tratar estas preocupaciones se están acumulando lentamente. Un estudio de más de 66 000 parturientas chinas comparó los resultados de las que seleccionaron el parto planificado vaginal o por cesárea primaria (Liu, 2015). Los índices de mortalidad neonatal y de morbilidad materna grave fueron similares. Para los recién nacidos, los índices de trauma del parto, infección y encefalopatía isquémica por hipoxia fueron bajos en ambos grupos, pero estadísticamente más bajos con la cesárea. Los índices de síndrome de dificultades respiratorias fueron mayores en la cohorte de CDMR. Un estudio más pequeño comparando estas dos vías de parto apoyan estos hallazgos (Larsson, 2011).

El debate alrededor de la CDMR incluye estos puntos médicos, el concepto de selección libre informada de la mujer, y la autonomía del médico al ofrecerla. Durante el panel de los Institutos Nacionales de Salud (2006) anteriormente citados, los participantes hicieron notar que la mayoría de los resultados maternos y neonatales examinados no tenían datos suficientes para permitir recomendaciones. A pesar de esto, el panel pudo extraer algunas conclusiones, de las que se hizo eco el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a). A saber, la CDMR no debe realizarse antes de las 39 semanas de gestación a menos que la madurez de los pulmones del feto sea confirmada. La cesárea es idealmente evitada por las mujeres que desean varios hijos por las anomalías en la implantación de la placenta y los riesgos de histerectomía por cesárea. Finalmente, la CDMR no debe ser motivada por la no disponibilidad para manejar efectivamente el dolor.

PREPARACIÓN DE LA PACIENTE

■ Disponibilidad del parto

Ningún estándar de cuidado reconocido nacionalmente dicta el intervalo de tiempo aceptable para comenzar la cesárea. Previamente, un intervalo de 30 minutos de decisión para hacer la incisión era recomendado. Al estudiar esto, Bloom y colaboradores (2001) hallaron que 69% de 7 450 cesáreas realizadas en trabajo de parto comenzaron más de 30 minutos después de la decisión de operar. En un segundo estudio, Bloom y colaboradores (2001) evaluaron los partos por cesárea realizados por indicaciones de emergencia. Ellos informaron que el fracaso de lograr una cesárea de menos de 30 minutos de tiempo de la decisión a la incisión no estuvo asociado con resultados neonatales negativos. Una revisión subsiguiente sistemática se hizo eco de estos hallazgos (Tolcher, 2014). A pesar de esto, frente a un deterioro agudo catastrófico de la condición del feto, comúnmente la cesárea se indica tan rápido como sea posible, y por tanto los retrasos de determinación son inapropiados. La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) recomendaron que las instalaciones que ofrecen el servicio de obstetricia deban tener la habilidad de iniciar una cesárea en un marco de tiempo que incorpore mejor los riesgos y beneficios para la madre y el feto.

■ Consentimiento informado

Obtener el consentimiento informado es un proceso y no un mero documento médico (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015). La conversación debe ampliar la conciencia de la paciente de su diagnóstico y contener una discusión de las alternativas de atención médicas y quirúrgicas, objetivos y limitaciones del procedimiento y riesgos quirúrgicos. Para las parturientas con una cesárea anterior, la opción de una prueba de trabajo de parto debe ser incluida para las candidatas apropiadas. También, para aquellas que deseen la esterilización permanente o la inserción de un dispositivo intrauterino, el consentimiento para estas cosas debe ser completado coincidentemente.

Una paciente informada puede renunciar a una intervención particular recomendada, y la autonomía de la toma de decisiones de la misma debe ser respetada. En la historia clínica, los médicos deben documentar sus razones para la negación, y deben hacer notar que han sido explicados el valor de la intervención y las consecuencias para la salud de no proseguir con ella.

Para los Testigos de Jehová, las discusiones del consentimiento informado en relación con productos sanguíneos idealmente comienzan temprano en el embarazo. Los productos sanguíneos aceptables varían con amplitud entre las pacientes de manera individual,

y una lista de control preoperatorio de productos permite una preparación superior (Hubbard, 2015; Husarova, 2016). En general, glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y plasma son vistos como componentes primarios de la sangre y son evitados. Sin embargo, ciertos factores de coagulación o fracciones de glóbulos pueden ser aceptables (Lawson, 2015). Antes y después de la cirugía, hierro, folato, y si es necesario, eritropoyetina son agentes aceptados para ayudar a maximizar los niveles de hemoglobina. Perioperatoriamente, la flebotomía debe ser limitada y se prefieren los tubos de recogida pediátrica. Las opciones intraoperatorias incluyen el tratamiento de la atonía para limitar la pérdida de sangre; los agentes hemostáticos tópicos, el ácido tranexámico y desmopresina para promover la coagulación; el rescate de glóbulos rojos o hemodilución normovolémica aguda para suministrar la autodonación; y anestesia hipotensiva controlada, embolización de la arteria uterina, globos vasculares oclusivos y compresión temporal de la aorta para sangrado incontrolado (Belfort, 2011; Mason, 2015).

■ Momento para la cesárea programada

Las secuelas adversas neonatales por inmadurez neonatal con parto optativo antes de las 39 semanas completas son sensibles (Clark, 2009; Tita, 2009). Para evitarlas, la seguridad de la madurez del feto antes de una cirugía optativa es esencial, como lo presenta la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) y es discutido en el capítulo 31 (p. 597). Para ayudar con este y otros componentes de la planificación de la cesárea, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2011, 2014b) ha creado Listas de Control de Seguridad del Paciente que deben completarse antes de la cirugía planificada.

■ Cuidados preoperatorios

Si la cesárea es programada, se le puede administrar un sedante a la hora de dormir la noche antes de la cirugía. En general, no se administran otros narcóticos, sedantes o tranquilizantes hasta después que el feto nace. En una prueba aleatoria pequeña, no se obtuvieron beneficios de un enema prequirúrgico (Lurie, 2012). Se detiene el consumo de comida sólida al menos de 6 a 8 horas antes del procedimiento. Las pacientes no complicadas pueden tomar cantidades moderadas de líquidos ligeros hasta 2 horas antes de la cirugía (American Society of Anesthesiologists, 2016). Esto está en sintonía con los protocolos de Recuperación Mejorada Después de la Cirugía (ERAS, *Enhanced Recovery After Surgery*) que se esfuerzan por mantener homeostasis anabólica y defienden las bebidas ligeras con carbohidratos hasta 2 horas antes de una cirugía programada y primera alimentación posoperatoria (Ljungqvist, 2017). Aunque la evidencia apoya el método ERAS para muchos procedimientos, los datos que tratan específicamente el parto por cesárea son escasos (Wrench, 2015).

La mujer programada para cesárea repetida por lo regular se ingresa el día de la cirugía y se evalúa por el equipo obstétrico y el de anestesia. Se revisan los análisis de hematócrito y de Coombs indirecto realizados recientemente. Si este último es positivo, entonces debe asegurarse la disponibilidad de sangre compatible.

Como se discute en el capítulo 25 (p. 490), se prefiere la analgesia regional para la cesárea. Se administra un antiácido poco antes de la analgesia regional o la inducción por anestesia general. Un ejemplo es la Bicitra, 30 mL oral en una dosis única. Esto minimiza el riesgo de daño al pulmón por aspiración de ácidos gástricos. Una vez que la paciente está supina, una cuña debajo de la cadera derecha y la parte baja de la espalda crea una inclinación

izquierda lateral para ayudar al retorno venoso y evitar la hipotensión. Hay suficientes datos para determinar el valor del monitoreo del feto antes de la cesárea programada en mujeres sin factores de riesgo. Nuestra práctica es obtener un rastreo de 5 minutos previo a los casos seleccionados. Como mínimo, los sonidos del corazón del feto deben ser documentados en el salón de operaciones antes de la cirugía.

Sobre más preparaciones, la eliminación del pelo en la región de la cirugía no baja los índices de infección de la zona quirúrgica (SSI, *surgical site infection*) (Kowalski, 2016). Sin embargo, si el pelo la obscurece, se elimina el día de la cirugía recortándolo, lo que está asociado con menos SSI que afeitándolo (Tanner, 2011). La depilación química la noche antes de la cirugía comparado con recortarlo, tiene índices similares de infección de la zona quirúrgica (Lefebvre, 2015). Una almohadilla de base electroquirúrgica se coloca cerca de la incisión y comúnmente en el muslo lateral. Un catéter implantado en la vejiga se coloca por lo regular en el Parkland Hospital para colapsar la vejiga lejos de la incisión de la histerotomía, para impedir la retención urinaria secundaria a la analgesia en la región y permitir una medición posoperatoria precisa de la orina. Pequeños estudios muestran que la cateterización puede ser evitada en pacientes estables hemodinámicamente para minimizar las infecciones urinarias (Abdel-Aleem, 2014; Li, 2011; Nasr, 2009).

El riesgo de tromboembolismo venoso se incrementa con el embarazo y casi es el doble en las que sufren cesárea (James, 2006). En concordancia, para todas las mujeres que no reciben ya la tromboprofilaxis, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017d) recomienda la iniciación con medias de compresión neumática antes de la cesárea. Éstas son normalmente discontinuadas una vez que la mujer ya deambula. Las recomendaciones entre las organizaciones varían, y el Colegio Americano de Médicos del Tórax sugiere sólo una temprana ambulancia para aquellas sin factores de riesgo a quien se les va a practicar una cesárea (Bates, 2012). Para las pacientes que ya reciben profilaxis o las que tienen factores de riesgo acrecentados, ellos apoyan la intensificación de la profilaxis. Por último, el Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos (2015) son los más conservadores y sugieren profilaxis farmacológica para la amplia proporción de pacientes. Estos métodos y recomendaciones varias se discuten en el capítulo 52 y se muestran en el cuadro 52-6 (p. 1020).

Algunas mujeres programadas para la cesárea tienen una comorbilidad coincidente que requiere un manejo específico en anticipación de la cirugía. Entre otras, éstas incluyen la diabetes gestacional o insulinodependientes, coagulopatía o trombofilia, uso crónico de corticoesteroides y enfermedad de las vías respiratorias reactiva significativa. Las preparaciones quirúrgicas se discuten en los respectivos capítulos que cubren estos temas.

■ Prevención de la infección

Profilaxis por antibióticos

La cesárea se considera un caso limpio-contaminado, y la morbilidad febril posoperatoria es común. Numerosas pruebas de buena calidad muestran que una dosis única de un antibiótico administrado en el momento de la cesárea disminuye significativamente la morbilidad (Smaill, 2014). Aunque es más obvia para las pacientes que van a ser sometidas a cesárea no programada, esta práctica también pertenece a quienes van a ser sometidas a la cirugía optativa (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016). En dependencia de alergia a fármacos, lo más recomendado es una dosis intravenosa única de antibiótico β -lactam —o una cefalosporina o penicilina de amplio espectro. Una dosis de 1 g de cefazolina (Ancef) es una selección eficaz y económica. Las dosis

adicionales se consideran en casos con pérdida de sangre <1 500 mL o con una duración más larga de 3 horas. Las recomendaciones para la mejor dosis en parturientas obesas son contradictorias (Ahmadzia, 2015; Maggio, 2015; Swank, 2015; Young, 2015). Un análisis farmacocinético reciente mostró niveles de tejido suficientes con una dosis de 2 g para las cesáreas que duren 1.5 horas. Los autores recomendaron una consideración para repetir las dosis en pacientes obesas si las cirugías tomaran más tiempo (Grupper, 2017).

Un cuerpo de evidencias creciente apoya la extensión del espectro de antibióticos (Andrews, 2003; Tita, 2008). Una gran prueba aleatoria añadió la azitromicina, 500 mg intravenosa, para una profilaxis estándar previa a la cesárea para pacientes en trabajo de parto o con ruptura de las membranas (Tita, 2016). Las tasas de infección de las heridas y de endometritis fueron significativamente más bajas en el grupo de amplio espectro comparado con aquellas de la cohorte de profilaxis estándar.

En mujeres embarazadas con historia de infección por estafilococo áureo con resistencia a la meticilina (MRSA, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), una dosis única de vancomicina añadida a la profilaxis estándar para la cesárea puede ser elegida. La descolonización juega un papel limitado, pero puede ser considerada previa a la cesárea programada en parturientas con colonización por MRSA conocida (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016).

La alergia significativa a la penicilina o la cefalosporina que se manifiesta como anafilaxis, angioedema, dificultades respiratorias o urticaria, amerita la profilaxis con una dosis única de 600 mg intravenosa de la clindamicina combinada con una dosis basada en el peso de aminoglucósido es una alternativa. Una dosis de 900 mg de clindamicina se usa para pacientes obesas.

La administración de antibióticos antes de la incisión quirúrgica disminuye las tasas de infección posoperatorias sin efectos neonatales adversos en comparación con la administración de fármacos después del pinzamiento del cordón umbilical (Mackeen, 2014b; Sullivan, 2007; Witt, 2011). La profilaxis se administra idealmente dentro de los 60 minutos anteriores al inicio de cesárea planificada. Para un parto urgente, se dan antibióticos tan pronto como sea posible.

La preparación preoperatoria de la pared abdominal de la piel es efectiva para prevenir la infección de la herida. Ya sea la clorhexidina o soluciones de yodo povidona son adecuadas (Hadiati, 2014; Ngai, 2015; Springel, 2017). En los estudios que encontraron una diferencia, la clorhexidina fue favorecida, y ésta es nuestra práctica (Menderes, 2012; Tuuli, 2016a). Además, la limpieza vaginal preoperatoria con una exfoliación con yodo povidona se ha evaluado en pruebas en pequeños grupos aleatorios (Haas, 2014; Caissutti, 2017). Algunos mostraron menores tasas de metritis, en especial para aquellos con membranas rotas o trabajo de parto activo, pero no mostraron tasas más bajas de infección de la herida (Haas, 2010; Memon, 2011; Yildirim, 2012). Algunos recomiendan la limpieza vaginal preoperatoria, pero no lo hacemos en el Hospital Parkland.

No se recomienda la profilaxis antibiótica contra la endocarditis infecciosa para la mayoría de las afecciones cardíacas —las excepciones son las mujeres con cardiopatía cianótica, válvulas protésicas, o ambas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016). Los regímenes seleccionados para la profilaxis de la infección por cesárea de rutina también servirán como cobertura apropiada para la endocarditis (capítulo 49, p. 965).

Otras prevenciones

El control glucémico en diabéticos disminuye las tasas de infección de la herida y se enfatiza en el capítulo 57 (p. 1105). Fumar es otro

riesgo modificable, y su mitigación es especialmente útil para mujeres mórbidamente obesas (Alanis, 2010; Ávila, 2012; Shree, 2016). La normotermia intraoperatoria reduce las tasas de infección de la herida en la cirugía general y es una medida del Proyecto de Mejora de la Atención Quirúrgica (Kurz, 1996; The Joint Commission, 2016). Este principio lógicamente podría ser extrapolado a la cesárea, aunque faltan estudios definitivos (Carpenter, 2012). El suplemento perioperatorio de oxígeno inspirado de alta concentración no disminuye las tasas de infección de la herida (Duggal, 2013; Klingel, 2013).

■ Seguridad quirúrgica

La Comisión Conjunta (2013) estableció un protocolo para prevenir errores quirúrgicos. Para la cesárea, todos los documentos relevantes se verifican inmediatamente antes de la cirugía, y el “acabado” se completa. El “acabado” requiere la atención de todo el equipo para confirmar que la paciente, el sitio y el procedimiento son correctos. Las discusiones importantes también incluyen la presentación de los miembros del equipo de atención a la paciente, verificación de antibióticos profilácticos, estimación de la duración del procedimiento, y comunicación de complicaciones anticipadas. En adición, las solicitudes de instrumentación especial deben abordarse preoperatoriamente para prevenir un posible compromiso de la paciente y retrasos intraoperatorios.

Un recuento de instrumentos, esponjas y agujas antes y después de la cirugía es crucial para la seguridad quirúrgica. Si los recuentos no se reconcilian, se obtienen imágenes radiográficas para objetos extraños retenidos. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014a).

TÉCNICA DE PARTO POR CESÁREA

Con pequeñas variaciones, el rendimiento quirúrgico del parto por cesárea es comparable en todo el mundo. La mayoría de los pasos se basan en la evidencia establecida en datos, y éstos han sido revisados por Dahlke y Asociados (2013). Como con toda cirugía, una comprensión clara de la anatomía relevante es esencial, y esto se describe e ilustra en el capítulo 2 (p. 14).

■ Laparotomía

En obstetricia, una incisión transversal suprapúbica o en la línea media vertical se elige para la laparotomía. La entrada abdominal transversal es por incisiones Pfannenstiel o Maylard. De todos estos, la incisión de Pfannenstiel se selecciona con mayor frecuencia para la cesárea.

Las incisiones transversales siguen las líneas de Langer de tensión cutánea. Así, en comparación con las verticales, las incisiones de Pfannenstiel ofrecen superior y menores tasas de hernia por incisión. Sin embargo, el uso de la incisión de Pfannenstiel a menudo se desaconseja para casos en los que un gran espacio operatorio es esencial o en el que el acceso a la parte superior del abdomen puede ser necesario. Con incisiones transversales, debido a las capas creadas durante la incisión de la aponeurosis interna y oblicua externa, se puede recoger un líquido purulento entre estas. Por tanto, algunos favorecen una incisión vertical en la línea media para casos con alto riesgo de infección. La entrada emergente es típicamente más rápida con incisión vertical durante la cesárea primaria y repetitiva (Wylie, 2010). Por último, las estructuras neurovasculares, que incluyen los nervios ilioinguinal e iliohipogástrico y los vasos epigástricos inferiores y superficiales, a menudo se encuentran con las incisiones transversales. Lógica-

mente, el sangrado, el hematoma en la herida, y los trastornos neurológicos pueden complicar con más frecuencia estas incisiones en comparación con las verticales. La mejor incisión para las parturientas con obesidad mórbida no está claro (Smid, 2016). Como se discute en el capítulo 48 (p. 943), nuestra preferencia con la paciente obesa es una incisión vertical periumbilical de línea media.

La incisión de Maylard se diferencia en principio de la Pfannenstiel en que los vientres del músculo recto del abdomen son seccionados transversal y horizontalmente para ampliar el espacio operatorio. Éste es técnicamente más difícil debido a que se requiere su corte muscular y aislamiento y ligadura de las arterias epigástricas inferiores, que se extienden de manera lateral a estos vientres musculares.

Una vez que se obtiene acceso, los retractores de mano metálicos proporcionan exposición a la histerotomía. Algunos pequeños estudios aleatorios han evaluado las tasas de infección de la herida poscesárea con un retractor de barrera de plástico desechable (Alexis-O). Los resultados que muestran beneficios son contradictorios (Hinkson, 2016; Scolari Childress, 2016; Theodoridis, 2011).

Incisiones transversales

Con la incisión de Pfannenstiel, la piel y el tejido subcutáneo se cortan utilizando una incisión baja, transversal, ligeramente curvilínea. Esto se hace a nivel de la línea del nacimiento del vello púbico, que es por lo regular 3 cm por encima del borde superior de la sínfisis del pubis. La incisión se extiende lateralmente lo suficiente para acomodar el parto —es típico de 12 a 15 cm.

La disección aguda se continúa a través de la capa subcutánea hacia la fascia. Los vasos epigástricos superficiales por lo general pueden identificarse a medio camino entre la piel y la fascia, pocos centímetros desde la línea media, y aparecen coagulados. Si están lacerados, pueden ser ligados con sutura 3-0 simple o coagulados con una cuchilla electroquirúrgica.

La fascia se disecciona bruscamente en la línea media. La fascia abdominal anterior está típicamente compuesta por dos capas visibles, la aponeurosis desde el músculo oblicuo externo y una capa fusionada que contiene la aponeurosis de los músculos oblicuo interno y transversos del abdomen. Idealmente, se practica una incisión de las dos capas de manera individual durante la extensión lateral de la incisión fascial. Los vasos epigástricos inferiores suelen encontrarse fuera del borde lateral del músculo recto abdominal y debajo de la aponeurosis fusionada de los músculos oblicuos internos y transversos del abdomen. Así, aunque rara vez se requiere, la extensión de la incisión fascial más lateral puede cortar estos vasos. Con la extensión, estos vasos se identifican mejor y se coagulan o ligan para prevenir hemorragias y retracción de los vasos.

Una vez que se incide la fascia, el borde inferior fascial se agarra con pinzas Kocher y se eleva por un asistente mientras el operador separa la vaina fascial desde el músculo recto abdominal subyacente, ya

sea brusca o profundamente por el bisturí hasta que se alcanza el borde superior de la sínfisis del pubis. A continuación, el borde fascial superior se agarra y de nuevo se completa la separación de la fascia del músculo recto. Los vasos sanguíneos que corren entre la vaina y los músculos se pinzan, se cortan y se ligan, o se coagulan con una cuchilla de electrocirugía. La hemostasia meticulosa es imprescindible para bajar las tasas de hematoma e infección de la incisión. La separación fascial progresa cefálica y lateralmente para crear un área semicircular sobre la incisión transversal con un radio de alrededor de 8 cm. Esto variará dependiendo del tamaño del feto. Los músculos rectos abdominales y piramidales luego se separan en la línea media, primero por encima y al instante debajo por una profunda disección para exponer la fascia transversal y el peritoneo.

La fascia transversal y la grasa preperitoneal se diseccionan con rudeza para llegar al peritoneo subyacente. El peritoneo cerca del extremo superior de la incisión se abre con cuidado, ya sea con brusquedad o elevándolo con dos hemostatos colocados alrededor de 2 cm de separación. Este sitio superior reduce los riesgos de la cistotomía. El pliegue del peritoneo entre las pinzas es examinado y palpado para asegurar que el omento, el intestino o la vejiga no están adyacentes. Luego se corta el peritoneo, y la incisión peritoneal se extiende por encima del polo superior de la disección fascial y hacia abajo justo por encima de la reflexión peritoneal sobre la vejiga. Es importante destacar que en pacientes con previa cirugía intraabdominal, incluyendo parto por cesárea, el omento o el intestino pueden adherirse a la superficie inferior del peritoneo. En grávidas con trabajo de parto obstruido, la vejiga puede ser empujada de forma cefálica casi al nivel del ombligo.

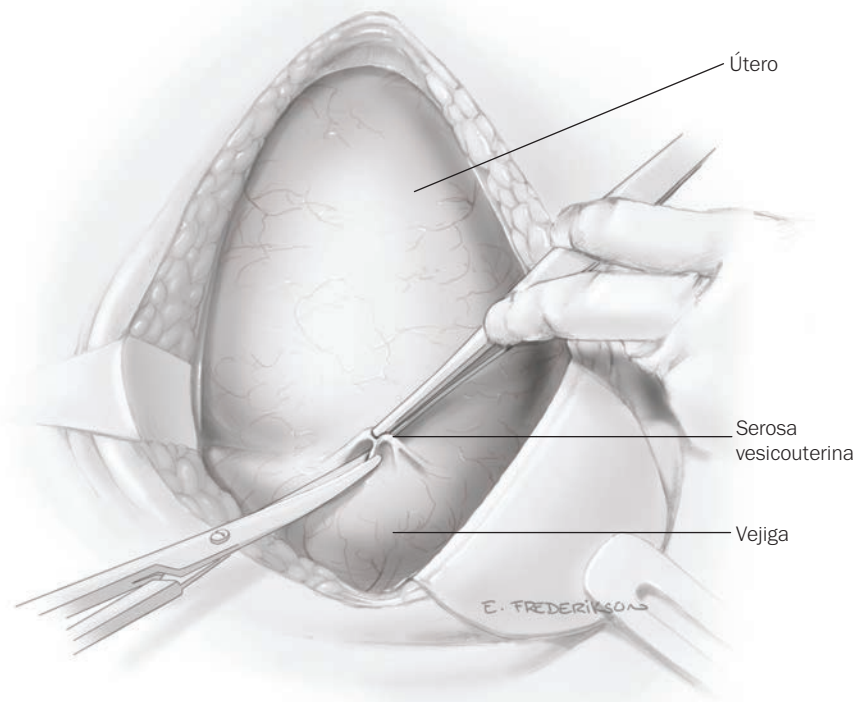


FIGURA 30-1 El peritoneo despegado sobre la reflexión de la vejiga se agarra con fórceps y se corta con tijeras Metzenbaum.

Incisión vertical de línea media

Esta incisión comienza 2 o 3 cm sobre el margen superior de la sínfisis. Debe ser suficientemente larga para permitir el parto del feto, y es común de 12 a 15 cm. Una disección con cuchilla electroquirúrgica o bisturí a través de las capas subcutáneas expone al final la cubierta del recto anterior. Se hace una pequeña abertura con el bisturí en la mitad superior de la línea alba. Esta ubicación aquí ayuda a evitar una cistotomía potencial. Los dedos índice y medio se colocan debajo de la fascia para elevarla, y la incisión fascial se extiende primero superior y después inferiormente con tijeras. La separación de la línea media de los músculos rectos y piramidales y la entrada peritoneal son similares a los de la incisión Pfannenstiel.

Histerotomía

Con mucha frecuencia, el segmento uterino inferior se corta de manera transversal como se describió por Kerr en 1921. En ocasiones la incisión vertical confinada sólo al segmento uterino inferior puede ser seleccionada (Krönig, 1912). En contraste, una incisión clásica comienza como una baja vertical, que después se extiende cefálicamente en la porción activa del cuerpo uterino. Por último, una incisión del fondo o saco posterior puede seleccionarse para casos con síndrome de acretismo placentario.

Incisión cesárea baja transversal

Para muchas cesáreas, se prefiere esta incisión. Comparada con la incisión clásica es más fácil de reparar, causa menos sangrado de la incisión, y promueve menos adherencia de los intestinos o del omento a la incisión miometrial. Localizada en el segmento inactivo, también tiene menos probabilidades de ruptura durante un embarazo subsiguiente.

Antes de cualquier histerotomía, el cirujano palpa el fondo para identificar los grados de rotación uterina. El útero puede ser rotado para que un ligamento redondo esté más anterior y más cercano a la línea media. En tales casos, el útero puede ser reorientado manualmente y aguantado para permitir que la incisión esté centrada. Esto evita la extensión de la incisión y laceración de la arteria uterina adyacente. Una esponja húmeda puede ser utilizada para recoger los intestinos que sobresalen del campo operatorio.

La reflexión del peritoneo en el margen superior de la vejiga y que recubre el segmento uterino inferior se agarra con fórceps y se corta de manera transversal con las tijeras (figura 30-1). Luego de la incisión inicial, las tijeras se insertan entre el peritoneo y el segmento uterino inferior. Las tijeras abiertas se empujan lateralmente de la línea media a cada lado. Esta incisión peritoneal transversal se extiende casi a toda su extensión del segmento uterino inferior. Mientras se acerca el margen lateral de cada lado, las tijeras se dirigen ligeramente cefálicas (figura 30-2). El borde inferior del peritoneo se eleva, y la vejiga es separada suavemente del segmento uterino inferior subyacente con una disección profunda dentro de este espacio vesicouterino (figura 30-3). Esta creación de la aleta de la vejiga en efecto mueve la misma, le-

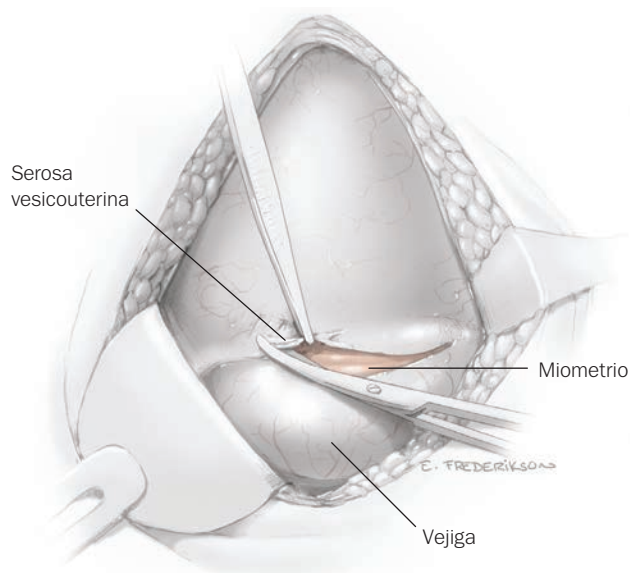


FIGURA 30-2 Este borde peritoneal se eleva y se hace una incisión lateral.

jos del lugar planificado de la histerotomía. También ayuda a evitar laceraciones de la vejiga si una extensión sin intención ocurre durante el parto del feto.

En general, esta separación caudal de la vejiga no excede los 5 cm y a veces es menor. Sin embargo, en casos con los que la histerectomía poscesárea se planifica o anticipa, la disección extendida caudal se recomienda para ayudar a la histerectomía total y disminuir el riesgo de cistotomía.

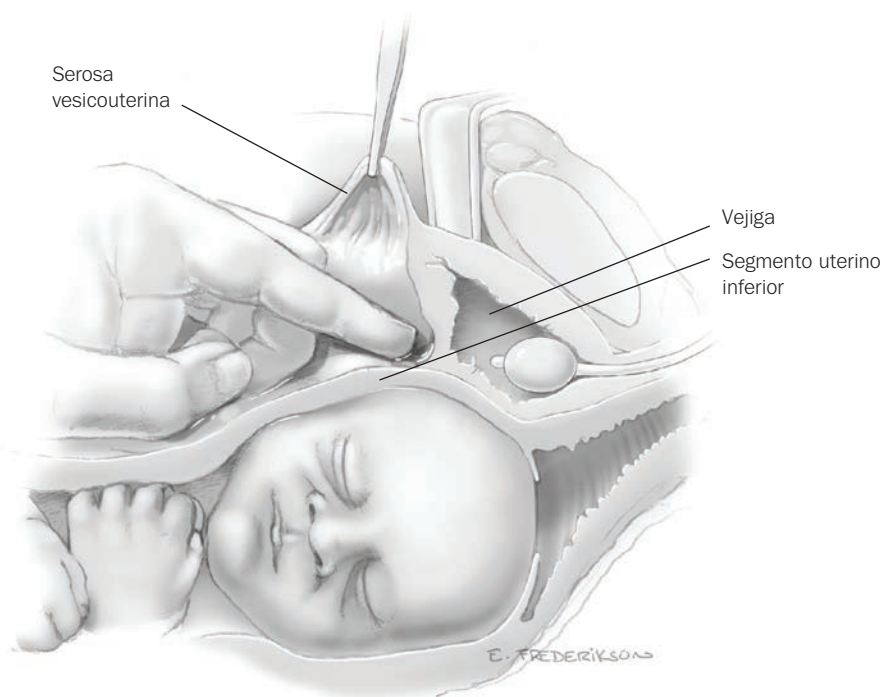


FIGURA 30-3 Corte transversal que muestra la disección abrupta de la vejiga lejos del útero para exponer el segmento uterino inferior.

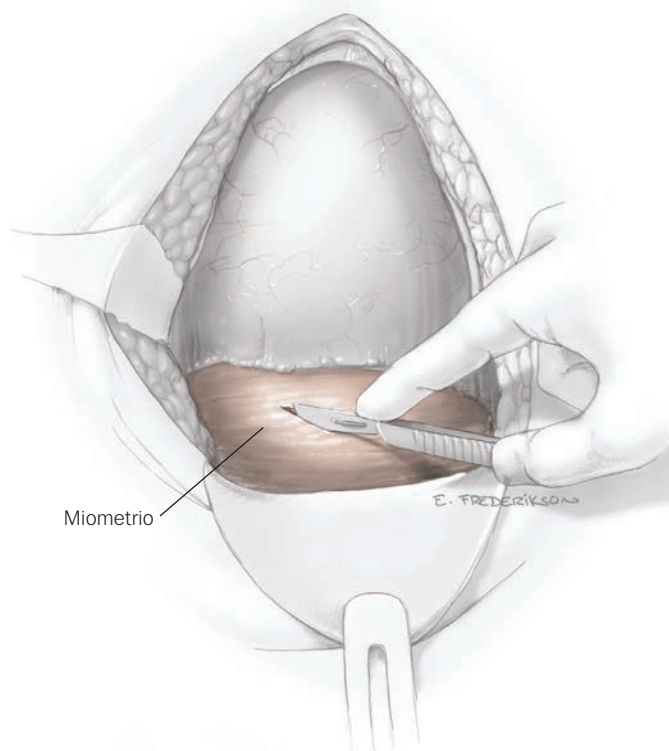


FIGURA 30-4 El miometrio es cortado con movimientos superficiales para evitar cortar la cabeza del feto.

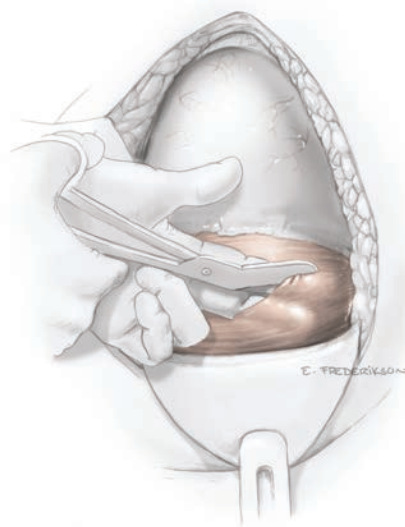
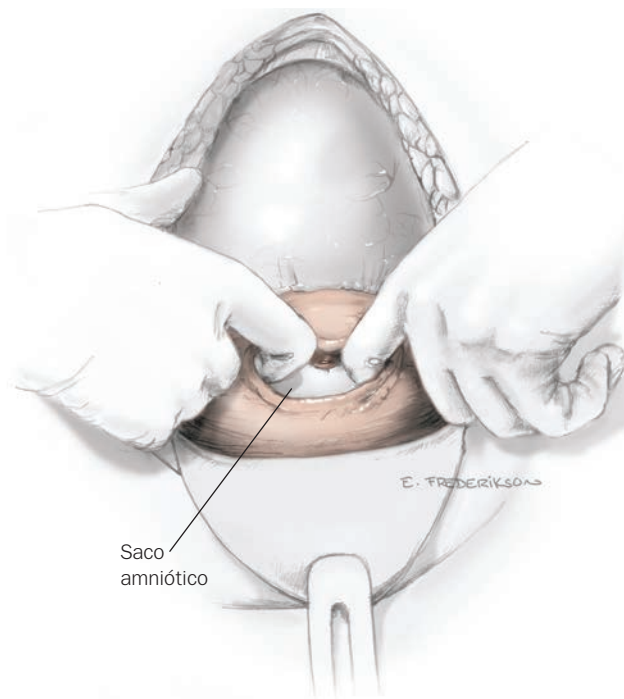


FIGURA 30-5 Después de entrar en la cavidad uterina, la incisión se extiende lateralmente con los dedos o con tijeras de vendas (recuadro).

Algunos cirujanos no crean una aleta de la vejiga. La ventaja principal es un tiempo más corto de la incisión de la piel del parto. Sin embargo, los datos que apoyan esta práctica son limitados (O'Neill, 2014; Tuuli, 2012).

Incisión uterina. Se entra al útero a través del segmento uterino inferior; se palpa digitalmente para encontrar el borde fisiológico entre el segmento del miometrio superior más firme y el segmento inferior más flexible que puede guiar la localización. La incisión de la aleta de la vejiga puede servir también como guía, y con frecuencia se selecciona el lugar para la histerotomía cerca de esta línea.

Para las mujeres con dilatación cervical completa o avanzada, la histerotomía se ubica relativamente más alta. Si no se ajusta, se incrementa el riesgo de la extensión lateral de la incisión hacia las arterias uterinas. También puede llevar a la incisión del cuello del útero o la vagina en vez del segmento uterino inferior. Dichas incisiones en el cuello del útero pueden distorsionar la anatomía cervical posoperatoria.

El útero puede ser diseccionado por varias técnicas. Cada una es iniciada usando un escalpelo para hacer una incisión en el segmento uterino inferior expuesto de 1 a 2 cm en la línea media (figura 30-4). Los movimientos repetitivos superficiales evitan la laceración del feto. Cuando se hace menos grueso el miometrio, la punta del dedo puede entrar de manera brusca en la cavidad uterina. Una vez que el útero se abre, se alarga la histerotomía sólo extendiendo la incisión, haciendo presión ligeramente hacia arriba y lateral con cada dedo índice (figura 30-5). Alguna evidencia sostiene la realización de la ampliación de la incisión del segmento uterino inferior jalando con los dedos en oposición en una dirección cefalocaudal (Cromi, 2008; Xodo, 2016).

De modo sucesivo, si el segmento uterino inferior es grueso y no cede, cortar lateral y después ligeramente hacia arriba con tijeras de vendas alargará la incisión. Es importante que cuando se utilicen tijeras, los dedos índices y medio de la mano no dominante estén insinuados por debajo del miometrio y sobre las partes del feto para evitar la laceración del feto. Al comparar la expansión roma y profunda de la incisión uterina inicial, el segmento como se asocia con menos extensiones de incisiones no deseadas, un tiempo operatorio más corto y menor pérdida de sangre. Sin embargo, las tasas de infección y de necesidad de transfusión no difieren (Cromi, 2008; Xodo, 2016).

La incisión uterina se hace suficientemente grande para permitir el parto del feto sin rasgar los vasos uterinos que corren por los márgenes uterinos laterales. Si la placenta se encuentra en la línea de incisión, debe ser separada o diseccionada. La función de la placenta es de esta forma comprometida, y así la cesárea se realiza de forma expedita.

A veces, una histerotomía transversal se elige, pero no da espacio suficiente para la extracción del feto. En tales casos, una esquina de la incisión de la histerotomía se extiende hacia la cabeza en la porción contráctil del miometrio —una *incisión en forma de J*. Si se completa bilateralmente, se forma una *incisión en forma de U*. Por último, algunos prefieren en vez de estas, extenderlo en la línea media —una *incisión en forma de T*. Como se espera, cada una tiene más alta pérdida de sangre intraoperatoriamente (Boyle, 1996; Patterson, 2002). Además, mientras se extienden hacia la porción contráctil, un esfuerzo de trabajo de parto es quizás más complicado por ruptura uterina en embarazos futuros.

Alumbramiento del feto. En una presentación cefálica, se desliza una mano dentro de la cavidad uterina entre la sínfisis y la cabeza del feto. La cabeza se eleva suavemente con los dedos y la palma de la mano a través de la incisión. Una vez que la cabeza entra en la incisión, la extracción puede ser ayudada por una presión moderada transabdominal del fondo (*figura 30-6*).

Después de un trabajo de parto largo con desproporción cefalopélvica, la cabeza del feto puede estar metida de forma apretada dentro del canal del parto. La liberación de una cabeza del feto impactada eleva el riesgo de extensión de la histerotomía, de pér-

dida de sangre asociada, y de fractura del cráneo del feto. En esta situación, hay tres consideraciones para la extracción. Primero, el método de “empuje” puede ser usado. Con esto, la presión hacia arriba ejercida por una mano en la vagina por un asistente ayudará a desplazar la cabeza y permitir su extracción sobre la sínfisis. Si esto se anticipa, una paciente en posición de patas de rana puede permitir un acceso más fácil a la vagina.

Segundo, como alternativa, el método de “jalar” agarra las piernas del feto para sacarlas a través de la histerotomía. El feto es extraído por tracción como una completa extracción de nalgas. El respaldo para este último método viene sólo de unas pruebas pequeñas aleatorias y estudios de cohortes retrospectivos (Berhan, 2014; Jeve, 2016; Nooh, 2017). Se puede elegir una incisión vertical baja de histerotomía, que dará ms espacio para la técnica de “jalar”. Si se ha hecho una incisión baja transversal, entonces esto se puede extender a una incisión en J, U o T como se discutió previamente.

El tercer método a utilizar es la “almohadilla fetal”, el cual es un globo intravaginal distensible que cuando se infla, eleva la cabeza del feto. El dispositivo está disponible fuera de Estados Unidos, pero la evidencia de su eficacia es limitada (Safa, 2016; Seal, 2016).

A la inversa, con mujeres sin trabajo de parto, la cabeza del feto puede ser desmoldada sin un punto cefálico de guía. La cabeza redonda puede ser difícil de levantar a través de la incisión uterina en un segmento inferior relativamente grueso que no se atenúa con el trabajo de parto. En tales casos, los fórceps o un aparato de aspirar pueden ser usados para extraer la cabeza del feto (*figura 30-7*).

Después de la extracción de la cabeza, debe pasarse un dedo por el cuello del feto para determinar si tiene una o dos circulares del cordón umbilical. Si están en esa posición, se deslizan sobre la cabeza. Se rota la cabeza hasta una posición transversal occipucio, que alinea el diámetro biacromial fetal verticalmente. Se toman los lados de la cabeza con las dos manos y se aplica una tracción hacia abajo suave hasta que el hombro anterior entra en la incisión de la histerotomía (*figura 30-8*). Seguidamente, con un movimiento hacia arriba, se extrae el hombro posterior. Durante la extracción, se evita una fuerza abrupta o muy fuerte para evitar daño al plexo braquial. Con una tracción hacia afuera mantenida, el resto del cuerpo entonces sigue con facilidad. Una suave presión del fondo puede ayudar.

Con algunas excepciones, las recomendaciones actuales para la reanimación neonatal de la Asociación Americana del Corazón evitan la succión inmediatamente después del nacimiento, aún con meconio presente (Wyckoff, 2015). Una discusión más completa de esto y del pinzar el cordón umbilical retardado se encuentra en el capítulo 27 (p. 518). El cordón umbilical se pinza, y el recién nacido se entrega al miembro del equipo que conducirá los esfuerzos reanimadores como se necesite.

Si se compara la cesárea optativa bajo anestesia neuraxial y los partos espontáneos vaginales, los estudios muestran que la necesidad de la reanimación neonatal no es prácticamente significativa entre los dos (Atherton, 2006; Gordon, 2005; Jacob, 1997). La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2007) recomendaron que “una persona calificada que sea experta en la reanimación neonatal debe estar en el salón de parto”. En el Hospital Parkland, las enfermeras pediátricas asisten en cesáreas programadas no complicadas. Notablemente, si los riesgos neonatales anticipados se elevan, así debe ser también la experiencia de reanimación de los asistentes (Wyckoff, 2015).

Para promover la lactancia materna, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2007) recomienda contacto piel con piel entre el recién nacido y la madre en el salón de parto. Aunque la

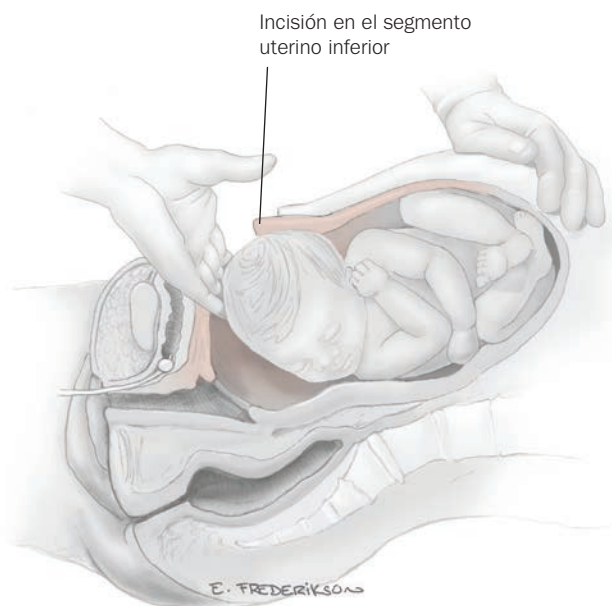


FIGURA 30-6 Extracción de la cabeza del feto.

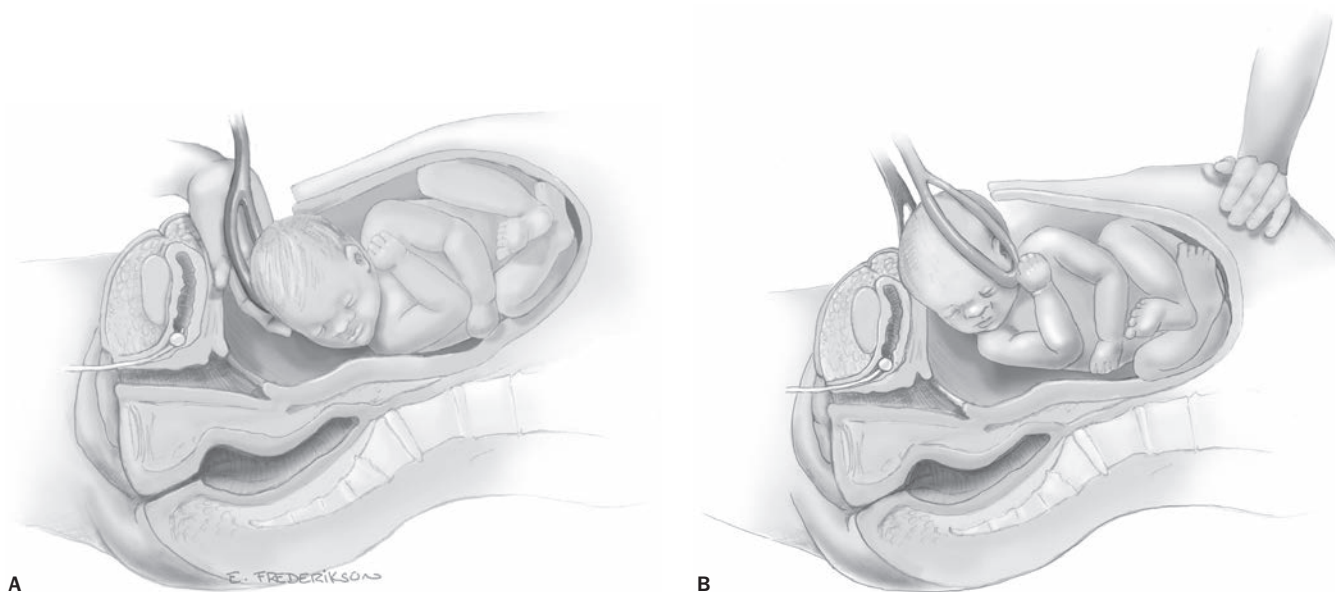


FIGURA 30-7 A. La primera paleta de fórceps de la cesárea se coloca. **B.** Se utiliza una ligera tracción hacia arriba y hacia afuera para elevar la cabeza a través de la incisión.

mayoría de las pruebas aleatorias se enfocan en el parto vaginal, varios estudios pequeños apoyan dicho contacto después de la cesárea, y ésta es nuestra práctica (Moore, 2016; Stevens, 2014).

Después del parto, una infusión intravenosa que contiene dos ampulas o 20 unidades de oxitocina por litro de cristaloide se infunde a 10 mL/min. Algunos prefieren las dosis de infusión más altas, sin embargo, deben evitarse los bolos no diluidos por la asociación con la hipotensión (Roach, 2013). Una vez que el útero se contrae de manera satisfactoria, la dosis puede ser reducida. Una alternativa es el *carbetocin* —un derivado de la oxitocina de acción más larga que no está disponible en Estados Unidos— que provee una profilaxis para la hemorragia apropiada, aunque más costosa (Jin, 2016). Los alcaloides ergot son agentes de segundo nivel y conllevan efectos colaterales de hipertensión. El carboprost, un derivado 15-metil de la prostaglandina $F_{2\alpha}$, es otro agente de segundo nivel usado para tratar atonía uterina. Algunos, pero en efecto no todos los es-

tudios, indican que el misoprostol parece funcionar similar a la oxitocina (Chaudhuri, 2014; Conde-Agudelo, 2013). Finalmente, algunos recomiendan el uso de ácido tranexámico añadido a una infusión de oxitocina estándar para disminuir la pérdida de sangre (Simonzzi, 2016; Wang, 2015). Su acción antifibrinolítica y efectos en los índices de tromboembolismo en pacientes quirúrgicas embarazadas es poco clara. Se necesitan pruebas más numerosas antes de su uso extendido. Discusiones adicionales de todos estos agentes se encuentran en el capítulo 41 (p. 759).

Alumbramiento de la placenta. La incisión uterina se observa para detectar cualquier lugar que sangre vigorosamente. Éstos deben ser con rapidez pinzados con fórceps Pennington o de anillo. Aunque algunos cirujanos puedan preferir la extracción manual de la placenta, el alumbramiento espontáneo provocado por la tracción del cordón puede reducir el riesgo de pérdida de sangre e infección en

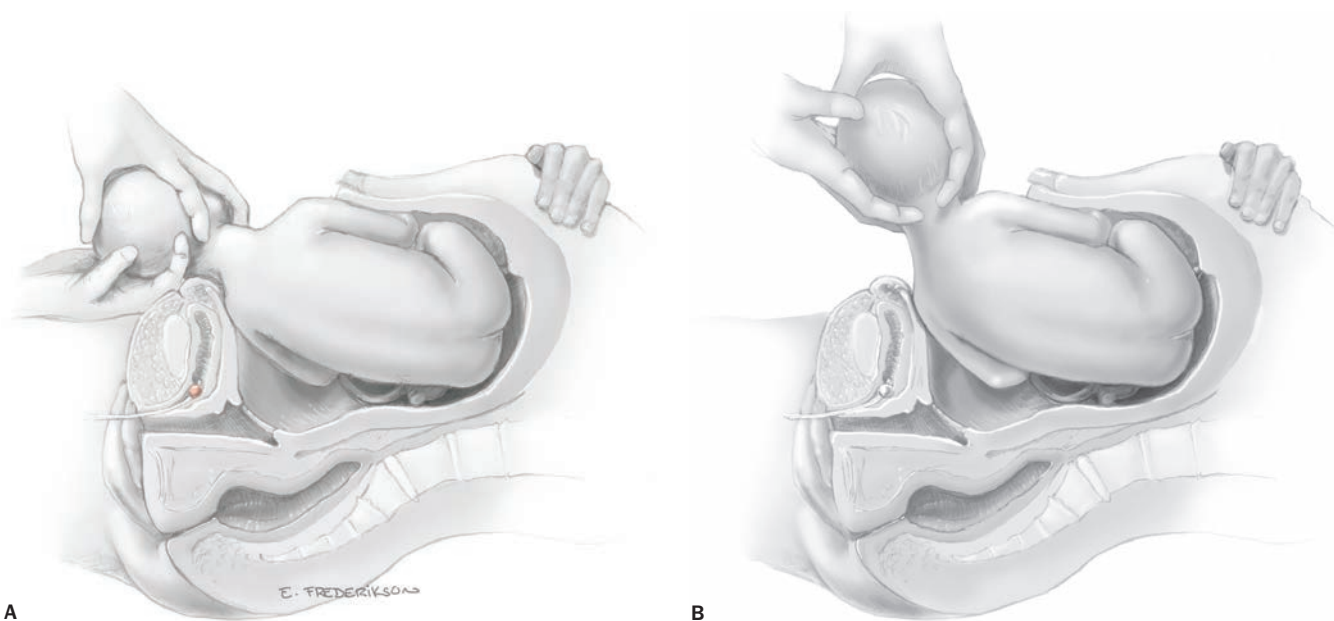


FIGURA 30-8 El hombro anterior (**A**) y después el hombro posterior (**B**) se extraen.

la operación (Anorlu, 2008; Baksu, 2005). El masaje del fondo puede comenzar tan pronto como el feto es extraído para apresurar la separación de la placenta y su extracción (figura 30-9).

Inmediatamente después de la extracción y rápida inspección total de la placenta, la cavidad uterina se succiona y limpia con una esponja de gasa para sacar membranas en avulsión, sebo del feto y coágulos. En el pasado, los dedos cubiertos por dos guantes o fórceps de aro ubicados a través de la incisión de la histerotomía se usaban para dilatar un cuello del útero ostensiblemente cerrado. Esta práctica no reduce las tasas de infección por hematometra y no se recomienda (Kirscht, 2017; Liabsuetrakul, 2011).

Reparación uterina. Después de la extracción de la placenta, el útero se eleva a través de la incisión y hacia la pared abdominal cubierta, y el fondo se cubre con una esponja húmeda de laparotomía. Nosotros favorecemos esto, y creemos que un útero relajado y átono puede ser reconocido rápidamente y aplicarse masaje. Los puntos de la incisión y los que sangran son visualizados y reparados con más facilidad en especial si ha habido extensiones. La exposición de anexos es superior, y, por tanto, la esterilización de las trompas es más cómoda. Por el contrario, algunos clínicos prefieren cerrar la histerotomía con el útero *in situ*. Comparando estos dos métodos, la morbilidad febril, dolor y pérdida de sangre no son significativamente diferentes (Walsh, 2009; Zaphiratos, 2015).

Antes del cierre de la histerotomía, los vasos grandes previamente pinzados pueden ser ligados por separado o incorporados dentro del cierre continuo de la incisión. Si se planificó dejar un dispositivo intrauterino (IUD), el mismo debe ser colocado antes del cierre de la histerotomía (capítulo 38, p. 685). Se agarra un ángulo de la incisión uterina para estabilizar y maniobrar la incisión. La incisión uterina se cierra con una o dos capas de hilo de sutura absorbible continua núm. 0 o 1 (figura 30-10). El hilo de sutura catgut crómico es usado por muchos, pero algunos prefieren la poliglactina 910 sintética de absorción retardada (Vicryl). En subsiguientes embarazos, ningún tipo de hilo de sutura se ha demostrado superior para mitigar mayores tasas de resultados adversos del embarazo como la ruptura de la incisión uterina (CORONIS Collaborative Group, 2016). El cierre de capa única es por lo regular más rápido y no se asocia con índices más altos de infección o transfusión (CAESAR Study Collaborative Group, 2010; Dodd, 2014; Roberge, 2014). Además, muchos estudios observaron que el número de capas no afecta de forma significativa las tasas de complicación en próximo embarazo (Chapman, 1997; CORONIS Collaborative Group, 2016; Durnwald, 2003; Roberge, 2011).

En el Hospital Parkland, utilizamos un cierre uterino de una capa con catgut crómico. La sutura inicial se ubica justo detrás del ángulo de la incisión uterina. Después una línea de sutura de cerradura continua para la hemostasia se realiza con cada hilo de sutura que penetre el pleno grosor del miometrio. La línea de sutura se extiende hasta un punto detrás del ángulo opuesto de la incisión. Si la aproximación no es satisfactoria después de una capa simple o si persisten los lugares de sangrado, entonces más suturas se requieren. Otra capa de sutura continua se coloca para lograr la aproximación y hemostasia, o los sitios individuales de sangrado pueden ser suturados con puntadas de colchón o de figura de ocho dirigida.

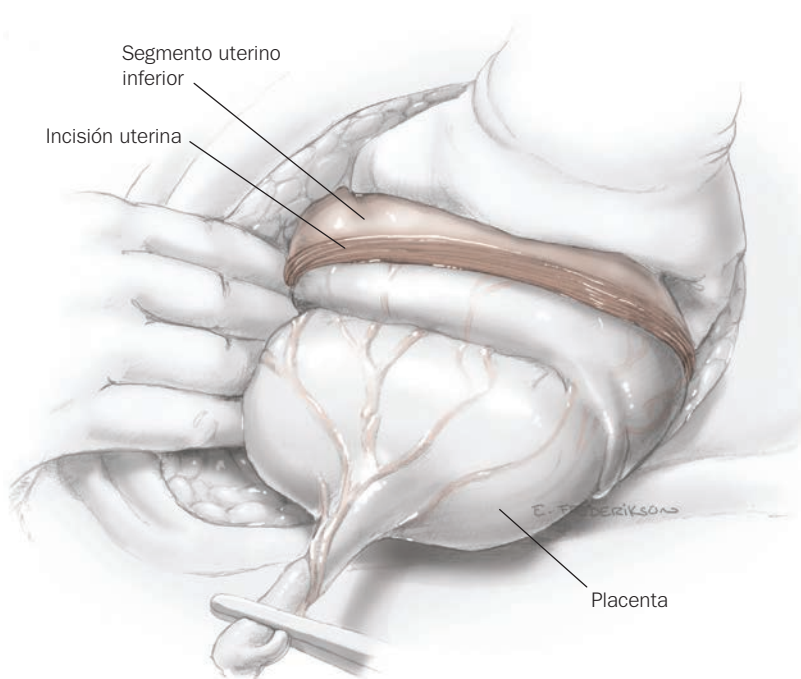


FIGURA 30-9 La placenta sobresale a través de la incisión uterina cuando el útero se contrae. Una mano suavemente masajea el fondo para ayudar la separación espontánea de la placenta.

Tradicionalmente, el peritoneo en el *cul-de-sac* anterior se aproxima con una línea de hilo de catgut crómico 2-0. Múltiples pruebas aleatorias sugieren que la omisión de este paso no causa complicaciones posoperatorias (Grundsell, 1998; Irion, 1996; Nagele, 1996). Si la esterilización de las trompas se va a realizar, se completa como se describe en el capítulo 39 (p. 702).

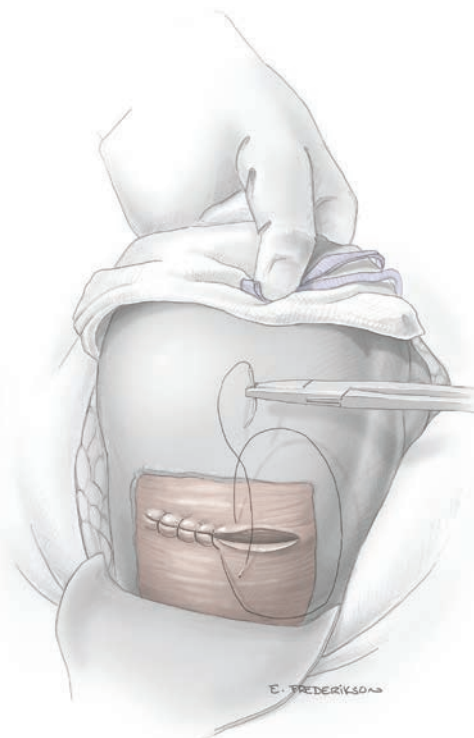


FIGURA 30-10 Los bordes cortados de la incisión uterina se aproximan con una sutura de cerradura continua.

Adherencias

Después de la cesárea, comúnmente se forman adherencias dentro del espacio vesicouterino o entre la pared abdominal anterior y el útero. Y con cada embarazo sucesivo, el porcentaje de pacientes afectadas y la severidad de las adherencias se elevan (Morales, 2007; Tulandi, 2009). Las adherencias pueden alargar de manera significativa el tiempo de incisión al parto y tiempo operatorio total (Rossouw, 2013; Sikirica, 2012). Aunque resulta poco frecuente, las tasas de cistotomía y daño al intestino también se incrementan por la enfermedad de adherencia (Rossouw, 2013; Sikirica, 2012).

Intuitivamente, las cicatrices también pueden reducirse manejando los tejidos de forma delicada, logrando la hemostasia, y minimizando la isquemia del tejido, la infección y reacción a un cuerpo extraño. Datos más recientes sobre los resultados a corto y largo plazo no muestran ningún beneficio con el cierre peritoneal (CAESAR Study Collaborative Group, 2010; CORONIS Collaborative Group, 2013, 2016; Kapustian, 2012). De igual modo, muchos estudios no muestran beneficios de colocar una barrera a las adherencias en el lugar de la histerotomía (Edwards, 2014; Kiefer, 2016).

Cierre abdominal

Cualquier esponja de laparotomía se extrae, y los intestinos paracólicos y *cul-de-sac* se succionan suavemente de sangre y líquido amniótico. Algunos cirujanos irrigan los intestinos y *cul-de-sac*, especialmente en presencia de infección o meconio. La irrigación de rutina en pacientes de bajo riesgo, sin embargo, lleva a mayor náusea intraoperatoria pero no a tasas de infección posoperatoria más bajas (Eke, 2016; Viney, 2012).

Previo al cierre abdominal, se verifican los conteos correctos de instrumentos y esponjas. Se permite que los vientres de músculos abdominales rectos vayan a su lugar. Con una diástasis significativa, los músculos rectos pueden ser aproximados con una o dos suturas de figura de ocho de 0 o núm. 1 hilo de sutura catgut. La fascia del recto que cubre se cierra con una técnica continua de no cerradura con una sutura de absorción retardada. En pacientes con un riesgo mayor de infección, puede haber un valor teórico en seleccionar un hilo de sutura de monofilamento aquí en vez de un material trenzado.

El tejido subcutáneo con frecuencia no necesita ser cerrado si tiene menos de 2 cm de espesor. Con capas más gruesas, sin embargo, se recomienda el cierre para minimizar la formación de seroma y hematoma, que puede llevar a la infección de la herida y/o disrupción (Bohman, 1992; Chelmon, 2004). Un reciente metaanálisis encontró tasas más bajas de formación de seroma y de desarrollo de complicación en la herida con el cierre, pero las tasas de hematoma y de infección de la herida no fueron afectadas (Pergialiotis, 2017). Añadir un drenaje subcutáneo no previene las complicaciones de la herida significativas (Hellums, 2007; Ramsey, 2005).

La piel se cierra con una puntada subcuticular continua de hilo de sutura de absorción retardada 4-0, con goma adhesiva, o con grapas. En comparación, los resultados cosméticos y las tasas de infección parecen similares, la sutura de la piel toma más tiempo, pero las tasas de separación de la herida son más altas con grapas metálicas (Basha, 2010; Figueroa, 2013; Mackeen, 2014a, 2015). El poliglecapon 25 (Monocryl) o la poliglactina 910 (Vicryl) son también apropiadas (Tuuli, 2016b). Los resultados con cianoacrilato adhesivo 2-octil (Dermabond) fueron equivalentes a las suturas para las incisiones Pfannenstiel (Daykan, 2017; Siddiqui, 2013). Una venda de la herida abdominal delgada estéril es suficiente. En pacientes morbidamente obesas, la aplicación de un dispositivo de presión negativa profiláctico sobre la incisión de la piel cerrada para prevenir seroma y subsiguiente infección no pa-

rece bajar las tasas de complicaciones de la herida (Hussamy, 2018; Smid, 2017).

Técnicas de Joel-Cohen y Misgav Ladach

La técnica de Pfannenstiel-Kerr descrita ha sido utilizada por décadas. Más recientemente, las técnicas de Joel-Cohen y Misgav Ladach han sido añadidas (Holmgren, 1999). Estas difieren de la tradicional entrada Pfannenstiel-Kerr sobre todo por el lugar de su incisión inicial y mayor uso de disección con los dedos.

La técnica de Joel Cohen crea una incisión en la piel transversal de 10 cm, 3 cm por debajo del nivel de las columnas iliaca dorsal superior anterior (Oloffson, 2015). La capa de tejido subcutáneo se abre con el bisturí de 2 a 3 cm en la línea media. Esto se continua hacia abajo, sin extensión lateral, hacia la fascia. Una incisión pequeña transversal se hace en la fascia y las tijeras curvas Mayo se empujan lateralmente a cada lado, y por debajo de la grasa subcutánea intacta, para hacer una incisión en la fascia. Con esta incisión completada, un dedo índice de cada mano se inserta entre los vientres del músculo abdominal recto y por debajo de la fascia. Un dedo se mueve cranealmente y el otro caudalmente, en oposición, para separar los vientres y abrir más la incisión fascial. Entonces, un dedo de cada mano se engancha bajo cada vientre para extender los músculos lateralmente. Se entra al peritoneo con el bisturí, y esta incisión se extiende cortando cefalocaudal. La entrada de Misgav Ladach difiere en que al peritoneo se entra abruptamente con los dedos (Holmgren, 1999).

Las modificaciones al método de Joel Cohen abundan. Para cesáreas de emergencia, comenzamos por una línea algo más baja en el abdomen. Por rapidez, extendemos la incisión fascial de forma abrupta engarzando los dedos índices en los ángulos laterales de la incisión fascial y jalamos lateralmente (Hofmeyr, 2009; Oloffson, 2015). Los dedos índices se insinúan entre los vientres rectos y después se mueven cefalocaudal en oposición para extender la incisión. La disección abrupta con los dedos índices entra al peritoneo, y de nuevo, se abre y extiende craneal y caudal en oposición. Por último, todas las capas de la pared abdominal se agarran manualmente y se jalan lateralmente en oposición para abrir aún más el espacio de operación.

Estas técnicas se han asociado con tiempos operatorios más cortos y con tasas más bajas de pérdida de sangre intraoperatoria y dolor posoperatorio (Mathai, 2013). Sin embargo, estas pueden resultar difíciles para mujeres con fibrosis del recto anterior y adherencias peritoneales (Bolze, 2013).

Incisión clásica de cesárea

Indicaciones. Esta incisión se evita usualmente, porque abarca el segmento uterino superior activo y éste tiene tendencias a rasgarse con los embarazos subsiguientes. Algunas indicaciones surgen de dificultades en exponer o entrar con seguridad al segmento inferior uterino. Por ejemplo, se encuentra una vejiga con densas adherencias de cirugías previas; un *leiomioma* ocupa el segmento uterino inferior; el cuello del útero ha sido invadido por cáncer, o la obesidad masiva materna descarta un acceso seguro al segmento inferior uterino. Una incisión clásica se prefiere también para la placenta previa con implantación anterior, especialmente los complicados por síndrome de placenta adherida. En casos extremos de esto, la histerotomía clásica típica puede ser colocada aún más alto en el cuerpo uterino o posteriormente para evitar la placenta. Como tal, los fetos con presentación cefálica son extraídos en la manera similar a la extracción total de nalgas (cap. 28, p. 548).

En otros casos, las indicaciones fetales dictan la necesidad. La *posición transversal de un feto grande*, en especial si las membranas

están rasgadas y el hombro está impactado en el canal del parto, usualmente necesita una incisión clásica. Un feto que presenta una posición transversa hacia atrás y abajo es particularmente difícil de extraer a través de una incisión uterina transversal. En casos cuando el feto es muy pequeño y viene de nalgas, una incisión clásica puede ser preferible (Osmundson, 2013). En estos casos, el segmento uterino inferior de pobre desarrollo provee un espacio inadecuado para las manipulaciones requeridas para la extracción de nalgas. O menos comúnmente, un feto con una pequeña cabeza puede quedarse atrapado por el fondo uterino que se contrae después de la ruptura de la membrana. Por último, con múltiples fetos, una incisión clásica de nuevo puede proveer espacio apropiado para la extracción de los fetos que pueden estar mal posicionados o prematuros (Osmundson, 2015).

Incisión uterina y su reparación. Una incisión uterina vertical se inicia con un escalpelo y se comienza tan bajo como sea posible y preferiblemente dentro del segmento uterino inferior (**figura 30-11**). Si las adherencias, la insuficiente exposición, un tumor, o placenta percreta descartan el desarrollo de una aleta de la vejiga, entonces la incisión se hace sobre el nivel de la vejiga. Una vez que se entra al útero con el escalpelo, la incisión se extiende cefálica con tijeras de vendas hasta que es suficientemente larga para permitir la extracción del feto. Con el uso de las tijeras, los dedos de la mano no dominante se insinúan entre el miometrio y el feto para evitar la laceración del feto. Cuando la incisión se abre, numerosos vasos grandes que sangran profusamente se encuentran dentro del miometrio. Lo que resta de la extracción del feto y la placenta refleja eso con una histerotomía baja transversal.

Para el cierre de la incisión, un método emplea una capa de catgut crómico 0 o núm. 1 con puntadas continuas para aproximar la longitud más profunda de la incisión (**figura 30-12**). La capa externa del miometrio se cierra entonces en su longitud con un hilo de sutura similar y con una línea de sutura continua. Para lograr una buena aproximación y evitar que la sutura rasgue el

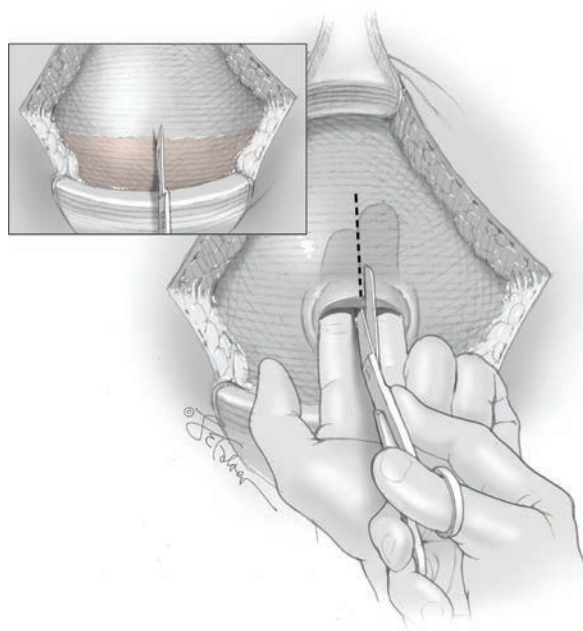


FIGURA 30-11 Una incisión de histerotomía vertical pequeña se hace en el segmento uterino inferior. Los dedos se insinúan entre el miometrio y el feto para evitar la laceración del feto. Las tijeras extienden la incisión cefálica lo necesario para la extracción. Reproducida con permiso de Johnson DD. Cesarean delivery. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

miometrio, ayuda tener un asistente que comprima el útero a cada lado de la herida hacia la línea media cuando se haga cada puntada.

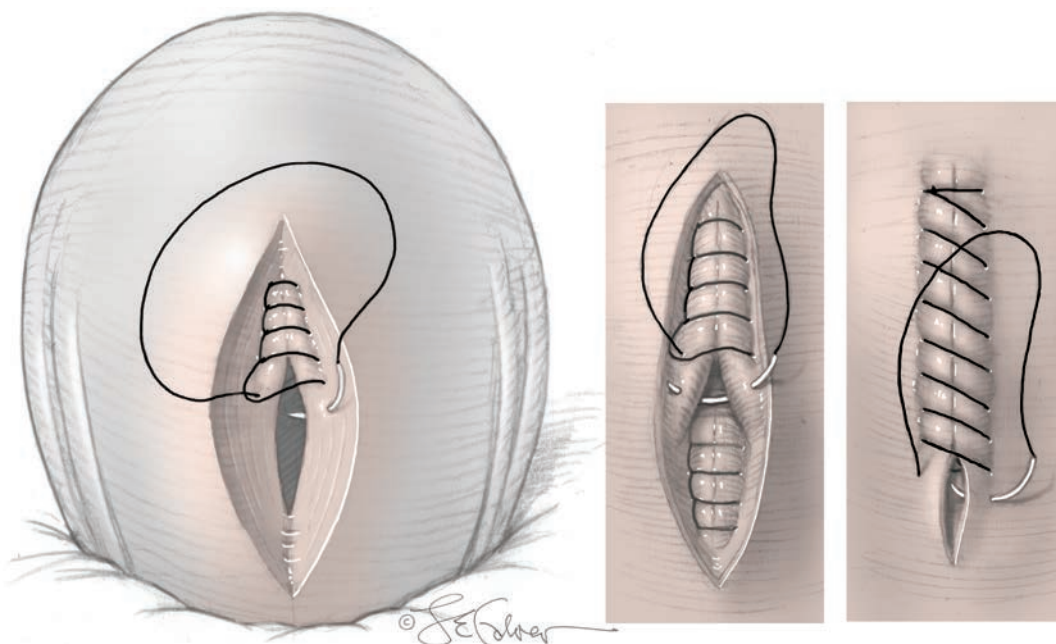


FIGURA 30-12 Clásico cierre de la incisión. La mitad más profunda (izquierda) y la mitad superficial (medio) de la incisión se cierran de forma continua. Se cierra después la serosa (derecha). (Reproducido con permiso de Johnson DD. Cesarean delivery. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

HISTERECTOMÍA PERIPARTO

■ Indicaciones

La histerectomía es más comúnmente realizada para detener o evitar la hemorragia de atonía uterina de cura difícil o placentación anómala (Bateman, 2012; Hernandez, 2012; Owolabi, 2013). Se completa muchas veces durante o después de la cesárea, pero puede ser necesaria después del parto vaginal. Si todos los partos se consideran, la tasa de histerectomía periparto en Estados Unidos se aproxima a 1 de cada 1 000 partos y se ha elevado considerablemente durante las últimas décadas (Bateman, 2012; Govindappari, 2016). Durante un periodo de 25 años, la tasa de histerectomía periparto en el Hospital Parkland fue de 1.7 por 1 000 partos (Hernandez, 2012). Mucho de esta alza se atribuye al incremento de la tasa de cesáreas y sus complicaciones asociadas en embarazo subsiguiente (Bateman, 2012; Bodelon, 2009; Flood, 2009; Orbach, 2011). De las histerectomías, alrededor de la mitad a dos tercios son totales, mientras que los casos restantes son supracervicales (Rossi, 2010; Shellhaas, 2009).

Las principales complicaciones de la histerectomía periparto incluyen pérdida de sangre y riesgo de daño del tracto urinario. La pérdida de sangre usualmente se aprecia porque la histerectomía se realiza por hemorragia que frecuentemente es torrencial, y el procedimiento se asocia con sangrado sustancial. Aunque muchos casos con hemorragia no pueden ser anticipados, aquellos con implantaciones anormales son a menudo identificados anteparto. Las preparaciones preoperatorias para placenta adherida se discuten en el capítulo 41 (p. 781) y también han sido delineadas por la Sociedad para la Medicina Materno-fetal (2010) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c).

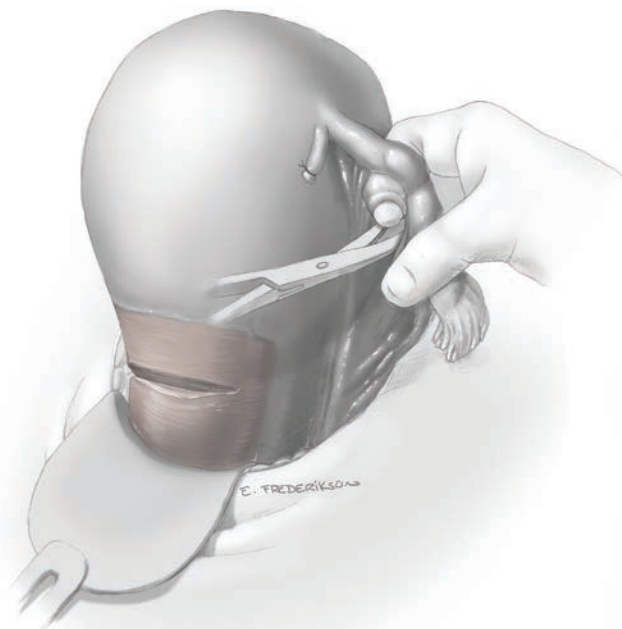


FIGURA 30-14 La hoja posterior del ligamento ancho adyacente al útero se perfora justo detrás de la trompa de Falopio, los ligamentos uteroováricos, y los vasos de los ovarios.

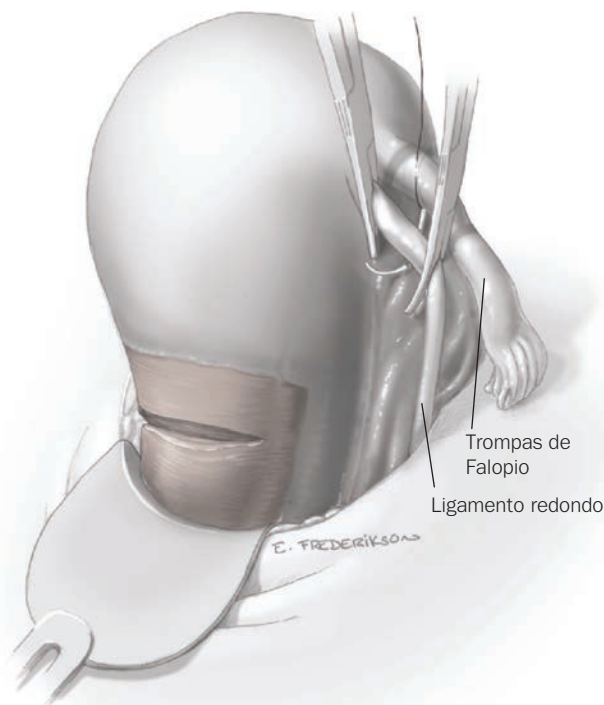


FIGURA 30-13 Los ligamentos redondos se pinzan, se ligan doblemente, y se seccionan de manera bilateral.

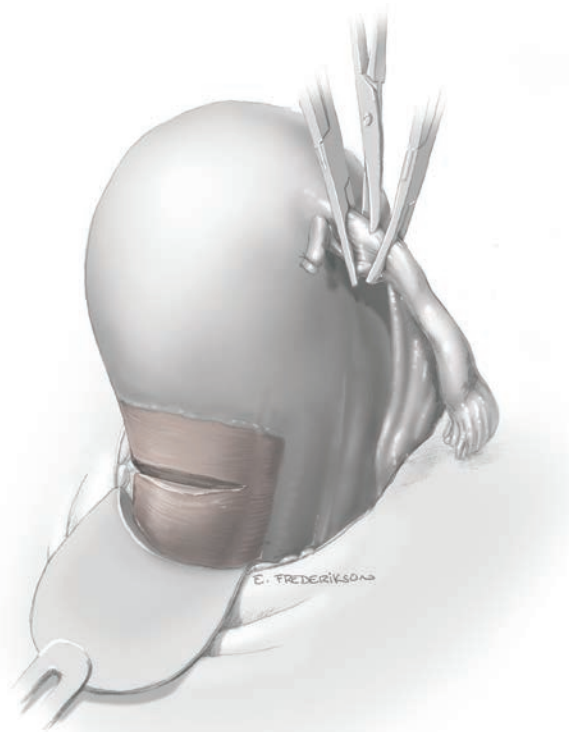


FIGURA 30-15 El ligamento uteroovárico y las trompas de Falopio se pinzan y se cortan. El pedículo lateral se liga doble.

Un factor importante que afecta la tasa de complicación de la histerectomía por cesárea es si la operación se realiza optativamente o emergentemente. Con la histerectomía por cesárea planificada o anticipada, las tasas de pérdida de sangre, transfusiones de sangre y complicaciones del tracto urinario son más bajas que con procedimientos emergentes (Briery, 2007; Glaze, 2008).

■ Técnica de la histerectomía

La histerectomía total o supracervical se realiza usando técnicas operatorias estándar. Es esencial la exposición adecuada, pero en un inicio, la ubicación de un retractor de autorretención como un Balfour no es necesaria. Más bien, la exposición satisfactoria se obtiene con tracción cefálica en el útero por un asistente, junto con retractores Richardson de mano o Deaver. La aleta de la vejiga se desvía hacia abajo al nivel del cuello del útero si es posible para permitir la histerectomía total. En casos en que la histerectomía por cesárea se planifica o es en alto grado posible, la disección de la aleta de la vejiga extendida se completa idealmente antes de iniciar la histerectomía. Intentos tardíos de disección de la vejiga pueden ser oscurecidos por el sangrado, o el exceso de sangre puede perderse mientras se realiza esta disección.

Después de la cesárea, la placenta es extirpada comúnmente. En casos de síndrome de placenta adherida para lo cual la histerectomía ya está planificada, la placenta se deja en su lugar sin tocarla. En cualquier situación, si se aprecia que la incisión de la histerectomía está sangrando, puede ser suturada o se pueden aplicar fórceps Pennington o de esponja para la hemostasia. Si el sangrado es mínimo, ninguna de estas maniobras es necesaria.

El ligamento redondo se divide cerca del útero entre pinzas, y cada pedículo se liga (figura 30-13). Se puede usar sutura 0 o núm. 1 en hilo crómico o material de absorción retardada. La hoja anterior del ligamento ancho se corta hacia abajo para encontrar la primera incisión de la aleta de la vejiga. La hoja posterior del ligamento ancho adyacente al útero es perforada brusca o fuertemente justo debajo de las trompas de Falopio, el ligamento uteroovárico, y los vasos ováricos (figura 30-14). Todas estas estructuras juntas son divididas por pinzas fuertes en un lugar cerca del útero (figura 30-15). El pedículo lateral se liga doblemente. La pinza media permanece y se saca más tarde con el espécimen uterino entero. La hoja posterior del ligamento ancho se corta hacia los ligamentos úterosacros (figura 30-16). Luego la vejiga y la aleta peritoneal adjunta se desvían aún más y se seccionan si es necesario. Si la aleta de la vejiga está adherida inusualmente, como puede estar después de incisiones de histerotomía previa, la disección cuidadosa con el bisturí puede ser necesaria (figura 30-17).

Se debe tomar especial cuidado a partir de este punto para evitar daño a los uréteres, que pasan por debajo de las arterias uterinas. Para ayudar a lograr esto, un asistente coloca tracción constante

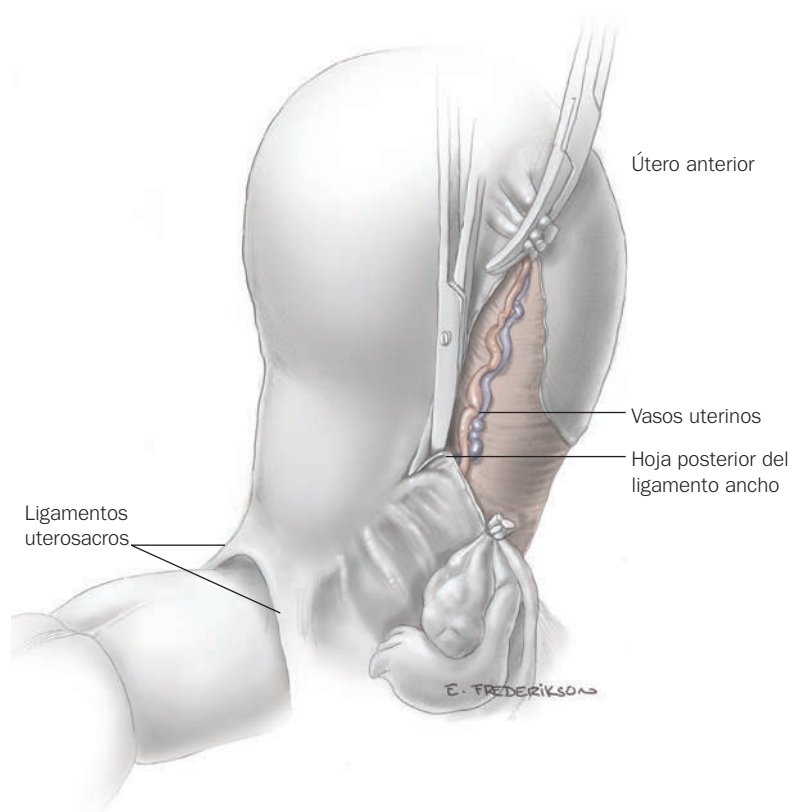


FIGURA 30-16 La hoja posterior del ligamento ancho se divide de forma inferior hacia el ligamento uterosacro.

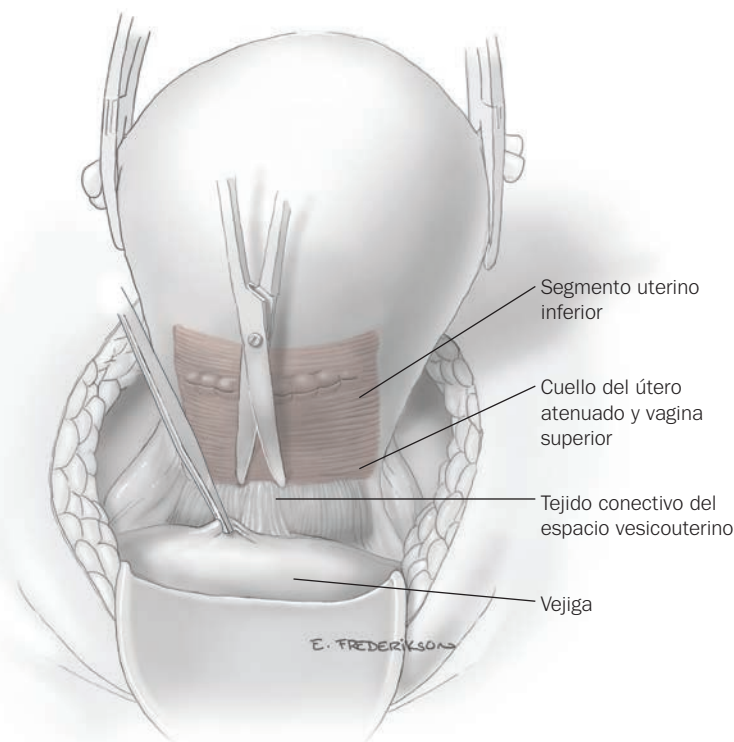


FIGURA 30-17 La vejiga se disecciona con el bisturí del segmento uterino inferior.

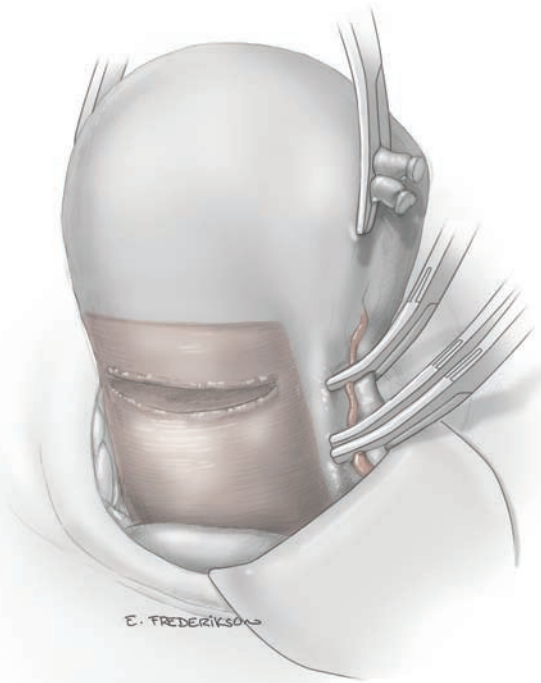


FIGURA 30-18 Se pinzan los vasos uterinos y una pinza media ayuda a evitar “sangrado de retorno”. Una vez dividido, el pedículo vascular lateral se liga doblemente para asegurar la hemostasia.

para tirar del útero en la dirección contraria al lado en el cual los vasos uterinos están siendo ligados. Se identifican la arteria y venas uterinas ascendentes a cada lado, y estos vasos se pinzan adyacentes al útero. Para seguridad, algunos prefieren dos pinzas laterales como se muestra en la **figura 30-18**. La pinza más al medio ayuda a evitar el sangrado de retorno del útero y permanece para sacarla más tarde con el espécimen. Se dividen los vasos uterinos, y el pedículo del tejido lateral se liga con doble sutura. Después de asegurar los vasos uterinos en cada lado, el ligamento redondo, el pedículo anexo y los vasos uterinos se tratan en el lado contralateral.

Sería más ventajoso con la histerectomía por cesárea, en casos de profusa hemorragia, pinzar con rapidez doblemente y dividir todos los pedículos vasculares entre las pinzas para ganar la hemostasia. El equipo quirúrgico puede entonces volver para ligar todos los pedículos.

Histerectomía total

Aún si la histerectomía total es planificada, pensamos que es técnicamente más fácil en muchos casos terminar la operación después de amputar el fondo uterino y colocar pinzas Kocher u Oschner en el muñón del cuello del útero para tracción y hemostasia. Los retractores de autocontención pueden también colocarse en este momento. Para extirpar el cuello del útero, la vejiga se moviliza aún más si es necesario. Esto lleva a los uréteres en dirección caudal mientras la vejiga se retrae detrás de la sínfisis y evitará la laceración o sutura de la vejiga durante la escisión del cuello del útero y el cierre del anillo vaginal.

El ligamento cardinal, los ligamentos úterosacros, y los muchos vasos grandes que estos ligamentos contienen, se pinzan sis-



FIGURA 30-19 Los ligamentos cardinales se pinzan, se cortan y se ligan.

temáticamente con pinzas rectas o curvas y robustas del tipo Heaney (**figura 30-19**). Las pinzas se colocan tan cerca del cuello del útero como sea posible, teniendo cuidado de no incluir excesivo tejido en cada pinza. El tejido entre el par de pinzas se corta y el pedículo lateral se liga con hilo de sutura. Estos pasos se repiten en dirección caudal y bilateral hasta que el nivel del arco vaginal lateral se alcance en cada lado. De esta forma, las ramas descendientes de los vasos uterinos se pinzan, cortan y ligan cuando el cuello del útero se separa de los ligamentos cardinales.

Si el cuello del útero está borrado y dilatado considerablemente, su suavidad puede oscurecer la identificación palpable de la unión cervicovaginal. La ubicación de la unión puede determinarse a través de una incisión uterina vertical hecha anteriormente en la línea media, a través de una incisión de histerotomía abierta o a través de una incisión creada al nivel de los vasos uterinos ligados. Se dirige un dedo hacia la parte inferior a través de la incisión para identificar el margen libre del cuello del útero borrado y dilatado. El guante contaminado se reemplaza. Otro método útil para identificar los márgenes del cuello del útero en casos de histerectomía planificada es colocar transvaginalmente cuatro clips de piel o hilos de sutura de colores brillantes en las posiciones de 12, 3, 6 y 9 del reloj en los bordes cervicales.

Inmediatamente debajo del nivel del cuello del útero, una pinza curva se coloca frente al fondo vaginal lateral a cada lado, y se hace una incisión de la vagina por encima de la pinza (**figura 30-20**). Se inspecciona el cuello del útero para asegurarse de que ha sido extirpado completamente. Se usa una sutura que atraviese para el cierre del anillo vaginal cuando se quitan las pinzas. Se pueden añadir puntadas interrumpidas para aproximar la porción media del anillo. Cada fondo lateral vaginal se asegura a los ligamentos uterosacros para mitigar el prolapso vaginal posterior. Para

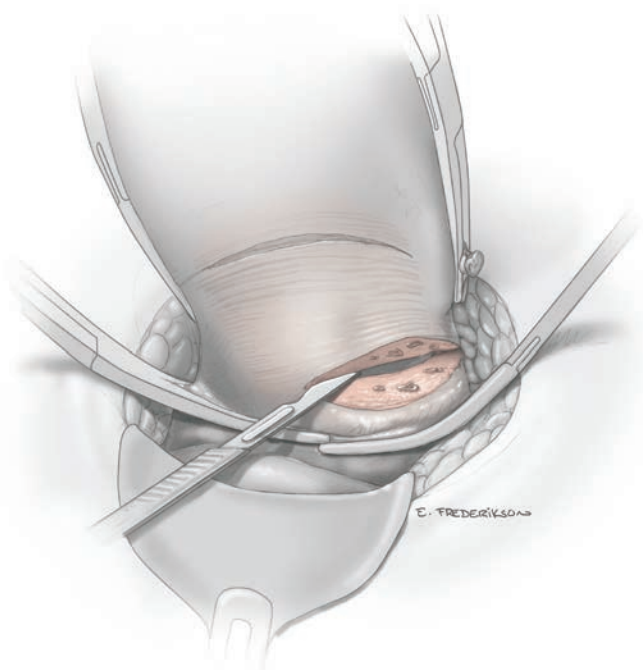


FIGURA 30-20 Una pinza curva se coloca frente al fondo vaginal lateral por debajo del cuello del útero y se hace una incisión en medio del tejido hasta la punta de la pinza.

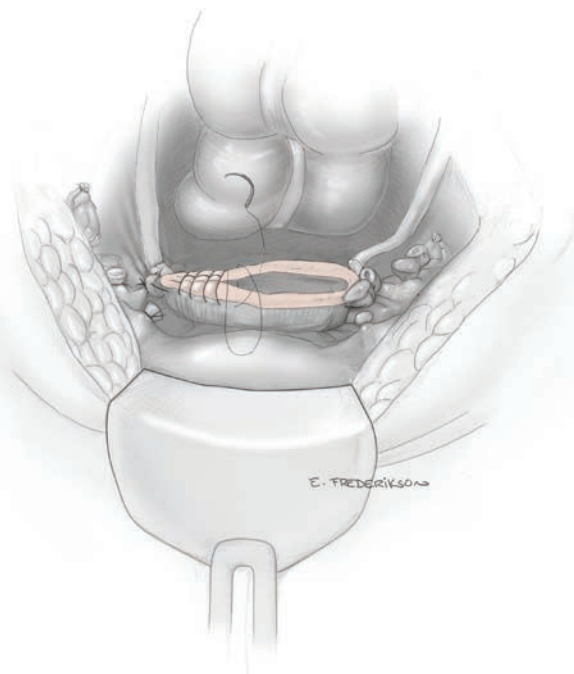


FIGURA 30-21 Una sutura continua de cerradura aproxima los bordes de las paredes vaginales.

el cierre del anillo, algunos cirujanos prefieren cerrar la vagina aproximando las paredes vaginales anterior y posterior con suturas interrumpidas figura de ocho o línea de sutura continua (figura 30-21).

Todos los lugares se examinan con cuidado por posible sangrado. Una técnica es realizar un sondeo bilateral sistemático desde las trompas de Falopio y los pedículos de los ligamentos de los ovarios hasta la bóveda vaginal y aleta de la vejiga. Los lugares de sangrado se ligan con cuidado para evitar los uréteres. La pared abdominal normalmente se cierra en capas, como se describe con anterioridad para la cesárea (p. 578).

Histerectomía supracervical

Para realizar una histerectomía subtotal, el cuerpo uterino es amputado inmediatamente sobre el nivel de la ligadura de la arteria uterina. El muñón cervical puede cerrarse con sutura de catgut crómico continua o interrumpida. La histerectomía subtotal es a menudo todo lo necesario para detener la hemorragia. Puede preferirse para las mujeres que se beneficiarían de una cirugía más corta o para aquellas con adherencias extensas, que amenazan significativamente con daño al tracto urinario.

Salpingo-ooforectomía

Debido a los grandes vasos anexos y su estrecha proximidad al útero, podría ser necesario extirpar uno o ambos anexos para obtener hemostasia. Briery y colegas (2007) reportaron ooforectomía unilateral o bilateral en un cuarto de los casos. La consulta preoperatoria para la histerectomía anticipada debe incluir esta posibilidad.

■ Laceración al tracto urinario o al intestino

Estas heridas son raras durante la cesárea. La tasa de laceración de la vejiga se aproxima a 2 de cada 1 000 cesáreas, mientras que por

trauma uretral se acerca a 0.3 de cada 1 000 casos (Güngördük, 2010; Oliphant, 2014; Rajasekar, 1997). El intestino se daña en cerca de 1 de cada 1 000 cesáreas (Silver, 2006).

Cistotomía

La laceración de la vejiga ocurre por lo regular durante la disección por el bisturí o abruptamente en el espacio vesicouterino para crear la aleta de la vejiga durante la entrada a la cavidad peritoneal y durante la histerotomía (Phipps, 2005; Rahman, 2009). Los riesgos son cesárea anterior; cesárea de emergencia; enfermedad de adherencia comórbida; histerectomía por cesárea, especialmente casos con placenta mórbidamente adherente, y cirugía en trabajo de parto de segunda fase comparado con la cirugía en la primera fase (Alexander, 2007; Silver, 2006; Yossepowitch, 2004).

Una laceración a la vejiga es por lo general identificada intraoperatoriamente, y en un inicio un chorro de fluido claro o el bulbo de Foley se puede ver. Si se sospecha la cistotomía, puede ser confirmada con la infusión de fórmula infantil o solución salina teñida con azul de metileno a través de un catéter Foley insertado en la vejiga. La fuga de leche opaca o de azul de metileno ayuda a la identificación de la laceración, así como a delinear sus bordes. La cúpula se lacera en 95% de los casos, y las laceraciones en el trigono lo restante (Phipps, 2005).

Antes de la reparación de la cistotomía, se examinan los uréteres y después se vigila si hay chorro de orina de cada orificio. Esto puede hacerse directamente a través de la cistotomía, si está en la cúpula, o a través de una cistotomía retropúbica o extraperitoneal diagnóstica separada, si la laceración se acerca al trigono. La visualización del chorro puede ser ayudada con 50 mg de azul de metileno intravenoso.

Una vez que la evidencia uretral se confirma, la vejiga puede ser cerrada con dos o tres capas de sutura continua usando un hilo de sutura de 3-0 absorbible o de absorción retardada (figura 30-22). La primera capa invierte la mucosa hacia la vejiga. La vejiga se llena

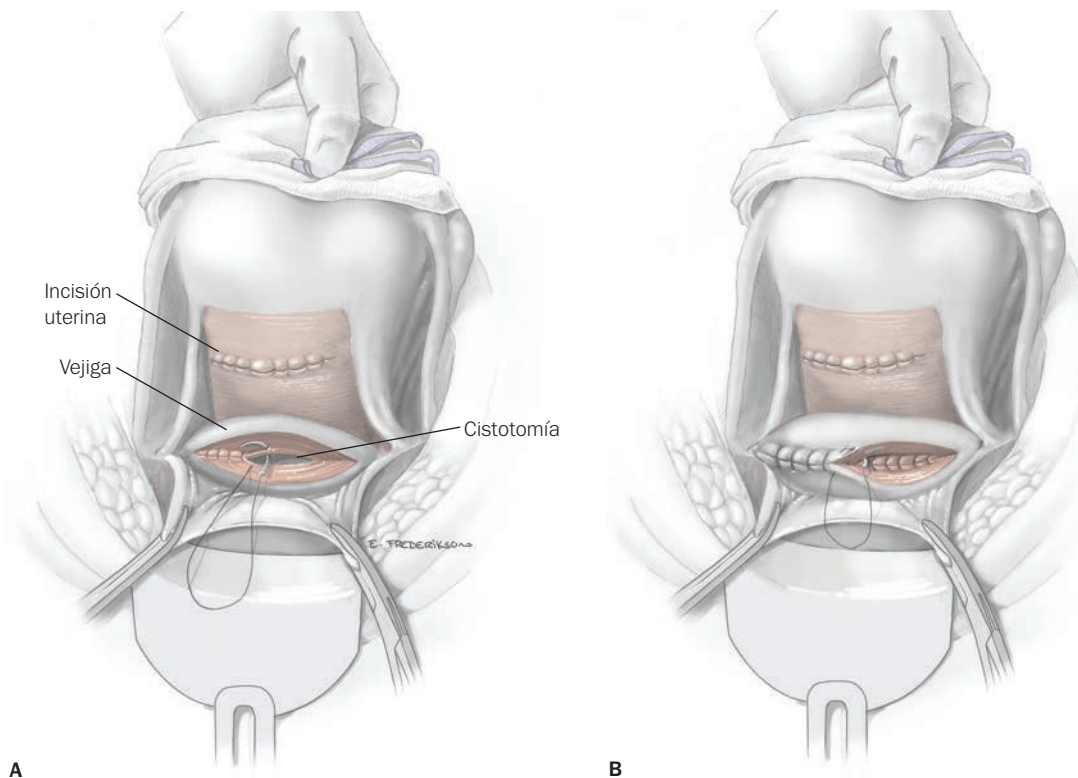


FIGURA 30-22 Reparación de cistotomía. **A.** La capa primaria invierte la mucosa de la vejiga con suturas continuas o interrumpida de 3-0 absorbible retardada o absorbible. **B.** La segunda y posiblemente la tercera capa aproxima la musculatura de la vejiga para reforzar el cierre de la incisión.

con un fluido marcador para demostrar la integridad de la reparación. Defectos de fuga pueden cerrarse con suturas de refuerzo interrumpidas. Las capas subsiguientes se reaproximan a la musculatura de la vejiga. El cuidado posoperatorio requiere drenado continuo de la vejiga durante 7 a 14 días para permitir que sane y minimizar el riesgo de formación de una fístula, y no se requiere la profilaxis uropatogénica durante este drenado. Una cistouretrografía no se necesita hacer por rutina previo a la remoción del catéter por una única y simple laceración (Davis, 1999).

Las laceraciones mayores en el trigono o cerca de éste demandan cuidadosa atención. Se puede consultar a los especialistas, y en la preparación, *stents* uretrales pueden ser ensamblados. En esos casos, los orificios uretrales son inspeccionados directamente para documentar un chorro de ambos. Si no se ven, entonces los *stents* pueden pasarse a través de la cistotomía y en cada orificio para confirmar que no hay obstrucción. Una vez que se ha confirmado, la reparación no debe afectar los orificios uretrales, y los *stents* pueden permanecer para asegurar la apertura uretral.

Una cistotomía no reparada puede manifestarse como hematuria, oliguria, dolor abdominal, obstrucción intestinal, ascitis, peritonitis, fiebre, urinoma, o fístula. Para diagnóstico, la cistografía retrógrada o la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) abdominal con cistografía puede ser utilizada (Tarney, 2013). La cistoscopia es también una opción, pero puede necesitar un salón de operaciones. Una vez identificada, se indica la pronta reparación (Balgobin, 2017).

Laceración uretral

Estas lesiones ocurren con más frecuencia durante la reparación de las extensiones de la histerotomía en el ligamento ancho o la vagi-

na (Eisenkop, 1982). Si se sospecha la herida uretral, se administra azul de metileno. La pelvis se inspecciona directamente para ver extravasación del tinte, que sugiere que se ha seccionado el uréter. Seguidamente, se buscan chorros rápidos de orina manchada de tinte de cada orificio para excluir enroscamiento o ligaduras. La revisión de los orificios puede ser vía cistoscopia, si está disponible; a través de una cistotomía traumática comórbida; o por medio de cistotomía diagnóstica. Con chorros lentos o ausentes, se requiere la consulta con un especialista. Un catéter uretral primero se ensarta para identificar obstrucción potencial del lugar y guiar la ureterólisis. Uréteres enroscados o ligados pueden ser liberados soltando las suturas que los atrapan. Las laceraciones por aplastamiento se inspeccionan para asegurar tejido vital. En estos casos, los *stents* se dejan para evitar estenosis de los uréteres. Un catéter Foley permanece por 7 a 10 días y los catéteres de los uréteres se quitan vía cistoscopia después de 14 días. La pielografía intravenosa (IVP, *intravenous pyelography*) no es usualmente necesaria antes de quitar los *stents* si fue puesta como una medida de precaución después de la herida relativamente menor (Davis, 1999).

Las laceraciones por aplastamiento con desvascularización, laceración térmica, o sección transversal requieren una reparación más extensa. Si un uréter que parece sano puede ser reimplantado en la vejiga sin tensión indebida, entonces se prefiere la ureteroneocistostomía. Para más lesiones proximales, ureteroureterostomía, enganche del psoas o la creación de una aleta Boari puede ser necesaria. Una explicación de estos procedimientos más extensos se encuentra en *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*, 3a edición (Balgobin, 2017).

Una herida del uréter no reconocida puede imitar las de la cistotomía con la adición de posible molestia en el ángulo costo-

vertebral. La urografía por CT es un instrumento diagnóstico inicial preferido (Sharp, 2016). La duración de tiempo de la herida a su identificación, dirige la reparación; las identificadas tempranamente son apropiadas para una reparación inmediata.

Laceración en el intestino

Los desgarres serosos representan puntos débiles en el intestino delgado. Si la obstrucción se desarrolla posoperatoriamente, esos puntos débiles pueden perforarse, lo que lleva a la peritonitis. Si los desgarres serosos son pocos, pueden ser sobrehilados con sutura fina absorbible o no absorbible (Davis, 1999). Las laceraciones más significativas se reparan a menudo en consulta con un cirujano general o un oncólogo ginecológico.

CUIDADO POSOPERATORIO

■ Evaluación de euvolemia

Durante y después de una cesárea, los requerimientos de fluidos intravenosos pueden variar considerablemente. Los fluidos administrados consisten en solución Ringer lactato o una solución cristaloide similar con 5% de dextrosa. Comúnmente, al menos 2 L se administran durante la cirugía. Si hay pérdida de sangre en una cesárea no complicada se aproxima a 1 000 mL. Una mujer de tamaño promedio, con 30% o más de hematócrito y con un volumen de fluido extracelular y sangre expandido normalmente, con frecuencia puede tolerar pérdida de sangre hasta de 2 000 mL sin dificultad. Un sangrado no apreciado a través de la vagina durante el procedimiento, sangrado escondido en el útero después de su cierre, o ambos, por lo regular lleva a ser sobrestimado.

La pérdida de sangre promedia 15 000 mL con la histerectomía por cesárea optativa, aunque esto es variable (Pritchard, 1965). La mayoría de las histerectomías periparto no son planificadas, y la pérdida de sangre en estos casos es mayor en consecuencia. Por tanto, además de monitorizar estrechamente los signos vitales y la producción de orina, el hematócrito debe ser determinado intra y posoperatoriamente como se indica.

■ Sala de recuperación

La cantidad de sangrado vaginal se monitoriza estrechamente por una hora al menos en el periodo inmediato posoperatorio. El fondo uterino se identifica con frecuencia palpándolo para asegurar que el útero permanece firmemente contraído. Desafortunadamente, cuando la analgesia de conducción se esfuma o la mujer se despierta de la anestesia general, el palpar la región abdominal probablemente produce dolor. Una bomba de analgesia controlada por la paciente (PCA) puede ser efectiva. Una vez que la analgesia regional comienza a esfumarse o la mujer está bien despierta después de la anestesia general, los criterios para transferirla a la sala posparto incluyen sangrado mínimo, signos vitales estables, y producción de orina adecuada.

■ Cuidados hospitalarios hasta el alta

Analgésicos, signos vitales, fluidos intravenosos

Varios esquemas son apropiados para el control del dolor posoperatorio. Un régimen de PCA usa morfina intravenosa administrada según necesite, en una dosis de 1 mg con un intervalo de cierre de 6 minutos y dosis máxima de 30 mg en 4 horas. Una dosis adicional de refuerzo de 2 mg se permite por un máximo de dos dosis. Alternativamente, la meperidina intramuscular (IM, *intramuscular*), 50 a 75 mg cada 3 o 4 horas, o morfina IM, 10 a 15 mg cada 3 a 4 horas es apropiado. En una prueba que utilizó estas

opciones, Yost y asociados (2004) encontró que la morfina daba un alivio del dolor superior a la meperidina y se asoció con tasas significativamente más altas de lactancia materna y permanencia del recién nacido en la habitación. La lactancia puede ser iniciada el día de la cirugía. Si la madre opta por no amamantar, una banda de tela que sostenga los senos sin compresión marcada minimizará la molestia.

Después de transferirla a su habitación, la mujer se valora al menos cada hora durante 4 horas, y de ahí en adelante a intervalos de 4 horas. Se alienta respirar con fuerza y toser para evitar atelectasia. Se evalúan los signos vitales, tono uterino, producción de orina, y sangrado. Se mide el hematócrito de rutina la mañana siguiente a la cirugía. Si hubiera pérdida de sangre inusual o hipotensión, taquicardia, oliguria, u otra evidencia que sugiera hipovolemia, se chequea con más frecuencia. Si el hematócrito disminuye significativamente del nivel preoperatorio, la medición se repite y se hace una búsqueda para identificar la causa. Si el hematócrito se estabiliza, a la madre puede permitírsele caminar, y si hay poca probabilidad de más pérdida de sangre, la terapia con hierro se prefiere a la transfusión.

Ya en posparto, la paciente comienza a movilizarse y excretar su volumen extravascular expandido fisiológicamente. Por tanto, el mantenimiento de fluido intravenoso es adecuado después de la cirugía hasta que se restablezca el consumo oral consistente. Si la producción de orina cae por debajo de 30 mL/h, sin embargo, la mujer debe ser revaluada prontamente. La causa de oliguria puede ir desde pérdida de sangre no reconocida, hasta un efecto antiidiurético de la oxitocina.

Las pacientes que sufrieron una cesárea no planificada pueden tener retención patológica o constricción del compartimiento del fluido extracelular causado por preeclampsia grave, síndrome de sepsis, vómitos, trabajo de parto prolongado sin consumo adecuado de fluidos, o incremento de la pérdida de sangre. Las mujeres con estas complicaciones generalmente son observadas en el salón de recuperaciones hasta que se consiga la estabilización.

Funcionamiento de la vejiga y del intestino

El catéter Foley con frecuencia puede ser extraído a las 12 horas posteriores a la operación, o más convenientemente, la mañana después de la cirugía. La prevalencia de retención urinaria después de la cesárea se aproxima 3 al 7% (capítulo 36, p. 660). El no progresar en el trabajo de parto y analgesia por narcóticos posoperatorios son riesgos identificados (Chai, 2008; Kandadai, 2014; Liang, 2007).

En casos no complicados, se puede ofrecer líquidos o comida sólida algunas horas después de la cirugía y avanzar según lo tolere (Guo, 2015). Algún grado de obstrucción intestinal dinámica sigue virtualmente a toda operación abdominal, pero en muchos casos de cesárea es insignificante. Los síntomas de obstrucción intestinal posoperatoria incluyen distensión abdominal, dolores por gases, e inhabilidad de sacar gases o defecar. Con náusea persistente, vómitos o prolongado retraso de la función del intestino, la imagen radiológica puede ayudar a la exclusión de obstrucción del intestino. Una radiografía simple abdominal es una primera elección frecuente. Sin embargo, en la población general, este estudio es diagnóstico en sólo 50 a 60% de casos de obstrucción del intestino delgado (Maglinte, 1997). De esta forma, una radiografía puede servir mejor como instrumento de prueba en casos en que el íleo es el diagnóstico sospechado. Notablemente, un útero agrandado posparto puede comprimir el rectosigmoide y evitar que se llene de gas. Por tanto, los hallazgos que sugieren una obstrucción del colon distal pueden confundir los verdaderos casos de íleo efímero (Kammen, 2000). En comparación, una CT con contraste intravenoso provee mayor precisión en la obstrucción del intestino delgado. El contraste oral se da simultáneamente cuando SBO se consi-

dera (Katz, 2013). Por último, aunque no es común, una herida no reconocida en el intestino puede ser la responsable por una fiebre inexplicada y mala función de los intestinos. Aquí, CT puede ser el mejor diagnóstico para etiologías potenciales.

Para el tratamiento para la obstrucción intestinal, los fluidos intravenosos compensan el insuficiente consumo oral y las pérdidas por vómitos. Los desbalances de electrolitos se corrigen para mejorar la actividad de la musculatura lisa y evitar edema del intestino. La descompresión nasogástrica es necesaria sólo si persiste el vómito o distensión severa.

Para la prevención, los objetivos intraoperatorios se esfuerzan por minimizar la manipulación de los intestinos, evitar fluidos intravenosos en exceso o profunda hipovolemia, y limitar el tiempo de la cirugía (Bragg, 2015). Posoperatoriamente, la goma de masar amplía la temprana recuperación de la función de los intestinos cerca de 7 horas después de la cesárea (Zhu, 2014). Entre los estudios, la masticación se inició de manera inmediata o hasta 12 horas más tarde, duró de 15 a 60 minutos, y fue repetida al menos tres sesiones diariamente (Pereira Gomes Morais, 2016).

Ambulación y cuidado de la herida

Como se discutió con anterioridad, las pacientes que son sometidas a cesárea tienen un incremento en el riesgo de tromboembolismo venoso comparado con las que paren vaginalmente. La deambulacion temprana baja el riesgo de tromboembolismo; comienza con caminar al baño, inicialmente con ayuda. Se estimulan las caminatas cortas y la deambulacion puede ser controlada por tiempo para que un analgésico administrado recientemente minimice las molestias.

Aunque no está basado en evidencia, se quitan las vendas quirúrgicas después de 24 horas y se inspecciona la incisión diariamente. Una prueba pequeña aleatoria mostró que no hubo diferencias en la sanación de la herida si se quitaban los vendajes a las 6 horas (Peleg, 2016). Al tercer día posparto, una ducha no hace daño a la incisión. Previo a esto, una cubierta de plástico puede mantenerla seca durante el baño; si se usa, las grapas se quitan al cuarto día. Una vez que se quiten, las tiras de vendaje (Steri-Strips) pueden colocarse si se necesitan por 1 semana para reforzar la integridad de los bordes de la piel. Si hay preocupación por la separación superficial de la herida, las grapas permanecen puestas de 7 a 10 días.

Alta hospitalaria

Para las cesáreas no complicadas, la hospitalización promedio es de tres a cuatro días (Buie, 2010). Datos de estudios sugieren que al alta más temprana es posible para mujeres y recién nacidos propiamente seleccionados (Bayoumi, 2016; Tan, 2012). Los protocolos idealmente incluyen una reevaluación temprana para comprobar ictericia neonatal.

Las actividades durante la primera semana deben ser restringidas al autocuidado y el cuidado del recién nacido con ayuda. Se puede volver a conducir cuando el dolor no limite la habilidad de frenar rápidamente y cuando los medicamentos narcóticos no se utilicen ya más. En mujeres con cesárea, las relaciones sexuales fueron reiniciadas en 44% a las 6 semanas posparto, en 81% a los 3 meses, y 97% al año (McDonald, 2013). Después del puerperio, la calidad del funcionamiento sexual no difiere entre los que sufren parto vaginal espontáneo o cesárea (Chang, 2015; Fehniger, 2013; Rogers, 2014). El retorno al trabajo es variable. Seis semanas es citado comúnmente, aunque muchas mujeres usan la Ley de Licencia Médica y de Familia (Family and Medical Leave Act) para permitir hasta 12 semanas para la recuperación y la vinculación afectiva y emocional con el recién nacido.

REFERENCIAS

- Abdel-Aleem H, Aboelnasr MF, Jayousi TM, *et al.* Indwelling bladder catheterisation as part of intraoperative and postoperative care for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD010322.
- Ahmadzia HK, Patel EM, Joshi D, *et al.* Obstetric surgical site infections: 2 grams compared with 3 grams of cefazolin in morbidly obese women. *Obstet Gynecol* 2015;126(4):708.
- Alanis MC, Villers MS, Law TL, *et al.* Complications of cesarean delivery in the massively obese parturient. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(3):271.e1.
- Alexander JM, Leveno KJ, Hauth J, *et al.* Fetal injury associated with cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006;108(4):885.
- Alexander JM, Leveno KJ, Rouse DJ, *et al.* Comparison of maternal and infant outcomes from primary cesarean delivery during the second compared with first stage of labor. *Obstet Gynecol* 2007;109(4):917.
- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Perinatal Care*. 8a ed. Elk Grove Village: AAP; 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Scheduling planned cesarean delivery. *Patient Safety Checklist* núm. 3, December 2011.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Patient safety in the surgical environment. *Committee Opinion* núm. 464, September 2010, Reaffirmed 2014a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Preoperative planned cesarean delivery. *Patient Safety Checklist* núm. 4, December 2014b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Informed consent. *Committee Opinion* Nro. 439, August 2009, Reaffirmed 2015.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prophylactic antibiotics in labor and delivery. *Practice Bulletin* núm. 120, June 2011, Reaffirmed 2016.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Cesarean delivery on maternal request. *Committee Opinion* núm. 559, April 2013, Reaffirmed 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Optimizing support for breastfeeding as part of obstetric practice. *Committee Opinion* Nro. 658, February 2016, Reaffirmed 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Placenta adherida. *Committee Opinion* núm. 529, July 2012, Reaffirmed 2017c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in pregnancy. *Practice Bulletin* núm. 123, September 2011, Reaffirmed 2017d.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaginal seeding. *Committee Opinion* núm. 725, November 2017e.
- American Society of Anesthesiologists. Task Force on Obstetrical Anesthesia: practice guidelines for obstetrical anesthesia. *Anesthesiology* 2016; 124:270.
- Andrews WW, Hauth JC, Cliver SP, *et al.* Randomized clinical trial of extended spectrum antibiotic prophylaxis with coverage for Ureaplasma urealyticum to reduce post-cesarean delivery endometritis. *Obstet Gynecol* 2003;101(6):1183.
- Anorlu RI, Maholwana B, Hofmeyr GJ, *et al.* Methods of delivering the placenta at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD004737.
- Asıcıoğlu O, Güngördük K, Asıcıoğlu BB, *et al.* Unintended extension of the lower segment uterine incision at cesarean delivery: a randomized comparison of sharp versus blunt techniques. *Am J Perinatol* 2014;31(10):837.
- Atherton N, Parsons SJ, Mansfield P, *et al.* Attendance of paediatricians at elective Caesarean sections performed under regional anaesthesia: is it warranted? *J Paediatr Child Health* 2006;42(6):332.
- Avila C, Bhangoo R, Figueroa R, *et al.* Association of smoking with wound complications after cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(8):1250.
- Baksu A, Kalan A, Ozkan A, *et al.* The effect of placental removal method and site of uterine repair on postcesarean endometritis and operative blood loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(3):266.
- Balgobin S. Urologic and gastrointestinal injuries. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
- Barber EL, Lundsberg LS, Belanger K, *et al.* Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate. *Obstet Gynecol* 2011;118(1):29.
- Basha SL, Rochon ML, Quiñones JN, *et al.* Randomized controlled trial of wound complication rates of subcuticular sutures vs staples for skin closure at cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(3): 285.e1.

- Bateman BT, Mhyre JM, Callaghan WM, *et al.* Peripartum hysterectomy in the United States: nationwide 14-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(1):63. e1.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, *et al.* VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9a ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e691S.
- Bayoumi YA, Bassiouny YA, Hassan AA, *et al.* Is there a difference in the maternal and neonatal outcomes between patients discharged after 24 h versus 72 h following cesarean section? A prospective randomized observational study on 2998 patients. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(8):1339.
- Belfort M, Kofford S, Varner M, *et al.* Massive obstetric hemorrhage in a Jehovah's Witness: intraoperative strategies and high-dose erythropoietin use. *Am J Perinatol* 2011;28(3):207.
- Berhan Y, Berhan A. A meta-analysis of reverse breech extraction to deliver a deeply impacted head during cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124(2):99.
- Bloom SL, for the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Cesarean Registry: Decision to incision times and infant outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185: S121.
- Bloom SL, Leveno KJ, Spong CY, *et al.* Decision-to-incision times and maternal and fetal outcomes. *Obstet Gynecol* 2006;108(1):6.
- Bodelon C, Bernabe-Ortiz A, Schiff MA, *et al.* Factors associated with peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2009;114(1):115.
- Bohman VR, Gilstrap L, Leveno K, *et al.* Subcutaneous tissue: to close or not to close at cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:407.
- Bolze PA, Massoud M, Gaucherand P, *et al.* What about the Misgav-Ladach surgical technique in patients with previous cesarean sections? *Am J Perinatol* 2013;30(3):197.
- Boyle A, Reddy UM, Landy HJ, *et al.* Primary cesarean delivery in the United States. *Obstet Gynecol* 2013;122(1):33.
- Boyle JG, Gabbe SG. T and J vertical extensions in low transverse cesarean births. *Obstet Gynecol* 1996;87(2):238.
- Bragg D, El-Sharkawy AM, Psaltis E, *et al.* Postoperative ileus: recent developments in pathophysiology and management. *Clin Nutr* 2015;34(3): 367.
- Briery CM, Rose CH, Hudson WT, *et al.* Planned vs emergent cesarean hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(2): 154.e1.
- Buie VC, Owings MF, DeFrances CJ, *et al.* National Hospital Discharge Survey: 2006 summary. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2010;13(168):1.
- CAESAR Study Collaborative Group. Cesarean section surgical techniques: a randomised factorial trial (CAESAR). *BJOG* 2010;117(11):1366.
- Cahill AG, Stamilio DM, Odibo AO, *et al.* Is vaginal birth after cesarean (VBAC) or elective repeat cesarean safer in women with a prior vaginal delivery? *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(4):1143.
- Caissutti C, Saccone G, Zullo F, *et al.* Vaginal cleansing before cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2017;130 (3):527.
- Carpenter L, Baysinger CL. Maintaining perioperative normothermia in the patient undergoing cesarean delivery. *Obstet Gynecol Surv* 2012; 67(7):436.
- Chai AH, Wong T, Mak HL, *et al.* Prevalence and associated risk factors of retention of urine after caesarean section. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19(4):537.
- Chang SR, Chen KH, Ho HN, *et al.* Depressive symptoms, pain, and sexual dysfunction over the first year following vaginal or cesarean delivery: a prospective longitudinal study. *Int J Nurs Stud* 2015;52(9):1433.
- Chapman SJ, Owen J, Hauth JC, *et al.* One versus two-layer closure of a low transverse cesarean: the next pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 89:16.
- Chaudhuri P, Mandi S, Mazumdar A, *et al.* Rectally administered misoprostol as an alternative to intravenous oxytocin infusion for preventing post-partum hemorrhage after cesarean delivery. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(9):2023.
- Cheesman K, Brady JE, Flood P, *et al.* Epidemiology of anesthesia-related complications in labor and delivery, New York State, 2002-2005. *Anesth Analg* 2009; 109:1174.
- Chelmos D, Rodriguez EJ, Sabatini MM, *et al.* Suture closure of subcutaneous fat and wound disruption after cesarean delivery: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103:974.
- Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, *et al.* Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(1):36. e1.
- Clark SL, Miller DD, Belfort MA, *et al.* Neonatal and maternal outcomes associated with elective term delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(2): 156. e1.
- Conde-Agudelo A, Nieto A, Rosas-Bermudez A, *et al.* Misoprostol to reduce intraoperative and postoperative hemorrhage during cesarean delivery: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(1):40. e1.
- CORONIS Collaborative Group, Abalos E, Addo V, *et al.* Cesarean section surgical techniques: 3-year follow-up of the CORONIS fractional, factorial, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388(10039): 62.
- CORONIS Collaborative Group, Abalos E, Addo V, *et al.* Cesarean section surgical techniques (CORONIS): a fractional, factorial, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9888):234.
- Cromi A, Ghezzi F, Di Naro E, *et al.* Blunt expansion of the low transverse uterine incision at cesarean delivery: a randomized comparison of 2 techniques. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(3): 292.e1.
- Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Rouse DJ, *et al.* Evidence-based surgery for cesarean delivery: an updated systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(4):294.
- Davis JD. Management of injuries to the urinary and gastrointestinal tract during cesarean section. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26(3):469.
- Daykan Y, Sharon-Weiner M, Pasternak Y, *et al.* Skin closure at cesarean delivery, glue versus subcuticular sutures: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(4): 406.e1.
- Declercq E, Menacker F, MacDorman M, *et al.* Rise in "no indicated risk" primary caesareans in the United States, 1991-2001: cross sectional analysis. *BMJ* 2005;330(7482):71.
- Dodd JM, Anderson ER, Gates S, *et al.* Surgical techniques for uterine incision and uterine closure at the time of caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD004732.
- Dolan LM, Hilton P. Obstetric risk factors and pelvic floor dysfunction 20 years after first delivery. *Int Urogynecol J* 2010;21(5):535.
- Duggal N, Poddatoori V, Noroozkhani S, *et al.* Perioperative oxygen supplementation and surgical site infection after cesarean delivery: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2013;122(1):79.
- Durnwald C, Mercer B. Uterine rupture, perioperative and perinatal morbidity after single-layer and double-layer closure at cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:925.
- Edwards RK, Ingersoll M, Gerkin RD, *et al.* Carboxymethylcellulose adhesion barrier placement at primary cesarean delivery and outcomes at repeat cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2014;123(5):923.
- Eisenkop SM, Richman R, Platt LD, *et al.* Urinary tract injury during cesarean section. *Obstet Gynecol* 1982;60(5):591.
- Eke AC, Shukr GH, Chaalan TT, *et al.* Intra-abdominal saline irrigation at cesarean section: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(10):1588.
- Fehniger JE, Brown JS, Creasman JM, *et al.* Childbirth and female sexual function later in life. *Obstet Gynecol* 2013;122(5):988.
- Figueroa D, Jauk VC, Szychowski JM, *et al.* Surgical staples compared with subcuticular suture for skin closure after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;121(1):33.
- Flood KM, Said S, Geary M, *et al.* Changing trends in peripartum hysterectomy over the last 4 decades. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(6): 632.e1.
- Fritel X, Ringa V, Varnoux N, *et al.* Mode of delivery and fecal incontinence at midlife: a study of 2,640 women in the Gazel cohort. *Obstet Gynecol* 2007;110(1):31.
- Glaze S, Ekwawanga P, Roberts G, *et al.* Peripartum hysterectomy: 1999 to 2006. *Obstet Gynecol* 2008;111(3):732.
- Glazener C, Elders A, Macarthur C, *et al.* Childbirth and prolapse: long-term associations with the symptoms and objective measurement of pelvic organ prolapse. *BJOG* 2013;120(2):161.
- Gordon A, McKechnie EJ, Jeffery H, *et al.* Pediatric presence at cesarean section: justified or not? *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3 pt 1):599.
- Gossman GL, Joesch JM, Tanfer K, *et al.* Trends in maternal request cesarean delivery from 1991 to 2004. *Obstet Gynecol* 2006;108: 1506.
- Govindappagari S, Wright JD, Ananth CV, *et al.* Risk of peripartum hysterectomy and center hysterectomy and delivery volume. *Obstet Gynecol* 2016;128(6):1215.
- Grundsell HS, Rizk DE, Kumar RM, *et al.* Randomized study of non-closure of peritoneum in lower segment cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:110.
- Grupper M, Kuti JL, Swank ML, *et al.* Population pharmacokinetics of cefazolin in serum and adipose tissue from overweight and obese women undergoing cesarean delivery. *J Clin Pharmacol* 2017;57(6):712.

- Guisse JM, Denman MA, Emeis C, *et al.* Vaginal birth after cesarean: new insights on maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2010;115(6):1267.
- Güngördük K, Asıcıoğlu O, Celikkol O, *et al.* Iatrogenic bladder injuries during cesarean delivery: a case control study. *J Obstet Gynaecol* 2010;30(7):667.
- Guo J, Long S, Li H, *et al.* Early versus delayed oral feeding for patients after cesarean. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;128(2):100.
- Gyhagen M, Bullarbo M, Nielsen TF, *et al.* Prevalence and risk factors for pelvic organ prolapse 20 years after childbirth: a national cohort study in singleton primiparae after vaginal or cesarean delivery. *BJOG* 2013a;120(2):152.
- Gyhagen M, Bullarbo M, Nielsen TF, *et al.* The prevalence of urinary incontinence 20 years after childbirth: a national cohort study in singleton primiparae after vaginal or cesarean delivery. *BJOG* 2013b;120(2):144.
- Haas DM, Morgan S, Contreras K, *et al.* Vaginal preparation with antiseptic solution before cesarean section for preventing postoperative infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD007892.
- Haas DM, Pazouki F, Smith RR, *et al.* Vaginal cleansing before cesarean delivery to reduce postoperative infectious morbidity: a randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(3): 310.e1.
- Hadiati DR, Hakimi M, Nurdiani DS, *et al.* Skin preparation for preventing infection following cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD007462.
- Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ, *et al.* Births: final data for 2014. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64(12):1.
- Handa VL, Blomquist JL, Knoepf LR, *et al.* Pelvic floor disorders 5–10 years after vaginal or cesarean childbirth. *Obstet Gynecol* 2011;118(4):777.
- Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, *et al.* Anesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979–2002. *Obstet Gynecol* 2011;117(1):69.
- Hellums EK, Lin MG, Ramsey PS, *et al.* Prophylactic subcutaneous drainage for prevention of wound complications after cesarean delivery—a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(3):229.
- Hernandez JS, Nuangchamnong N, Ziadie M, *et al.* Placental and uterine pathology in women undergoing peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2012;119(6):1137.
- Hinkson L, Siedentopf JP, Weichert A, *et al.* Surgical site infection in cesarean sections with the use of a plastic sheath wound retractor compared to the traditional self-retaining metal retractor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 203:232.
- Hofmeyr JG, Novikova N, Mathai M, *et al.* Techniques for cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(5):431.
- Holmgren G, Sjöholm L, Stark M, *et al.* The Misgav Ladach method for cesarean section: method description. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(7):615.
- Hubbard R, Waters JH, Yazer MH, *et al.* Heterogeneity in blood product acceptance among antenatal patients of the Jehovah's Witness faith. *Obstet Gynecol* 2015;126(5):974.
- Husarova V, Donnelly G, Doolan A, *et al.* Preferences of Jehovah's Witnesses regarding haematological supports in an obstetric setting: experience of a single university teaching hospital. *Int J Obstet Anesth* 2016; 25:53.
- Hussamy DJ, Wortman AC, McIntire DD, *et al.* Closed incision negative pressure therapy (ciNPT) and post-operative wound morbidity in morbidly obese women undergoing cesarean delivery. Presented at the 38a Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, February 2018.
- Irion O, Luzuy F, Beguin F, *et al.* Nonclosure of the visceral and parietal peritoneum at cesarean section: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:690.
- Jacob J, Phenninger J. Cesarean deliveries: When is a pediatrician necessary? *Obstet Gynecol* 1997; 89:217.
- James AH, Jamison MG, Branciazio LR, *et al.* Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1311.
- Jeve YB, Navti OB, Konje JC, *et al.* Comparison of techniques used to deliver a deeply impacted fetal head at full dilation: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016;123(3):337.
- Jin B, Du Y, Zhang F, *et al.* Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(3):400.
- Johnson DD. Cesarean delivery. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
- Kammen BF, Levine MS, Rubesin SE, *et al.* Adynamic ileus after cesarean section mimicking intestinal obstruction: findings on abdominal radiographs. *Br J Radiol* 2000;73(873):951.
- Kandadai P, Kandadai V, Saini J, *et al.* Acute urinary retention after cesarean delivery: a case-control study. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2014;20(5):276.
- Kapustian V, Anteby EY, Gdalevich M, *et al.* Effect of closure versus non-closure of peritoneum at cesarean section on adhesions: a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(1):56. e1.
- Katz DS, Baker ME, Rosen MP, *et al.* ACR Appropriateness Criteria® suspected small-bowel obstruction. *American College of Radiology*, 1996, Reaffirmed 2013.
- Kerr JM. The lower uterine segment incision in conservative cesarean section. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1921; 28:475.
- Kiefer DG, Muscat JC, Santorelli J, *et al.* Effectiveness and short-term safety of modified sodium hyaluronic acid-carboxymethylcellulose at cesarean delivery: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(3): 373.e1.
- Kirsch J, Weiss C, Nickol J, *et al.* Dilatation or no dilatation of the cervix during cesarean section (Dondi Trial): a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295(1):39.
- Klingel ML, Patel SV. A meta-analysis of the effect of inspired oxygen concentration on the incidence of surgical site infection following cesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2013;22(2):104.
- Kowalski TJ, Kothari SN, Mathiason MA, *et al.* Impact of hair removal on surgical site infection rates: a prospective randomized noninferiority trial. *J Am Coll Surg* 2016;223(5):704.
- Krönig B. Transperitonealer cervikaler Kaiserschnitt. In: Doderlein A, Krönig B (eds.). *Operative Gynäkologie*. 3a ed. Leipzig: Thieme; 1912.
- Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R, *et al.* Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med* 1996;334(19):1209.
- Larsson C, Saltvedt S, Wiklund I, *et al.* Planned vaginal delivery versus planned cesarean section: short-term medical outcome analyzed according to intended mode of delivery. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(8): 796.
- Lawson T, Ralph C. Perioperative Jehovah's Witnesses: a review. *Br J Anaesth* 2015;115(5):676.
- Lefebvre A, Salio P, Lucet JC, *et al.* Preoperative hair removal and surgical site infections: network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect* 2015;91(2):100.
- Leijonhufvud A, Lundholm C, Cnattingius S, *et al.* Risks of stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse surgery in relation to mode of childbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(1):70. e1.
- Li L, Wen J, Wang L, *et al.* Is routine indwelling catheterisation of the bladder for cesarean section necessary? A systematic review. *BJOG* 2011; 118(4):400.
- Liabsuetrakul T, Peeyananjarassri K. Mechanical dilatation of the cervix at non-labour cesarean section for reducing postoperative morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD008019.
- Liang CC, Chang SD, Chang YL, *et al.* Postpartum urinary retention after cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99(3):229.
- Linder N, Linder I, Fridman E, *et al.* Birth trauma—risk factors and short-term neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(15):1491.
- Liu X, Landon MB, Cheng W, *et al.* Cesarean delivery on maternal request in China: what are the risks and benefits? *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(6): 817.e1.
- Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC, *et al.* Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surg* 2017;152(3):292.
- Lurie S, Baider C, Glickman H, *et al.* Are enemas given before cesarean section useful? A prospective randomized controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;163(1):27.
- MacArthur C, Glazener C, Lancashire R, *et al.* Exclusive cesarean section delivery and subsequent urinary and faecal incontinence: a 12-year longitudinal study. *BJOG* 2011;118(8):1001.
- MacArthur C, Wilson D, Herbison P, *et al.* Faecal incontinence persisting after childbirth: a 12-year longitudinal study. *BJOG* 2013;120(2):169.
- Mackeen AD, Khalifeh A, Fleisher J, *et al.* Suture compared with staple skin closure after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014a;123(6):1169.
- Mackeen AD, Packard RE, Ota E, *et al.* Timing of intravenous prophylactic antibiotics for preventing postpartum infectious morbidity in women undergoing cesarean delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014b;12: CD009516.
- Mackeen AD, Schuster M, Berghella V, *et al.* Suture versus staples for skin closure after cesarean: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(5): 621.e1.
- Maggio L, Nicolau DP, DaCosta M, *et al.* Cefazolin prophylaxis in obese women undergoing cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015;125(5):1205.

- Maglinte DD, Balthazar EJ, Kelvin FM, *et al.* The role of radiology in the diagnosis of small bowel obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(5):1171.
- Marshall NE, Fu R, Guise JM, *et al.* Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(3):262.e1.
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, *et al.* Births: final data for 2015. *Natl Vital Stat Rep* 2017;66(1):1.
- Mason CL, Tran CK. Caring for the Jehovah's Witness parturient. *Anesth Analg* 2015;121(6):1564.
- Mathai M, Hofmeyr GJ, Mathai NE, *et al.* Abdominal surgical incisions for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD004453.
- McDonald EA, Brown SJ. Does method of birth make a difference to when women resume sex after childbirth? *BJOG* 2013;120(7):823.
- Memon S, Qazi RA, Bibi S, *et al.* Effect of preoperative vaginal cleansing with an antiseptic solution to reduce post caesarean infectious morbidity. *J Pak Med Assoc* 2011;61(12):1179.
- Menacker F, Declercq F, Macdorman MF, *et al.* Cesarean delivery: background, trends, and epidemiology. *Semin Perinatol* 2006;30(5):235.
- Menderes G, Athar Ali N, *et al.* Chlorhexidine-alcohol compared with povidone-iodine for surgical-site antisepsis in cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 2012;120(5):1037.
- Moczygemba CK, Paramsothy P, Meikle S, *et al.* Route of delivery and neonatal birth trauma. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(4):361.e1.
- Moore ER, Bergman N, Anderson GC, *et al.* Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD003519.
- Morales KJ, Gordon MC, Bates GW Jr, *et al.* Postcesarean delivery adhesions associated with delayed delivery of infant. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(5):461.e1.
- Nagele F, Karas H, Spitzer D, *et al.* Closure or nonclosure of the visceral peritoneum at cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1366.
- Nasr AM, ElBigawy AF, Abdelamid AE, *et al.* Evaluation of the use vs non-use of urinary catheterization during cesarean delivery: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *J Perinatol* 2009;29(6):416.
- National Institutes of Health. State-of-the-Science Conference Statement on Cesarean Delivery on Maternal Request. NIH Consens Sci Statements, 2006. Mar 27–29, 2006;23(1):1.
- Nelson RL, Furner SE, Westercamp M, *et al.* Cesarean delivery for the prevention of anal incontinence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2:CD006756.
- Ngai IM, Van Arsdale A, Govindappagari S, *et al.* Skin preparation for prevention of surgical site infection after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015;126(6):1251.
- Nooh AM, Abdeldayem HM, Ben-Affan O, *et al.* Reverse breech extraction versus the standard approach of pushing the impacted fetal head up through the vagina in caesarean section for obstructed labour: a randomised controlled trial. *J Obstet Gynaecol* 2017;37(4):459.
- Oliphant SS, Bochenska K, Tolge ME, *et al.* Maternal lower urinary tract injury at the time of cesarean delivery. *Int Urogynecol J* 2014;25(12):1709.
- Olofsson P. Opening of the abdomen ad modum Joel Cohen, Joel-Cohen, Joel Joel-Cohen, or just Cohen? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(2):224.
- O'Neill HA, Egan G, Walsh CA, *et al.* Omission of the bladder flap at caesarean section reduces delivery time without increased morbidity: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;174:20.
- Orbach A, Levy A, Wiznitzer A, *et al.* Peripartum cesarean hysterectomy: critical analysis of risk factors and trends over the years. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(3):480.
- Osmundson SS, Garabedian MJ, Lyell DJ, *et al.* Risk factors for classical hysterotomy by gestational age. *Obstet Gynecol* 2013;122:845.
- Osmundson SS, Garabedian MJ, Yeaton-Massey A, *et al.* Risk factors for classical hysterotomy in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2015;125(3):643.
- Owolabi MS, Blake RE, Mayor MT, *et al.* Incidence and determinants of peripartum hysterectomy in the metropolitan area of the District of Columbia. *J Reprod Med* 2013;58(3–4):167.
- Patterson LS, O'Connell CM, Baskett TF, *et al.* Maternal and perinatal morbidity associated with classic and inverted T cesarean incisions. *Obstet Gynecol* 2002;100(4):633.
- Peleg D, Eberstark E, Warsof SL, *et al.* Early wound dressing removal after scheduled cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(3):388.e1.
- Pereira Gomes Morais E, Riera R, Porfirio GJ, *et al.* Chewing gum for enhancing early recovery of bowel function after caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD011562.
- Pergialiotis V, Prodromidou A, Perrea DN, *et al.* The impact of subcutaneous tissue suturing at cesarean section on wound complications: a meta-analysis. *BJOG* 2017;124(7):1018.
- Phipps MG, Watabe B, Clemons JL, *et al.* Risk factors for bladder injury during cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):156.
- Pritchard JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 1965;26:393.
- Rahman MS, Gasem T, Al Suleiman SA, *et al.* Bladder injuries during cesarean section in a university hospital: a 25-year review. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279(3):349.
- Rajasekar D, Hall M. Urinary tract injuries during obstetric intervention. *BJOG* 1997;104:731.
- Ramsey PS, White AM, Guinn DA, *et al.* Subcutaneous tissue reapproximation, alone or in combination with drain, in obese women undergoing cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2005;105(5 Pt 1):967.
- Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW, *et al.* Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2007;109(4):967.
- Roach MK, Abramovici A, Tita AT, *et al.* Dose and duration of oxytocin to prevent postpartum hemorrhage: a review. *Am J Perinatol* 2013;30(7):523.
- Roberge S, Chaillet N, Boutin A, *et al.* Single- versus double-layer closure of the hysterotomy incision during cesarean delivery and risk of uterine rupture. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;115(1):5.
- Roberge S, Demers S, Berghella V, *et al.* Impact of single- vs double-layer closure on adverse outcomes and uterine scar defect: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(5):453.
- Rogers RG, Leeman LM, Borders N, *et al.* Contribution of the second stage of labour to pelvic floor dysfunction: a prospective cohort comparison of nulliparous women. *BJOG* 2014;121(9):1145.
- Rossi AC, Lee RH, Chmait RH, *et al.* Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2010;115(3):637.
- Rossouw JN, Hall D, Harvey J, *et al.* Time between skin incision and delivery during cesarean. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;121(1):82.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Green-Top Guideline* No. 37a, April 2015.
- Saad AF, Rahman M, Costantine MM, *et al.* Blunt versus sharp uterine incision expansion during low transverse cesarean delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(6):684.e1.
- Safa H, Beckmann M. Comparison of maternal and neonatal outcomes from full-dilatation cesarean deliveries using the Fetal Pillow or hand-push method. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;135(3):281.
- Scolari Childress KM, Gavard JA, *et al.* A barrier retractor to reduce surgical site infections and wound disruptions in obese patients undergoing cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(2):285.e1.
- Seal SL, Dey A, Barman SC, *et al.* Randomized controlled trial of elevation of the fetal head with a fetal pillow during cesarean delivery at full cervical dilatation. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;133(2):178.
- Sharp HT, Adelman MR. Prevention, recognition, and management of urologic injuries during gynecologic surgery. *Obstet Gynecol* 2016;127(6):1085.
- Shellhaas CS, Gilbert S, Landon MB, *et al.* The frequency and complication rates of hysterectomy accompanying cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2009;114(2 Pt 1):224.
- Shree R, Park SY, Beigi RH, *et al.* Surgical site infection following cesarean delivery: patient, provider, and procedure-specific risk factors. *Am J Perinatol* 2016;33(2):157.
- Siddiqui DS, Lacuna EM, Chen HY, *et al.* Skin closure of Pfannenstiel incision with Dermabond, staples, or suture during cesarean delivery: experience of a single attending. *Am J Perinatol* 2013;30(3):219.
- Sikirica V, Broder MS, Chang E, *et al.* Clinical and economic impact of adhesiolysis during repeat cesarean delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(6):719.
- Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, *et al.* Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 2006;107:1226.
- Simonazzi G, Bisulli M, Saccone G, *et al.* Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95(1):28.
- Small FM, Grivell RM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD007482.

- Smid MC, Dotters-Katz SK, Grace M, *et al.* prophylactic negative pressure wound therapy for obese women after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2017;130(5):969.
- Smid MC, Smiley SG, Schulkun J, *et al.* The problem of the pannus: physician preference survey and a review of the literature on cesarean skin incision in morbidly obese women. *Am J Perinatol* 2016;33(5):463.
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Belfort MA. Placenta adherida. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(5):430.
- Springel EH, Wang XY, Sarfoh VM, *et al.* A randomized open-label controlled trial of chlorhexidine-alcohol vs povidone-iodine for cesarean antisepsis: the CAPICA trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217(4):463. e1.
- Stevens J, Schmied V, Burns E, *et al.* Immediate or early skin-to-skin contact after a Caesarean section: a review of the literature. *Matern Child Nutr* 2014;10(4):456.
- Sullivan SA, Smith T, Chang E, *et al.* Administration of cefazolin prior to skin incision is superior to cefazolin at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:455.
- Swank ML, Wing DA, Nicolau DP, *et al.* Increased 3-gram cefazolin dosing for cesarean delivery prophylaxis in obese women. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(3): 415.e1.
- Tan PG, Norazilah MJ, Omar SZ, *et al.* Hospital discharge on the first compared with the second day after a planned cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;120(6):1273.
- Tanner J, Norrie P, Melen K, *et al.* Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD004122.
- Tarney CM. Bladder injury during cesarean delivery. *Curr Womens Health Rev* 2013;9(2):70.
- The Joint Commission: Facts about the universal protocol. 2013. Disponible en: http://www.jointcommission.org/standards_information/up.aspx. Consultado en Mayo 12, 2013.
- The Joint Commission: Surgical care improvement project core measure set. 2016. Disponible en: <http://www.jointcommission.org/assets/1/6/Surgical%20Care%20Improvement%20Project.pdf>. Consultado en Febrero 14, 2017.
- Theodoridis TD, Chatzigeorgiou KN, Zepiridis L, *et al.* A prospective randomized study for evaluation of wound retractors in the prevention of incision site infections after cesarean section. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011; 38(1):57.
- Tita AT, Hauth JC, Grimes A, *et al.* Decreasing incidence of postcesarean endometritis with extended-spectrum antibiotic prophylaxis. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):51.
- Tita AT, Landon MB, Spong CY, *et al.* Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* 2009;360(2): 111.
- Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, *et al.* Adjunctive azithromycin prophylaxis for cesarean delivery. *N Engl J Med* 2016;375(13):1231.
- Tolcher MC, Johnson RL, El-Nashar SA, *et al.* Decision-to-incision time and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014;123(3):536.
- Tulandi T, Agdi M, Zarei A, Miner L, *et al.* Adhesion development and morbidity after repeat cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(1): 56.e1.
- Tuuli MG, Liu J, Stout MJ, *et al.* A randomized trial comparing skin antiseptic agents at cesarean delivery. *N Engl J Med* 2016a ;374(7):647.
- Tuuli MG, Odibo AO, Fogertey P, *et al.* Utility of the bladder flap at cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012; 119(4):815.
- Tuuli MG, Stout MJ, Martin S, *et al.* Comparison of suture materials for subcuticular skin closure at cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2016b;215(4): 490.e1.
- Villar J, Carroli G, Zavaleta N, *et al.* Maternal and neonatal individual risks and benefits associated with caesarean delivery: multicentre prospective study. *BJM* 2007; 335:1025.
- Viney R, Isaacs C, Chelmow D, *et al.* Intra-abdominal irrigation at cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;119(6):1106.
- Walsh CA, Walsh SR. Extraabdominal vs intraabdominal uterine repair at cesarean delivery: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(6): 625.e1.
- Wang HY, Hong SK, Duan Y, *et al.* Tranexamic acid and blood loss during and after cesarean section: a meta-analysis. *J Perinatol* 2015;35(10):818.
- Witt A, Döner M, Petricevic L, *et al.* Antibiotic prophylaxis before surgery vs after cord clamping in elective cesarean delivery: a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Surg* 2011;146 (12):1404.
- Worley KC, McIntire DD, Leveno KJ, *et al.* The prognosis for spontaneous labor in women with uncomplicated term pregnancies: implications for cesarean delivery on maternal request. *Obstet Gynecol* 2009;113(4):812.
- Wrench IJ, Allison A, Galimberti A, *et al.* Introduction of enhanced recovery for elective caesarean section enabling next day discharge: a tertiary centre experience. *Int J Obstet Anesth* 2015;24(2):124.
- Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, *et al.* Part 13: Neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015; 132(18 Suppl 2): S543.
- Wylie BJ, Gilbert S, Landon MB, *et al.* Comparison of transverse and vertical skin incision for emergency cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2010; 115(6):1134.
- Xodo S, Saccone G, Cromi A, *et al.* Cephalad-caudad versus transverse blunt expansion of the low transverse uterine incision during cesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 202:75.
- Yildirim G, Güngördük K, Asıcıoğlu O, *et al.* Does vaginal preparation with povidone-iodine prior to cesarean delivery reduce the risk of endometritis? A randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(11):2316.
- Yossepowitch O, Baniel J, Livne PM, *et al.* Urological injuries during cesarean section: intraoperative diagnosis and management. *J Urol* 2004;172 (1):196.
- Yost NP, Bloom SL, Sibley MK, *et al.* A hospital-sponsored quality improvement study of pain management after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1341.
- Young OM, Shaik IH, Twedt R, *et al.* Pharmacokinetics of cefazolin prophylaxis in obese gravidæ at time of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4): 541.e1.
- Zaphiratos V, George RB, Boyd JC, *et al.* Uterine exteriorization compared with in situ repair for cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2015;62(11):1209.
- Zhu YP, Wang WJ, Zhang SL, *et al.* Effects of gum chewing on postoperative bowel motility after caesarean section: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG* 2014;121(7):787.

CAPÍTULO 31

Antes del parto por cesárea

100 AÑOS DE CONTROVERSIAS	591
FACTORES QUE INFLUYEN	592
LOS RIESGOS EN LA RUTA DEL PARTO VAGINAL	593
CANDIDATAS PARA EL ENSAYO DEL PARTO VAGINAL	594
CONSIDERACIONES SOBRE EL TRABAJO DE PARTO Y EL PARTO	597
ROTURA DE CICATRIZ UTERINA	598
PARTOS DE MÚLTIPLE REPETICIÓN POR CESÁREA	599
NACIMIENTO VAGINAL TRAS UNA CESÁREA, 2017	600

La aparición de un embarazo después de una cesárea, no obstante, no siempre está exento de peligro; se han notificado casos en los que la cicatriz uterina se rompió en la última parte de una gestación posterior. También se afirma que las adherencias que a veces se forman entre el útero y la pared abdominal en ocasiones ejercen una influencia perjudicial en los embarazos posteriores.

—J. Whitridge Williams (1903)

A partir de lo anterior, hubo una apreciación temprana por algunos de los principales problemas encontrados en las mujeres con un parto previo por cesárea. Pocos temas en la obstetricia moderna han sido tan controversiales como el manejo de estas mujeres. De hecho, los peligros asociados con la rotura uterina llevaron al comentario tan citado de Cragin en 1916: “una vez cesárea, siempre cesárea”. A medida que nos acercamos a los 100 años del pro-

nunciamento de Cragin, el problema sigue sin resolverse totalmente.

100 AÑOS DE CONTROVERSIAS

A principios del siglo XX la cesárea se había vuelto relativamente segura. Pero como las mujeres sobrevivían a la primera operación y concebían nuevamente, corrían el riesgo de que se rompiera la cicatriz uterina. Sin embargo, el espectro de roturas no dio lugar a una adherencia estricta a repetir el parto por cesárea. De hecho, Eastman (1950) describió una tasa de parto vaginal tras una cesárea del 30% en el hospital Johns Hopkins. La incidencia de rotura uterina fue del 2%, y se asoció con una tasa de mortalidad materna del 10%. Durante la década de 1960, los estudios observacionales sugirieron que el parto vaginal era una opción razonable (Pauers-tein, 1966, 1969). Lo que está relacionado con esto es que, durante la década de 1960, la tasa general de partos por cesárea se aproximó a sólo el 5%. Desde entonces, a medida que la fracción de cesárea primaria aumentaba, la fracción de repetición de cesárea también lo hizo (Rosenstein, 2013).

Durante la década de 1980, el Instituto Nacional de Salud (NIH, *National Institute of Health*) convocó a una conferencia de desarrollo consensual que cuestionó la necesidad de la repetición de rutina de la cesárea en el parto. Con el apoyo y el aliento del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (1988, 1994) se iniciaron intentos entusiastas para aumentar el uso del parto vaginal después de una cesárea: VBAC (*vaginal birth after cesarean*). Estos intentos fueron altamente exitosos, y las fracciones del VBAC aumentaron de 3.4% en 1980 a un máximo de 28.3% en 1996. Estas cifras, junto con una disminución análoga en las tasas de cesáreas totales en Estados Unidos, se muestran en la [figura 31-1](#).

A medida que la tasa de parto vaginal aumentó, también lo hicieron los informes de morbilidad y mortalidad maternas y perinatales relacionadas con la rotura uterina (McMahon, 1996; Sachs, 1999). Estas complicaciones frenaron el entusiasmo prevalente por un *ensayo de trabajo de parto vaginal tras una incisión cesárea* (TOLAC), y estimularon al Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (1998) a advertir que tales pruebas se deberían

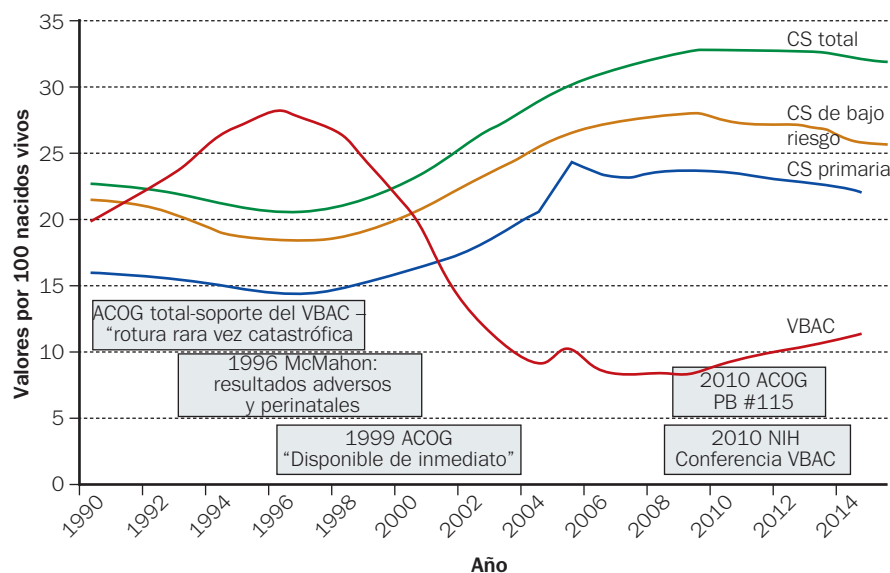


FIGURA 31-1 Fracciones de partos por cesárea (CS) total, primaria y de bajo riesgo, y nacimientos vaginales según las fracciones de cesáreas previas (VBAC) en Estados Unidos, 1989-2020. Las épocas indicadas dentro de rectángulos representan eventos contemporáneos en curso relacionados con estos valores. ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*): Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos; NIH (*National Institutes of Health*): Institutos Nacionales de Salud; PB: *practice bulletin*. (Datos de Hamilton 2015, 2016; National Institutes of Health: NIH Consensus Development Conference, 2010.)

intentar sólo en instituciones adecuadas, equipadas con médicos *disponibles con facilidad* para brindar atención de emergencia. Menos de un año después, el Colegio (1999) recomendó que los médicos deberían estar *disponibles de inmediato*. Muchos creen que este cambio de palabras, de disponible con *facilidad* a disponible

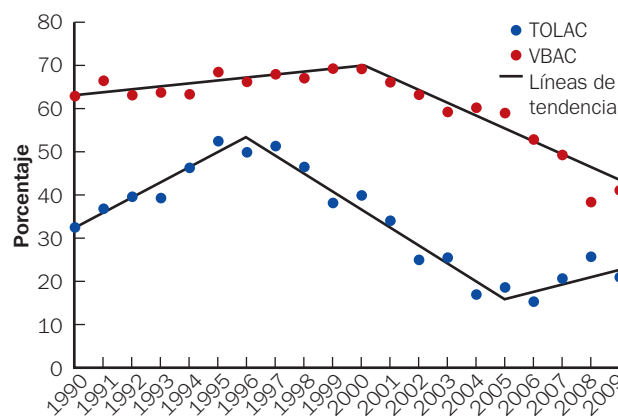


FIGURA 31-2 Porcentaje de nacimientos con ensayo de parto vaginal entre todos los nacidos con un parto por cesárea anterior, y porcentaje de ensayos exitosos de parto vaginal entre todos los ensayos de parto tras el parto por cesárea en Estados Unidos, 1990-2009. TOLAC (*trial of labor after cesarean delivery*): ensayo de parto vaginal después de un parto por cesárea; VBAC (*vaginal birth after cesarean delivery*): parto vaginal después del parto por cesárea. (Datos de Uddin SFG, Simon AE. Rates and success rates of trial of labor after cesarean delivery in the United States, 1990-2009. *Matern Child Health J* 2013;17:1309.)

de *inmediato*, fue en gran parte responsable de la reducción en una década en los valores nacionales del VBAC que se ilustran en la figura 31-1 (Cheng, 2014; Leeman, 2013).

Uddin y sus colegas (2013) informaron la proporción de mujeres con un parto por cesárea anterior que se sometieron al TOLAC. Este número alcanzó su punto máximo en 1995, cuando un poco más de la mitad de todas estas mujeres eligieron esta opción. Desde entonces, la proporción de mujeres que intentaron TOLAC disminuyó a un mínimo de alrededor de 16% en 2006, y ha crecido con posterioridad de 20 a 25% en todo 2009. Estos investigadores informaron además que el porcentaje del VBAC alcanzó su pico en el 2000, con cerca del 70% de mujeres exitosas, pero esto disminuyó posteriormente a un mínimo del 38% en 2008 (figura 31-2).

Los otros factores interrelacionados, tanto médicos como no médicos, han contribuido sin dudas a la disminución de las tasas del VBAC. Debido a su complejidad e importancia, el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver (NICHD; *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development*) y la Oficina de Investigación de Aplicaciones Médicas (OMAR, *Office of Medical Applications of Research*), convocaron a la "NIH Consensus Development Conference Panel" (2010) para estudiar los temas del

VBAC. El informe del panel incluyó un resumen contemporáneo sobre los riesgos y beneficios de la cesárea repetida en comparación con el parto vaginal. Estas conclusiones se describen posteriormente junto con resúmenes de las recomendaciones actuales de varias organizaciones profesionales. Es importante destacar que los datos de California indican que las fracciones del VBAC no han aumentado perceptiblemente desde la conferencia de 2010 "NIH Consensus Conference" (Barger, 2013).

FACTORES QUE INFLUYEN

Para la mujer que ha tenido un parto anterior por cesárea, la planificación de futuros embarazos y la ruta del parto deben comenzar con asesoramiento preconcepcional, y abordarse una vez más en la atención prenatal temprana. Es importante destacar que cualquier decisión está sujeta a revisiones continuas, según las exigencias que surjan durante el embarazo. Suponiendo que no haya circunstancias atenuantes hay dos opciones básicas. Primero, un TOLAC ofrece el objetivo de lograr un VBAC. Si el parto por cesárea se hace necesario durante el ensayo, se denomina "ensayo de parto vaginal fallido". Una segunda opción es el *parto por cesárea de repetición electiva* (ERCD, *elective repeat cesarean delivery*). Esto incluye el parto por cesárea programado, así como el parto por cesárea no programado, pero planificado en caso de parto espontáneo u otra indicación.

La decisión final debe sopesar los factores clínicos que influyen en el éxito del TOLAC, así como los beneficios y riesgos. Como era de esperar, estas tasas varían entre instituciones y proveedores. Los factores que influyen en un TOLAC exitoso se enumeran en el cuadro 31-1. Finalmente, los factores económicos, del personal, y legales, pueden moldear la decisión de ofrecer el TOLAC.

CUADRO 31-1 Algunos factores que influyen en un ensayo exitoso de parto vaginal en una mujer con parto anterior por cesárea

Bajo riesgo	Favorece el éxito	Aumento de la fracción de fracasos	Alto riesgo ^a
Incisión transversal	Hospital de enseñanza	Madre soltera	Incisión T clásica
Parto vaginal previo	Raza blanca	Aumento de la edad materna	Rotura previa
Asesoramiento adecuado	Parto espontáneo	Feto macrosómico	Rechazo del paciente
Personal y equipos suficientes	Mala presentación fetal previa	Obesidad	Cirugía transfundal
	1 o 2 incisiones transversales anteriores	Parto de nalgas	Contraindicación obstétrica (p. ej., previa)
	Indicación no recurrente	Embarazo multifetal	Instalaciones inadecuadas
	Parto pretérmino	Preeclampsia	
		EGA >40 semanas	
		Incisión de baja vertical	
		Incisión desconocida	
		Inducción laboral	
		Enfermedad médica	
		Múltiples partos por cesárea anteriores.	
		Educación <12 años	
		Intervalo corto de partos	
		Preocupaciones de responsabilidad	

^a La mayoría considera estas contraindicaciones absolutas.
EGA (*estimated gestational age*): edad gestacional estimada.

LOS RIESGOS EN LA RUTA DEL PARTO VAGINAL

En la medida que aumentó la evidencia de que el riesgo de rotura uterina podría ser mayor de lo esperado, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (1988, 1998, 1999, 2017a) emitió boletines de práctica actualizados que respaldan los ensayos de parto vaginal, pero también apremian a un enfoque más cauteloso. Es problemático que ambas opciones tengan riesgos y beneficios para la madre y el feto, pero que estos no sean siempre congruentes.

Riesgos maternos

Las fracciones de rotura uterina y complicaciones asociadas claramente aumentan con el TOLAC. La rotura uterina generalmente se clasifica como 1) *completa*, cuando todas las capas de la pared uterina están separadas, o 2) *incompleta*, cuando el músculo uterino no está separado, pero el peritoneo visceral está intacto. La rotura incompleta también se conoce comúnmente como *dehiscencia uterina*. Son estos riesgos los que apuntalan la mayor parte del temor al intentar el TOLAC. A pesar de esto algunos han argumentado que estos factores deberían tener un peso mínimo en la decisión, porque su riesgo absoluto es bajo. Una revisión sistemática realizada por Guise y sus colegas (2010) concluyó que el riesgo de rotura uterina era de elevada significación en las mujeres sometidas a TOLAC, riesgo absoluto del 0.47% y riesgo relativo del 20.7, en comparación con las que eligieron el ERCD.

La Red de Unidades de Medicina Materno-Fetal realizó un estudio prospectivo en 19 centros académicos (Landon, 2004). Los resultados de casi 18 000 mujeres que intentaron el TOLAC se compararon con más de 15 000 grávidas sometidas a el ERCD. El riesgo absoluto de rotura uterina fue del 0.7% en comparación con ninguna rotura uterina reportada en la cohorte de ERCD (**cuadro 31-2**). La mayoría de los estudios sugiere que la tasa de *mortalidad* materna no difiere significativamente entre estos dos grupos (Landon, 2004; Mozurkewich, 2000). Sin embargo, la revisión sistemática mencionada anteriormente por Guise (2010) encontró que el riesgo de muerte materna se reduce de forma significativa para las

mujeres que se someten al TOLAC en comparación con el ERCD. En un estudio retrospectivo de cohortes canadienses, la tasa de mortalidad materna en mujeres sometidas a ERCD fue de 5.6 por cada 100 000 casos, en comparación con 1.6 por 100 000 para las que intentaron TOLAC (Wen, 2005).

Las estimaciones de la *morbilidad* materna también son contradictorias. La revisión realizada por Guise (2010) no observó diferencias significativas en el riesgo de histerectomía o transfusión. Pero otro metaanálisis informó que las mujeres sometidas al TOLAC tenían cerca de la mitad de probabilidades de requerir una transfusión de sangre o histerectomía, en comparación con las que se sometían a ERCD (Mozurkewich, 2000). A la inversa, en el estudio Network, los investigadores observaron que los riesgos de transfusión e infección eran significativamente mayores para las mujeres que intentaban el TOLAC (Landon, 2004). Esta disparidad también se encuentra entre otros estudios. Notablemente, en comparación con un TOLAC exitoso, el riesgo de estas complicaciones mayores fue cinco veces más grande en los intentos de parto vaginal que fracasaron (Babbar, 2013; Rossi, 2008).

Riesgos fetales y neonatales

El TOLAC se asocia con tasas de *mortalidad perinatal* significativamente más altas en comparación con el ERCD. La tasa perinatal con TOLAC es de 0.13 en comparación con el 0.05% de ERCD, y las tasas de mortalidad neonatal son de 0.11 contra 0.06%, respectivamente (Guise, 2010). En otro estudio de casi 25 000 mujeres con un parto por cesárea anterior, el riesgo de muerte perinatal relacionada con el parto vaginal fue de 1.3 por 1 000 entre 15 515 mujeres que eligieron TOLAC. Aunque este riesgo absoluto es pequeño, es 11 veces mayor que el riesgo encontrado en 9 014 mujeres con ERCD (Smith, 2002).

El TOLAC también parece estar asociado con un mayor riesgo de *encefalopatía isquémica hipóxica* (HIE, *hypoxic ischemic encephalopathy*) que el ERCD. El estudio de la red informó que la incidencia de HIE a término era de 46 por 100 000 en el TOLAC, en comparación con cero casos en mujeres sometidas a ERCD (Landon, 2004).

CUADRO 31-2 Complicaciones en mujeres con parto por cesárea anterior inscritas en la Red de Unidades de Medicina Materno-Fetal del NICHD, 1999-2002

Complicación	Ensayo del grupo de parto vaginal n = 17 898 No. (%)	Repetición electiva grupo de cesárea n = 15 801 No. (%)	Cociente de probabilidad (CI 95%)	Valor p
Rotura uterina	124 (0.7)	0	NA	<0.001
Dehiscencia uterina	119 (0.7)	76 (0.5)	1.38 (1.04-1.85)	0.03
Histerectomía	41 (0.2)	47 (0.3)	0.77 (0.51-1.17)	0.22
Enfermedad tromboembólica	7 (0.04)	10 (0.1)	0.62 (0.24-1.62)	0.32
Transfusión	304 (1.7)	158 (1.0)	1.71 (1.41-2.08)	<0.001
Infección uterina	517 (2.9)	285 (1.8)	1.62 (1.40-1.87)	<0.001
Muerte materna	3 (0.02)	7 (0.04)	0.38 (0.10-1.46)	0.21
Muerte fetal anteparto ^a				
37-38 semanas	18 (0.4)	8 (0.1)	2.93 (1.27-6.75)	0.008
≥39 semanas	16 (0.2)	5 (0.1)	2.70 (0.99-7.38)	0.07
Muerte fetal intraparto ^a	2	0	NA	NS
HIEa a término ^a	12 (0.08)	0	NA	<0.001
Muerte neonatal a término ^a	13 (0.08)	7 (0.05)	1.82 (0.73-4.57)	0.19

^a El denominador es 15 338 para el ensayo de grupo de parto vaginal y 15 014 para el grupo de parto por cesárea de repetición electiva.

CI (*confidence interval*): intervalo de confianza; HIE (*hypoxic ischemic encephalopathy*): encefalopatía isquémica hipóxica; NA (*not applicable*): no aplicable; NICHD (National Institute of Child Health and Human Development): Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano; NS (*not significant*): no significativo. Adaptado de Landon, 2004.

En la revisión sistemática, el riesgo absoluto de *taquipnea transitoria del recién nacido* fue ligeramente mayor en el ERCD en comparación con el TOLAC: 4.2 frente a 3.6% (Guise, 2010). Sin embargo, la ventilación neonatal con bolsa y mascarilla se usó con mayor frecuencia en los recién nacidos entregados después del TOLAC que en los que recibieron el ERCD: 5.4 frente a 2.5%. Por último, no hay diferencias significativas en los puntajes de Apgar a los 5 minutos, ni en las tasas de ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales para los recién nacidos por la vía del TOLAC en comparación con los del ERCD. El trauma de nacimiento por laceraciones es más frecuente en los neonatos nacidos por ERCD.

CANDIDATAS PARA EL ENSAYO DEL PARTO VAGINAL

Pocos datos de alta calidad están disponibles para guiar la selección de candidatas del TOLAC. En un estudio de cohorte basado en la población de 41 450 mujeres que dieron a luz en hospitales de California, Gregory y sus colegas (2008) informaron una tasa exitosa ternas, fetales o placentarias. Se han desarrollado varios algoritmos y nomogramas para ayudar a la predicción, pero ninguno ha demostrado un valor razonable de pronóstico (Grobman, 2007b, 2008, 2009; Macones, 2006; Metz, 2013; Srinivas, 2007). Sin embargo, se encontró que un modelo predictivo para la prueba fallida de trabajo de parto era un tanto predictivo de rotura uterina o dehiscencia (Stanhope, 2013). A pesar de estas limitaciones de precisión, varios puntos son pertinentes a la evaluación de la candidata, y se describen en las siguientes secciones. Las recomendaciones actuales del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) son que la mayoría de las mujeres con una histerotomía previa transversal baja son candidatas y, si corresponde, deben recibir asesoramiento sobre las opciones del TOLAC y el ERCD.

Aunque no es práctica de los autores, se pueden considerar aquellas con dos incisiones anteriores bajas transversales.

■ Incisión uterina previa

Tipo de incisión previa

El tipo y número de partos por cesárea anteriores son factores primordiales en la recomendación del TOLAC. Las mujeres con una histerotomía transversal baja anterior tenían el riesgo más bajo de separación sintomática de cicatrices (cuadro 31-3). Los ries-

CUADRO 31-3 Tipos de incisiones uterinas previas y riesgo estimado de la rotura uterina

Incisión previa	% de rotura estimada
Clásica	2-9
En forma de T	4-9
Baja vertical ^a	1-7
Una baja transversal	0.2-0.9
Múltiples bajas transversales	0.9-1.8
Parto anterior prematuro por cesárea	“Aumentado”
Rotura uterina previa	
Segmento inferior	2.6
Útero superior	9.32

^a Véase texto para su definición.

Datos del American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a; Cahill, 2010b; Chauhan, 2002; Landon, 2006; Macones, 2005a,b; Martin, 1997; Miller, 1994; Sciscione, 2008; Society for Maternal-Fetal Medicine, 2012; Tahseen, 2010.

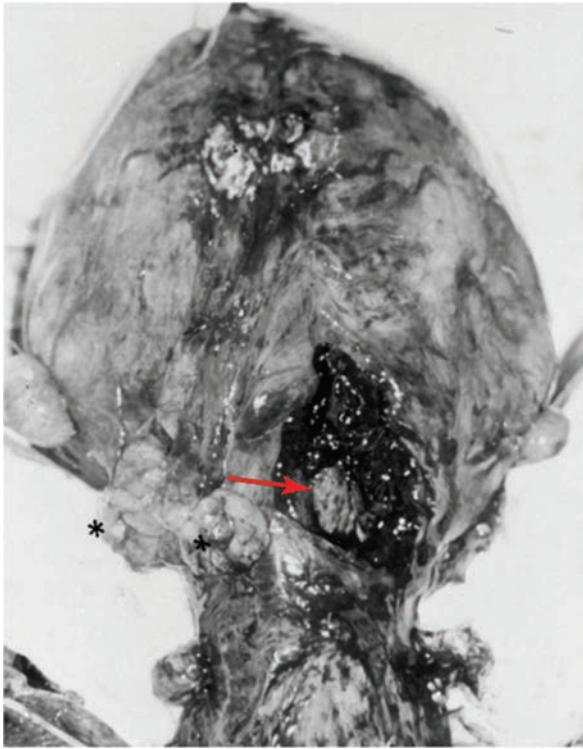


FIGURA 31-3 Cicatriz rota de parto por cesárea vertical (flecha) identificada en el momento de repetir el parto por cesárea al inicio del parto. Los dos asteriscos negros a la izquierda indican algunos sitios de omento densamente adheridos.

gos más altos son con incisiones verticales previas que se extienden hacia el fondo, como la que se muestra en la [figura 31-3](#). Es importante destacar que en algunas mujeres una cicatriz clásica se romperá antes del inicio del parto, y esto puede suceder varias semanas previas al término. En una revisión de 157 mujeres con cesárea clásica previa, una mujer tenía una rotura uterina completa antes del inicio del parto, mientras que 9% tenía una dehiscencia uterina (Chauhan, 2002).

El riesgo de rotura uterina en mujeres con una incisión vertical previa que no se extendió al fondo no está claro. Martin (1997) y Shipp (1999), y sus compañeros de trabajo, informaron que estas incisiones uterinas bajas verticales no tenían un mayor riesgo de rotura en comparación con las incisiones bajas transversas. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) concluyó que, aunque la evidencia es limitada, las mujeres con una incisión vertical previa en el segmento uterino inferior sin extensión hacia el fondo pueden ser candidatas para el TOLAC. Esto contrasta con las anteriores incisiones uterinas clásicas o en forma de T que son consideradas por la mayoría como contraindicadas para el parto vaginal.

Aunque hay pocas indicaciones de una incisión clásica primaria, el 53% de las mujeres que se someten a cesárea entre 24^{0/7} semanas y 25^{6/7} semanas tiene una incisión de este tipo (Osmundson, 2013). A las 28 semanas de gestación el riesgo se reduce a 35%, y disminuye a <10% en 32 semanas. La probabilidad de incisión uterina clásica también se incrementa por presentaciones no cefálicas. En esos casos —por ejemplo, un feto prematuro de nalgas con un segmento inferior no desarrollado— la incisión “vertical

baja” se extiende casi invariablemente hacia el segmento activo. El parto prematuro por cesárea puede resultar en un doble aumento del riesgo de rotura (Sciscione, 2008). Esto puede explicarse en parte por la mayor probabilidad de que un feto prematuro extienda la incisión uterina hacia arriba. Lannon y colaboradores (2015) compararon a 456 mujeres, con un parto por cesárea anterior más o menos viable (perivable), con más de 10 000 mujeres cuyo parto por cesárea anterior ocurrió a término. Observaron rotura uterina en 1.8% en el grupo anterior perivable versus 0.4% en el grupo anterior de término. De las rupturas uterinas en el grupo perivable, la mitad correspondió a mujeres cuya incisión uterina previa se describió como baja transversa. Harper y asociados (2009) no confirmaron estos hallazgos.

También hay consideraciones especiales para las mujeres con malformaciones uterinas que se han sometido a cesárea. Los informes anteriores sugerían que el riesgo de rotura uterina en un embarazo posterior era mayor que el riesgo en aquellas con una histerotomía transversal previa, y un útero normalmente formado (Ravasia, 1999). Pero en un estudio de 103 mujeres con anomalías del conducto mülleriano, no hubo casos de rotura uterina (Erez, 2007).

Dado el amplio rango de riesgo de rotura asociado con los distintos tipos de incisión uterina, no es sorprendente que la mayoría de los asociados del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos consideren que el tipo de incisión previa es el factor más importante al considerar un TOLAC (Coleman, 2005).

Cierre de la incisión previa

Como se explicó en el capítulo 30 (p. 577), la incisión de histerotomía baja transversa se puede suturar en una o dos capas. Un metaanálisis de Roberge y sus colegas (2014) comparó el cierre y bloqueo de capa simple y de capa doble contra el desbloqueo de la sutura para el cierre uterino. Reportaron que las fracciones de dehiscencia uterina o rotura uterina para estos cierres no diferían de forma significativa. Sin embargo, el cierre y bloqueo de una sola capa se asociaron con un grosor miometrial reducido durante la medición ecográfica posterior. En contraste, Bennich y colaboradores (2016) informaron que un cierre de doble capa no aumentó el grosor miometrial residual, cuando se realizó una ecografía con contraste salino varios meses después del parto. En el Parkland Hospital habitualmente cerramos la incisión del segmento inferior con una línea de sutura de carrera y bloqueo.

Número de incisiones previas en cesáreas

Al menos tres estudios informaron una duplicación o triplicación de la fracción de roturas en mujeres con dos histerotomías transversales previas, en comparación con una sola (Macones, 2005a; Miller, 1994; Tahseen, 2010). En contraste, el análisis de la base de datos Network por Landon y asociados (2006) no confirmó esto. En cambio, informaron una diferencia insignificante en la tasa de rotura uterina en 975 mujeres con múltiples partos por cesárea en comparación con 16 915 mujeres con una sola operación previa: 0.9 frente al 0.7%, respectivamente. Como se discute en la página 599, otra morbilidad materna grave aumenta junto con el número previo de partos por cesárea (Marshall, 2011).

Imágenes médicas de la incisión previa

La medición ecográfica de una incisión de histerotomía previa se ha utilizado para predecir la probabilidad de rotura. Los defectos grandes en un útero no embarazado pronostican un mayor riesgo de rotura posterior (Osse, 2011). Naji y sus colegas (2013a, b) encontraron que el grosor del miometrio residual disminuía a medida que avanzaba el embarazo, y que la rotura se correlacionaba

con una cicatriz más delgada. En una revisión sistemática, las mujeres con una incisión anterior por cesárea baja transversa se sometieron a una evaluación ecográfica en el tercer trimestre (Jastrow, 2010a). Los investigadores concluyeron que el grosor del segmento uterino inferior era un predictor fuerte para un defecto de cicatriz uterina en mujeres con cesárea previa. Definieron este segmento como la medida más pequeña entre la orina en la vejiga materna y el líquido amniótico. Dicho esto, no pudieron encontrar un valor umbral ideal para recomendar el TOLAC. Este mismo grupo reclutó posteriormente 1 856 mujeres que valoraban el parto vaginal después de una única incisión baja transversal, y midieron ecográficamente el grosor del segmento uterino inferior entre las 34 y las 39 semanas (Jastrow, 2016). Agruparon a las mujeres en tres categorías de riesgo de rotura uterina durante el TOLAC según el valor del segmento medido: alto riesgo <2.0 mm; riesgo intermedio $2.0-2.4$ mm; y bajo riesgo ≥ 2.5 mm. Las tasas del TOLAC fueron 9, 42 y 61% en las tres categorías, respectivamente. De los 984 TOLAC, no hubo roturas uterinas sintomáticas. En general los datos son limitados, y esta evaluación actualmente no forma parte de la práctica habitual.

■ Rotura uterina previa

Las mujeres que previamente han sufrido una rotura uterina tienen un mayor riesgo de recurrencia. Como se muestra en el cuadro 31-3, aquellas con una rotura previa del segmento bajo tienen un riesgo de recurrencia de hasta 6%, mientras que la rotura uterina del segmento superior anterior confiere un riesgo de 9 a 32% (Reyes-Ceja, 1969; Ritchie, 1971). Fox y asociados (2014) informaron de 14 mujeres con rotura uterina previa y 30 mujeres con útero previo dehiscente. En 60 embarazos subsiguientes no informaron roturas uterinas ni complicaciones graves si las mujeres se manejaban de manera estandarizada, con cesárea antes del inicio del parto.

■ Intervalo entre partos

Los estudios de resonancia magnética de la curación miometrial sugieren que la involución uterina completa y la restauración de la anatomía pueden requerir al menos 6 meses (Dicke, 1997). Para explorar esto más a fondo, Shipp y colaboradores (2001) examinaron la relación entre el intervalo de entregas y la rotura uterina en 2 409 mujeres con un parto previo por cesárea. Hubo 29 mujeres con una rotura uterina, 1.4%. Los intervalos de entregas ≤ 18 meses se asociaron con un riesgo tres veces mayor de rotura sintomática durante un TOLAC posterior, en comparación con los intervalos >18 meses. De manera similar, Stamilio y sus asociados (2007) observaron un riesgo triple de aumento de la rotura uterina en mujeres con un intervalo de embarazo <6 meses en comparación con uno ≥ 6 meses.

■ Parto vaginal previo

El parto vaginal previo, ya sea antes o después de un parto por cesárea, mejora el pronóstico para un parto vaginal posterior con parto espontáneo o inducido (Aviram, 2017; Grinstead, 2004; Hendler, 2004; Mercer, 2008). El parto vaginal previo también reduce el riesgo de una posterior rotura uterina y otras morbilidades (Cahill, 2006; Hochler, 2014; Zelop, 1999).

■ Indicio previo a parto por cesárea

Las mujeres con un indicio, señal o síntoma no recurrente, por ejemplo, presentación de nalgas, tienen la tasa más alta del VBAC, de casi 90% (Wing, 1999). Aquellas con un parto previo por cesárea

rea a causa de compromiso fetal tienen una tasa de aproximadamente 80% del VBAC, y para aquellos realizados por detención del trabajo del parto, las tasas del VBAC se aproximan a 60% (Bujold, 2001; Peaceman, 2006). El parto por cesárea previo a la segunda etapa se puede asociar con la rotura uterina en la segunda etapa de un embarazo posterior (Jastrow, 2013).

■ Talla fetal y posición

La mayoría de los estudios muestra que el aumento del tamaño fetal se relaciona inversamente con las tasas del VBAC. El riesgo de rotura uterina está vinculado con menor fuerza. Zelop y asociados (2001) estudiaron resultados de casi 2 750 mujeres sometidas a TOLAC, y la tasa de rotura uterina aumentó al incrementarse el peso fetal, aunque no en forma significativa.

La fracción fue de 1.0% para el peso fetal <4 000 g, 1.6% para >4 000 g, y 2.4% para >4 250 g. Del mismo modo, Jastrow y sus colegas (2010b) en un informe retrospectivo de 2 586 mujeres con una previa incisión uterina baja transversa, observaron un riesgo elevado de ensayo fallido de parto uterino, rotura uterina, distocia de hombros y laceración perineal, asociados con el aumento del peso al nacer. Por el contrario, Baron y compañeros de trabajo (2013) no encontraron mayores fracciones de rotura uterina con pesos al nacer >4 000 g. Con un feto prematuro, las mujeres que intentan un TOLAC tienen tasas del VBAC más altas y tasas de rotura más bajas (Durnwald, 2006; Quiñones, 2005).

Los datos que respaldan la versión céflica externa (ECV) para la presentación de nalgas son limitados, y se derivan de estudios pequeños (Burgos, 2014; Weill, 2017). De estos, las tasas de éxito y eventos adversos de ECV parecen comparables a las mujeres sin cesárea previa. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016) reconoce esta falta de datos sólidos. En Park Land Hospital no se intenta la ECV en aquellos con un parto previo por cesárea.

■ Gestación multifetal

El embarazo gemelar no parece aumentar el riesgo de rotura uterina. Ford y asociados (2006) analizaron 1 850 mujeres con gemelos, e informaron una tasa del VBAC exitosa del 45% y una tasa de ruptura del 0.9%. Estudios similares realizados por Cahill (2005) y Varner (2007) y sus colegas informaron tasas de ruptura de 0.7 a 1.1% y tasas del VBAC de 75 a 85%. Según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a), las mujeres con gemelos y con una histerotomía anterior baja transversa pueden someterse a TOLAC de manera segura.

■ Obesidad materna

Múltiples estudios han reportado una relación inversa entre el índice de masa corporal (BMI) antes del embarazo y las tasas del VBAC. Hibbard y colaboradores (2006) informaron las siguientes tasas: 85% con un BMI normal, 78% con un BMI entre 25 y 30, 70% con un IMC entre 30 y 40, y 61% con un BMI ≥ 40 . Juhasz y colaboradores informaron de hallazgos similares (2005).

■ Muerte fetal

La mayoría de las mujeres con un parto por cesárea y muerte fetal previa, en el embarazo actual preferirían un parto vaginal. Aunque se evitan las preocupaciones fetales los datos disponibles sugieren que los riesgos maternos aumentan. Casi 46 000 mujeres con un parto por cesárea anterior en la base de datos de la Red tuvieron un total de 209 muertes fetales con un tiempo promedio de gestación de 32.8 semanas (Ramírez, 2010). Hubo 158 mujeres que eligieron el TOLAC, con una fracción del VBAC de 87%. En

todo el grupo de TOLAC, la tasa de rotura uterina fue de 2.4%. De las 116 mujeres que se sometieron a una inducción del parto, hubo cinco roturas uterinas (3.4%).

CONSIDERACIONES SOBRE EL TRABAJO DE PARTO Y EL PARTO

Manejo del tiempo

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad para la Medicina Materno-Fetal (2017b) recomiendan retrasar las entregas no indicadas por prescripción médica hasta 39 semanas completas de gestación o más. Como se muestra en la **figura 31-4**, se notificó una morbilidad neonatal adversa significativa y apreciable con el parto electivo antes de las 39 semanas completas (Chiossi, 2013; Clark, 2009). Por tanto, si se planea ERCD, es esencial que el feto esté maduro.

La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) han establecido las siguientes pautas para programar una cesárea electiva, y la edad gestacional precisa es adecuada utilizando cualesquiera de estos criterios.

1. Las mediciones ecográficas tomadas antes de las 20 semanas de gestación apoyan un periodo gestacional ≥ 39 semanas.
2. Los sonidos cardíacos fetales se han documentado durante 30 semanas mediante ecografía Doppler.
3. Se ha documentado un resultado positivo en la prueba de gonadotropina coriónica β -humana (hCG) en suero u orina durante ≥ 36 semanas.

Atención intraparto

Debido a los riesgos de rotura uterina para las mujeres sometidas al TOLAC, La Academia de Pediatras y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) recomiendan que dichos ensayos

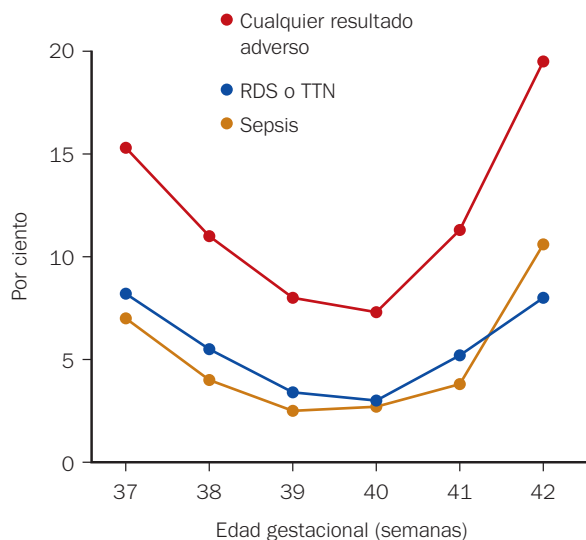


FIGURA 31-4 Tasas de morbilidad neonatal observadas en 13 258 partos por cesárea electivos. Cualquier resultado adverso incluye muerte. La sepsis incluye sospechosos y comprobados. RDS (*respiratory distress syndrome*): síndrome de dificultad respiratoria; TTN (*transient tachypnea of the newborn*): taquipnea transitoria del recién nacido. (Datos de Tita AT, Landon MB, Spong CY, *et al*. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* 2009;360(2):111.)

se realicen sólo en instalaciones con personal disponible de inmediato para brindar atención de emergencia. Además, estos centros deben tener un plan y recursos para manejar la rotura uterina. Algunos argumentan que estas disposiciones les niegan a las mujeres el acceso total a las opciones. Por ejemplo, en una encuesta anterior de hospitales de Ohio, 15% del nivel I, 63% del nivel II y 100% de las instituciones del nivel III cumplían estos requisitos (Lavin, 2002). Además, una encuesta de la fuerza laboral de anestesia obstétrica informó que, debido a las limitaciones de personal, sólo se permitió el TOLAC en el 88% de los hospitales con ≥ 1 500 partos anuales, en 59% de aquellas entre 500 y 1 499 partos, y en 43% de las de menos de 500 partos (Traynor, 2016). En algunos casos las mujeres deciden intentar el TOLAC en un centro de maternidad o en el hogar (Shields, 2017).

Maduración cervical y estimulación del trabajo de parto

La inducción del parto se asocia con un mayor cociente de fracasos durante el TOLAC. Sin embargo, los riesgos de rotura uterina son menos claros con la inducción o la acentuación, con excepción de la prostaglandina E_1 —misoprostol— que está contraindicada (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a). Aunque la mayoría de las instituciones no son tan conservadoras, en el Parkland Hospital no se induce ni acentúa con fármacos el trabajo de parto en mujeres que eligen el TOLAC. En su lugar se intenta la inducción sólo por amniotomía. Otras consideraciones son: evitar la inducción o el aumento en mujeres con un tipo de incisión anterior desconocido, un cuello uterino desfavorable o un embarazo >40 semanas.

Oxitocina

La inducción o acentuación del trabajo de parto con oxitocina se ha implicado en el aumento de las fracciones de rotura uterina en mujeres sometidas al TOLAC (Zelop, 1999). En el estudio Network informado por Landon y colegas (2004), la rotura uterina fue más frecuente en mujeres inducidas sólo con oxitocina (1.1%) que en aquellas en trabajo de parto espontáneo, 0.4%. El aumento del trabajo de parto se asoció con rotura uterina en 0.9%. Entre las mujeres en este ensayo sin un parto vaginal previo, el riesgo de rotura uterina asociado con la inducción de oxitocina fue de 1.8%, un riesgo cuatro veces mayor en comparación con el parto espontáneo (Grobman, 2007a). En contraste, en un estudio de casos y controles, la inducción no se asoció con un mayor riesgo de rotura (Harper, 2012a). Cahill (2008) y Goetzl (2001) y sus compañeros de trabajo informaron un riesgo de rotura asociado a la dosis de oxitocina.

Prostaglandinas

En el capítulo 26 (p. 506) se analizan varias preparaciones de prostaglandinas comúnmente empleadas para la maduración cervical o la inducción del parto. Como un grupo, su uso seguro en mujeres con un parto por cesárea anterior no está claro debido a los datos conflictivos.

Wing y sus colegas (1998) compararon el misoprostol (PGE_1) con la oxitocina para la inducción del trabajo de parto, en mujeres con un parto por cesárea anterior. Terminaron su prueba después de que dos de las primeras 17 mujeres asignadas al misoprostol desarrollaron una rotura uterina. Otros estudios confirmaron esto, y la mayoría considera que el misoprostol está contraindicado (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a).

Los estudios en otras prostaglandinas para evaluar su uso para la inducción son contradictorios. Ravasia y colaboradores (2000) compararon la rotura uterina en 172 mujeres que recibieron gel PGE₂ con 1 544 mujeres en parto espontáneo. La tasa de rotura fue significativamente mayor en las mujeres tratadas con gel PGE₂: 2.9% en comparación con 0.9% en aquellas con parto espontáneo. Lydon-Rochelle y asociados (2001) encontraron resultados similares. No obstante, en el estudio de la Red citado anteriormente, la tasa de rotura uterina fue del 1.4% cuando se utilizó prostaglandina en combinación con oxitocina (Landon, 2004). Pero en el subgrupo de 227 mujeres en las que se indujo el parto con sólo prostaglandina, no hubo roturas. Se informaron hallazgos similares con las prostaglandinas intravaginales que no se asociaron con un mayor riesgo de rotura uterina (Macones, 2005b). Estos últimos investigadores, junto con Kayani y sus colegas (2005), encontraron que el uso secuencial de una prostaglandina seguida de oxitocina se asoció con un riesgo tres veces mayor de rotura, en comparación con el parto espontáneo.

Métodos mecánicos

Los estudios sobre el uso de un catéter de Foley transcervical para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto, en mujeres con un parto por cesárea previa, son limitados (Ben-Aroya, 2002; Jozwiak, 2014). En un estudio retrospectivo en 2 479 mujeres con cesárea previa, el riesgo de rotura uterina con un catéter de Foley transcervical para la inducción del parto (1.6%) no fue significativamente mayor que con el parto espontáneo (1.1%) o con el uso de amniotomía, con o sin oxitocina (1.2%) (Bujold, 2004). En contraste, Hoffman (2004) describió 138 mujeres que se sometieron a la maduración cervical previa a la inducción con un catéter de Foley, en comparación con 536 mujeres que ingresaron de forma espontánea en el parto. Observaron un riesgo de rotura uterina significativo, y desmesuradamente alto, durante el trabajo de parto tras la maduración cervical con el catéter de Foley, en comparación con el inicio espontáneo del trabajo de parto: 6.5 frente al 1.9%.

■ Analgesia epidural

No se han verificado las preocupaciones de que la analgesia epidural durante el parto pueda enmascarar el dolor de la rotura uterina. Menos del 10% de las mujeres con separación de cicatrices experimenta dolor y sangrado, y la desaceleración de la frecuencia cardíaca fetal es el signo más probable (Kieser, 2002). Dicho esto, Cahill y colaboradores (2010a) documentaron que los episodios más frecuentes de dosificación epidural se asociaron con el aumento de las tasas de rotura uterina. Las fracciones del VBAC son similares y en algunos casos más altas, entre las mujeres con analgesia epidural en el trabajo de parto en comparación con aquellas que usan otras formas de analgesia (Aviram, 2017; Shmudi, 2017). Quizás relacionados, casi una cuarta parte de las entregas del VBAC se completaron con fórceps o vacío (Inbar, 2017). La American Academy of Pediatrics y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) han llegado a la conclusión de que la analgesia epidural se puede usar de manera segura durante el TOLAC.

■ Exploración de la cicatriz uterina

Tras el VBAC algunos médicos documentan de forma rutinaria la integridad de una cica-

triz anterior, colocando una mano a través del cuello uterino dilatado y a lo largo de la superficie interna del segmento uterino inferior. Pero la exploración uterina de rutina es considerada por otros como innecesaria. En un estudio longitudinal de 3 469 mujeres que tuvieron un VBAC, siete dehiscencias uterinas y una rotura uterina produjeron una fracción global de eventos del 0.23% (Silberstein, 1998). Llegaron a la conclusión de que la evaluación transcervical sólo debe realizarse en los pacientes sintomáticos.

Actualmente los beneficios de la evaluación rutinaria de cicatrices en mujeres asintomáticas no están claros, sin embargo, la corrección quirúrgica de una dehiscencia es necesaria si se encuentra un sangrado significativo. La práctica de los autores es examinar de manera rutinaria estos sitios previos de histerotomía. Cualquier decisión para la laparotomía y reparación tiene en cuenta la extensión del desgarro, si se ha entrado en la cavidad peritoneal y la presencia de sangrado activo.

ROTURA DE CICATRIZ UTERINA

■ Diagnóstico

El progreso del trabajo de parto en mujeres que intentan el TOLAC es similar al trabajo de parto normal y ningún patrón específico presagia la rotura uterina (Graseck, 2012; Harper, 2012b; Sondgeroth, 2017). Antes que se desarrolle un shock hipovolémico, los síntomas y los hallazgos físicos en mujeres con rotura uterina pueden parecer extraños, a menos que se tenga en cuenta esa posibilidad. Por ejemplo, el hemoperitoneo de una rotura del útero puede causar irritación diafragmática con dolor referido al tórax. Esto puede dirigir al médico a un diagnóstico de embolismo de líquido pulmonar o amniótico, en lugar de a una rotura uterina. Como se muestra en la **figura 31-5**, el signo más común de rotura uterina es un patrón de frecuencia cardíaca fetal no tranquilizador, con desaceleraciones variables que pueden evolucionar hacia desaceleraciones tardías y bradicardia. En 36 casos de tal rotura durante el TOLAC, hubo signos fetales de rotura uterina en 24, signos maternos en ocho y una combinación de maternos y fetales en tres (Holmgren, 2012). Pocas mujeres experimentan el cese de las contracciones después de la rotura uterina, y el uso de catéteres de presión intrauterina no ayuda de manera confiable en el diagnóstico (Rodríguez, 1989).

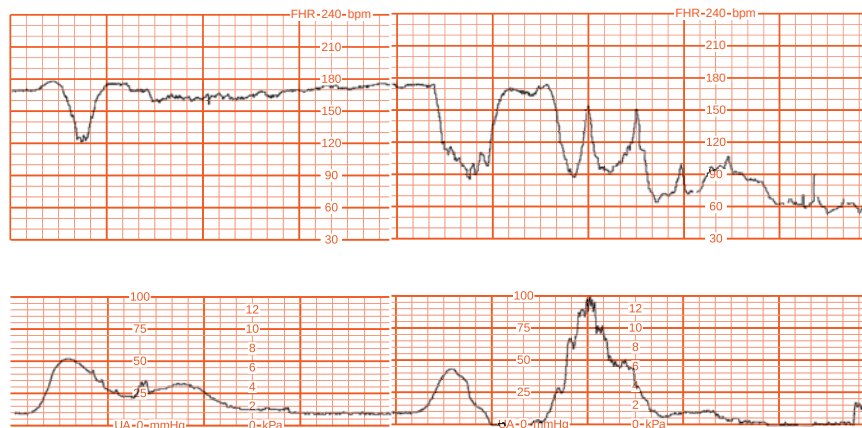


FIGURA 31-5 Trazado de la frecuencia cardíaca fetal en una mujer, cuyo útero se rompió durante el parto mientras pujaba. La rotura aparentemente estimuló un pujo de reflejo, después de lo cual el tono uterino disminuyó y la bradicardia fetal empeoró.

En algunas mujeres, la aparición clínica de la rotura uterina refleja la de desprendimiento de la placenta. En la mayoría, sin embargo, hay un dolor o sensibilidad notablemente poco apreciable. Además, debido a que la mayoría de las mujeres en trabajo de parto son tratadas por el malestar con narcóticos, o analgesia epidural, el dolor y la sensibilidad pueden no ser evidentes. La afeción generalmente se hace evidente debido a la angustia fetal y, en ocasiones, a causa de la hipovolemia materna por hemorragia oculta.

Si la parte de presentación fetal ya ha entrado en la pelvis con trabajo de parto, la pérdida de posición se puede detectar mediante un examen pélvico. Si el feto está desalojado parcial o totalmente del sitio de la rotura uterina, la palpación abdominal o el examen vaginal pueden ser útiles para identificar la parte presentada que se habrá alejado de la entrada de la pelvis. En algunas ocasiones se puede sentir un útero firme contraído al lado del feto. La ecografía puede ser útil.

■ Tiempo de decisión a parto

Con la rotura y la expulsión del feto en la cavidad peritoneal, las posibilidades de supervivencia fetal intacta son desalentadoras, y las tasas de mortalidad reportadas varían entre 50 y 75%. *La condición fetal depende del grado en que la implantación de la placenta permanece intacta, aunque esto puede cambiar en minutos.* Con la rotura, la única posibilidad de supervivencia para el feto es el parto inmediato —la mayoría de las veces por laparotomía— de lo contrario la hipoxia es inevitable. Si la rotura es seguida por una separación placentaria total, serán rescatados muy pocos fetos neurológicamente intactos. *Por tanto, incluso en las mejores circunstancias, algunos resultados fetales serán afectados.* Las experiencias de Utah son instructivas aquí (Holmgren, 2012). De las 35 pacientes en trabajo de parto con rotura uterina, el tiempo de decisión hasta el parto fue <18 minutos en 17, y ninguno de estos niños tuvo un resultado neurológico adverso. De los 18 nacidos >18 minutos desde el momento de la decisión, los tres bebés con trastornos neurológicos a largo plazo fueron entregados a los 31, 40 y 42 minutos. No hubo muertes, por lo que se desarrolló una grave morbilidad neurológica neonatal en 8% de este grupo de 35 mujeres con rotura uterina.

En un estudio donde se usó el Swedish Birth Registry, Kaczmarczyk y colaboradores (2007) encontraron que el riesgo de muerte neonatal después de la rotura uterina era de 5%. En el estudio Network citado con anterioridad, siete de las 114 roturas uterinas asociadas con el TOLAC (6%) se complicaron con el desarrollo de HIE neonatal (Spong, 2007).

Las muertes maternas por rotura uterina son infrecuentes. De los 2.5 millones de mujeres que dieron a luz en Canadá entre 1991 y 2001, hubo 1 898 casos de rotura uterina y cuatro de ellos, 0.2%, provocaron la muerte materna (Wen, 2005). Sin embargo, en otras regiones del mundo los cocientes de mortalidad materna son mucho más altos. En la India rural la fracción de mortalidad materna asociada con la rotura uterina fue de 30% (Chatterjee, 2007).

■ Administración

En la rotura completa durante el TOLAC puede ser necesaria una histerectomía. No obstante, en casos selectos se puede realizar la reparación de la sutura con preservación uterina. Sheth (1968) describió los resultados de una serie de 66 mujeres en las que se eligió la reparación de una rotura uterina en lugar de la histerectomía. Trece de las 41 madres que no recibieron esterilización tubárica tuvieron un total de 21 embarazos posteriores. La rotura uterina se repitió en cuatro de ellos, aproximadamente 20%. Usta y asociados (2007) reportaron resultados similares. Sin embargo, en otro estudio las mujeres con dehiscencia uterina no mostraron

mayor probabilidad de tener una rotura uterina posterior (Baron, 2014).

PARTOS DE MÚLTIPLE REPETICIÓN POR CESÁREA

A causa de las preocupaciones mencionadas anteriormente con el TOLAC, la mayoría de las mujeres en Estados Unidos se somete al ERCD. Esta elección tiene varias complicaciones maternas importantes, y las estadísticas de éstas aumentan en las mujeres que tienen operaciones repetidas múltiples. En el cuadro 31-2 se muestran las incidencias de algunas complicaciones comunes, en mujeres con un parto por cesárea transversal anterior sometidas a un ERCD. Cabe destacar que la mitad de las histerectomías por cesárea realizadas en el Parkland Hospital son mujeres con uno o más partos previos por cesárea (Hernández, 2013).

La Red abordó los problemas del aumento de la morbilidad en una cohorte de 30 132 mujeres que tuvieron de uno a seis partos por cesárea (Silver, 2006). Las tasas de algunas de las complicaciones más frecuentes o graves se muestran en la **figura 31-6**. Además, las tasas de lesión intestinal o vesical, el ingreso en una unidad de cuidados intensivos o la necesidad de terapia de ventilación, y la mortalidad materna, así como la duración de la operación y la hospitalización, mostraron tendencias significativamente crecientes. Otros resultados han sido reportados por otros (Nisenblat, 2006; Usta, 2005). Más difíciles de cuantificar son los riesgos de obstrucción intestinal y dolor pélvico por enfermedad adhesiva peritoneal, ambos aumentando con cada parto por cesárea sucesiva (Andolf, 2010; Mankuta, 2013).

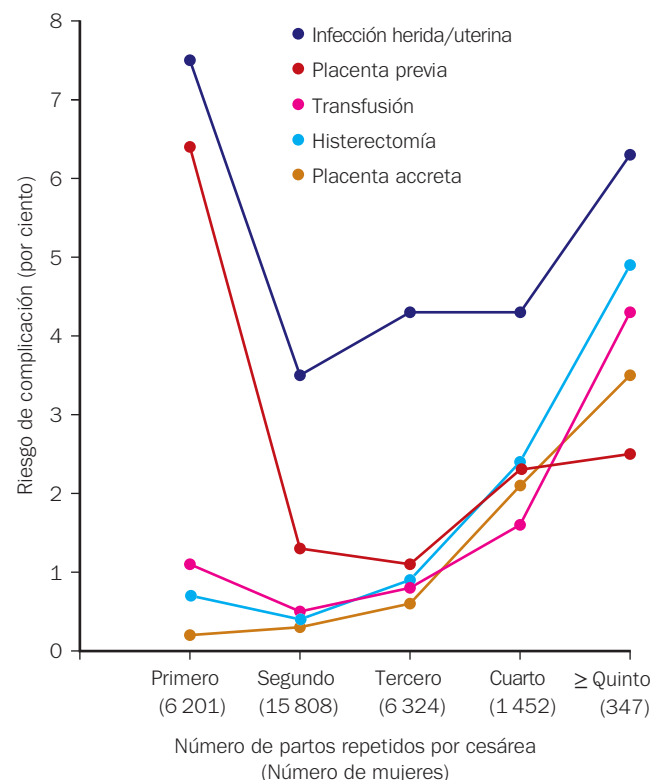


FIGURA 31-6 Red de Unidades de Medicina Materno-Fetal: fracciones de algunas complicaciones con un número creciente de partos por cesárea repetidos. (Datos de Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 2006;207:1226.)

CUADRO 31-4 Algunas recomendaciones de las sociedades profesionales relacionadas con un ensayo de parto vaginal para intentar el VBAC

	Asesoramiento	Instalaciones	Otros
Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a)	Ofrecer a la mayoría de las mujeres con una incisión previa baja transversal; considerar para dos incisiones previas bajas transversales	Más seguro con capacidad para un parto inmediato por cesárea; se debe permitir a las pacientes aceptar el mayor riesgo cuando no está disponible	No excluir gemelos, macrosomía, incisión previa baja vertical o de tipo desconocido
Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá (2005)	Ofrecer a las mujeres con un parto previo por cesárea con incisión baja transversa; con más de un CD previo entonces VBAC probablemente exitoso pero mayores riesgos	Debe dar a luz en el hospital en el que la cesárea oportuna está disponible; marco aproximado de tiempo de 30 minutos	Oxitocina o catéter de Foley seguros, pero no se deben usar prostaglandinas; macrosomía, diabetes, embarazo postérmino y gemelos no son contraindicaciones
El Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos (2007)	Discutir la opción del VBAC en mujeres con parto previo de cesárea de bajo segmento; decisión entre el obstetra y la paciente	Salón de partos adecuado, con atención continua y monitoreo; capacidad inmediata de parto por cesárea	Precaución con gemelos y macrosomía

CD (*cesarean delivery*): parto por cesárea; VBAC (*vaginal birth after cesarean*): parto vaginal después de una cesárea.

Cook y colegas (2013), del Sistema de Vigilancia de Obstetricia del Reino Unido (UKOSS, *United Kingdom Obstetric Surveillance System*), describieron secuelas adversas de mujeres con cinco o más partos por cesárea. Estas mujeres tenían fracciones significativamente más altas de morbilidad. Es decir; la tasa de hemorragia mayor aumentó 18 veces, el daño visceral 17 veces, las admisiones de cuidados intensivos 15 veces, y el parto <37 semanas, seis veces. Gran parte de esta morbilidad estaba en el 18% que tenía una placenta previa o un síndrome de acumulación (capítulo 41, p. 773).

NACIMIENTO VAGINAL TRAS UNA CESÁREA, 2017

Desafortunadamente para el personal médico y sus pacientes, no hay grandes ensayos aleatorizados que hayan comparado los resultados de las mujeres con intención de obtener un TOLAC o una ERCD. La mayoría de los estudios hasta la fecha ha comparado las vías reales del parto en lugar de la vía prevista del parto. Por tanto, se está de acuerdo con Scott (2011) con respecto a un enfoque de "sentido común". Se alienta a la mujer y a su pareja si lo desea a participar activamente con quien la atiende en el consentimiento informado. La asesoría debe incluir documentación de la incisión uterina previa y la discusión de riesgos, beneficios y porcentajes de éxito del TOLAC o el ERCD. Esto incluye la consideración de los riesgos que implican futuros embarazos. Lo ideal es que el asesoramiento comience de manera preconcepcional y continúe durante todo el embarazo, con opciones flexibles que se extienden hasta el parto. Para las mujeres que desean el TOLAC, a pesar de un factor que aumenta su riesgo específico, adiciones al formulario de consentimiento son recomendadas por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a). Bonanno y colegas (2011) han proporcionado tal ejemplo. En el **cuadro 31-4** se muestran breves sinopsis de las directivas de la sociedad profesional. Las directivas que tienden a ser más conservadoras se muestran en el **cuadro 31-5**.

CUADRO 31-5 Directrices conservadoras para enfocar un ensayo de trabajo de parto vaginal tras un parto por cesárea

Siga las directrices de práctica de la ACOG

Educación y asesoría

Preconcepcionalmente
 Proporcionar folleto para pacientes ACOG
 Temprano durante el cuidado prenatal
 Desarrollar un plan preliminar
 Revisar al menos cada trimestre
 Estar dispuesto a alterar la decisión
 Tener instalaciones disponibles

Evaluación de riesgos

Revisar nota(s) operativa(s) previa(s)
 Revisar las contraindicaciones relativas y absolutas
 Reconsiderar los riesgos a medida que avanza el embarazo
 Moverse con cuidado: >1 CD transversal previo, incisión desconocida, gemelos, macrosomía

Trabajo de parto y parto

Precauciones para la inducción: cérvix desfavorable, ubicación alta
 Considere AROM
 Evitar prostaglandinas
 Respecto a la oxitocina: saber cuándo abandonar
 Cuidarse del progreso anormal del trabajo de parto
 Respetar las anomalías del patrón EFM
 Saber cuándo abandonar un ensayo de trabajo vaginal

ACOG: Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos; AROM (*artificial rupture of membranes*): rotura artificial de membranas; CD: parto por cesárea; EFM (*electronic fetal monitoring*): monitorización fetal electrónica.

REFERENCIAS

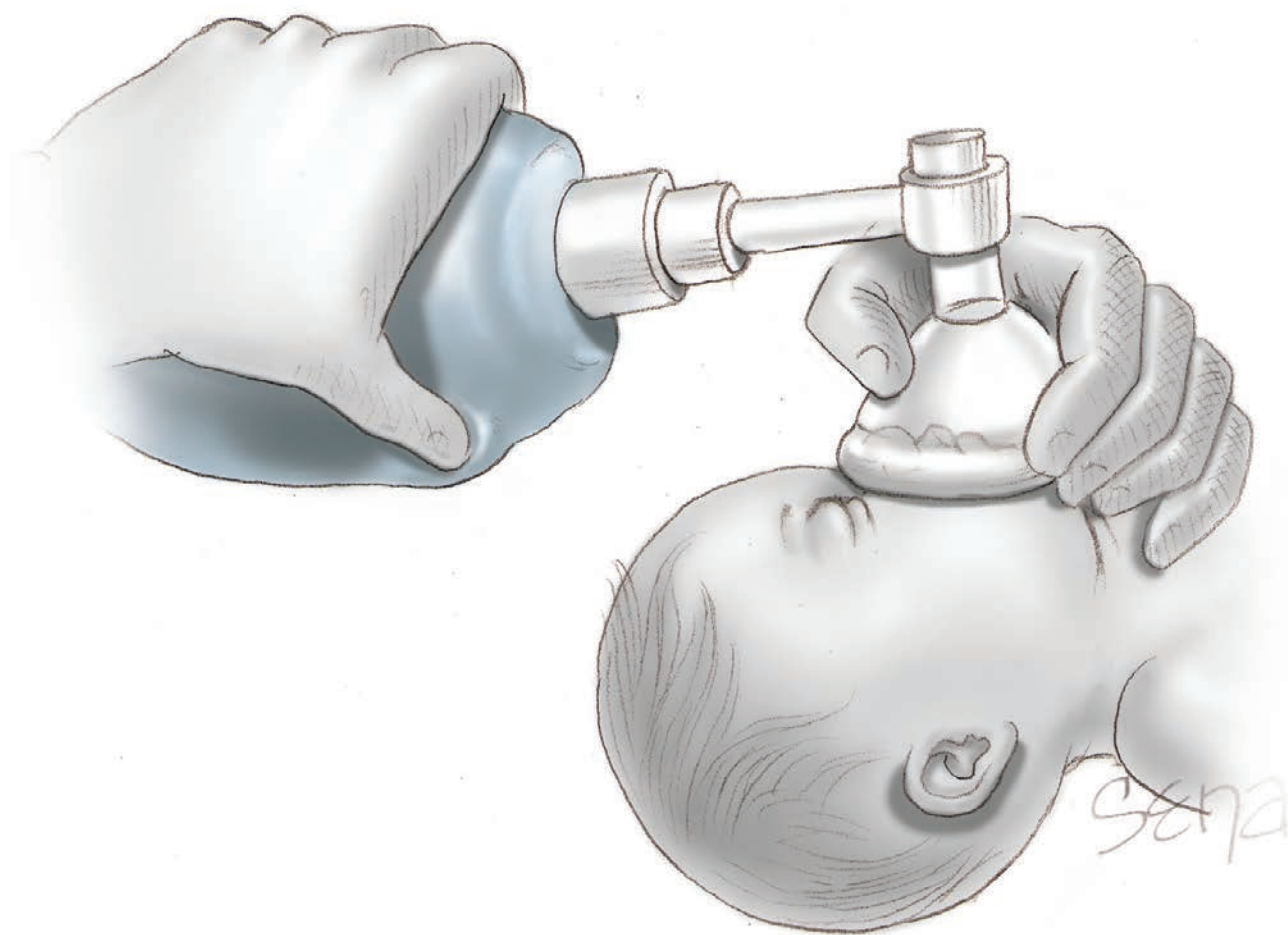
- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Perinatal Care*. 8a. ed. Elk Grove Village; 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for vaginal delivery after a previous cesarean birth. *Committee Opinion* 1988; núm. 64, October.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaginal delivery after previous cesarean birth. *Committee Opinion* núm. 143, October 1994.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaginal birth after previous cesarean delivery. *Practice Bulletin* núm. 2, October 1998.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaginal birth after previous cesarean delivery. *Practice Bulletin* núm. 5, July 1999.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. External cephalic version. *Practice Bulletin* núm. 161, February 2016.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaginal birth after cesarean delivery. *Practice Bulletin* núm. 184, November 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal Fetal Medicine. Nonmedically indicated early-term deliveries. *Committee Opinion* núm. 561, April 2013, Reaffirmed 2017b.
- Andolf E, Torsell M, Källén K, et al. Cesarean delivery and risk for postoperative adhesions and intestinal obstruction: a nested case-control study of the Swedish Medical Birth Registry. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:406.e1.
- Aviram A, Hadar E, Gabbay-Benziv R, et al. Successful tocol in a population with a high success rate—what are the differences? Abstract núm. 923. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S526.
- Babbar S, Chauhan S, Hammam I, et al. Failed trial of labor after cesarean delivery: indications for failure and peripartum complications. Abstract No. 818. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208 (1 Suppl):S342.
- Barger MK, Dunn JT, Bearman S, et al. A survey of access to trial of labor in California hospitals in 2012. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:83.
- Baron J, Weintraub AY, Eshkoli T, et al. The consequences of previous uterine scar dehiscence and cesarean delivery on subsequent births. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;126(2):120.
- Baron J, Weintraub A, Sergienko R, et al. Is vaginal delivery of a macrosomic infant after cesarean section really so dangerous? Abstract núm. 799. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1 Suppl):S335.
- Ben-Aroya Z, Hallak M, Segal D, et al. Ripening of the uterine cervix in a post-cesarean parturient: prostaglandin E2 versus Foley catheter. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12(1):42.
- Bennich G, Rudnicki M, Wilken-Jensen C, et al. Impact of adding a second layer to a single unlocked closure of a cesarean uterine incision: randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47(4):417.
- Bonanno C, Clausing M, Berkowitz R, et al. VBAC: a medicolegal perspective. *Clin Perinatol* 2011;38:217.
- Bujold E, Blackwell SC, Gauthier RJ, et al. Cervical ripening with transcervical Foley catheter and the risk of uterine rupture. *Obstet Gynecol* 2004; 103(1):18.
- Bujold E, Gauthier RJ. Should we allow a trial of labor after a previous cesarean for dystocia in the second stage of labor? *Obstet Gynecol* 2001; 98:652.
- Burgos J, Cobos P, Rodríguez L, et al. Is external cephalic version at term contraindicated in previous cesarean section? A prospective comparative cohort study. *BJOG* 2014;121:230.
- Cahill A, Stamilio DM, Paré E, et al. Vaginal birth after cesarean (VBAC) attempt in twin pregnancies: is it safe? *Am J Obstet Gynecol* 2005;193: 1050.
- Cahill AG, Odibo AO, Allsworth JE, et al. Frequent epidural dosing as a marker for impending uterine rupture in patients who attempt vaginal birth after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:355.e1.
- Cahill AG, Stamilio DM, Odibo A, et al. Is vaginal birth after cesarean (VBAC) or elective repeat cesarean safer in women with a prior vaginal delivery? *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1143.
- Cahill AG, Tuuli M, Odibo AO, et al. Vaginal birth after cesarean for women with three or more prior cesareans: assessing safety and success. *BJOG* 2010;117:422.
- Cahill AG, Waterman BM, Stamilio DM, et al. Higher maximum doses of oxytocin are associated with an unacceptably high risk for uterine rupture in patients attempting vaginal birth after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:32.e1.
- Chatterjee SR, Bhaduri S. Clinical analysis of 40 cases of uterine rupture at Durgapur Subdivisional Hospital: an observational study. *J Indian Med Assoc* 2007;105:510.
- Chauhan SP, Magann EF, Wiggs CD, et al. Pregnancy after classic cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2002;100:946.
- Cheng Y, Snowden J, Cottrell E, et al. Trends in proportions of hospitals with VBAC: impact of ACOG guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: S241.
- Chiossi G, Lai Y, Landon MB, et al. Timing of delivery and adverse outcomes in term singleton repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 561.
- Clark SL, Miller DD, Belfort MA, et al. Neonatal and maternal outcomes associated with elective term delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200 (2): 156. e1.
- Coleman VH, Erickson K, Schulkin J, et al. Vaginal birth after cesarean delivery. *J Reprod Med* 2005;50:261.
- Cook J, Javis S, Knight M, et al. Multiple repeat caesarean section in the UK: incidence and consequences to mother and child. A national, prospective, cohort study. *BJOG* 2013;120(1):85.
- Cragin E. Conservatism in obstetrics. *N Y Med J* 1916;104:1.
- Dicle O, Kückler C, Pirnar T, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of incision healing after cesarean sections. *Eur Radiol* 1997;7:31.
- Durnwald CP, Rouse DJ, Leveno KJ, et al. The Maternal-Fetal Medicine Units Cesarean Registry: safety and efficacy of a trial of labor in preterm pregnancy after a prior cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195: 1119.
- Eastman NJ. *Williams Obstetrics*. 10a. ed. Appleton-Century-Crofts: New York; 1950.
- Erez O, Dulder D, Novack L, et al. Trial of labor and vaginal birth after cesarean section in patients with uterine müllerian anomalies: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:537.e1.
- Ford AA, Bateman BT, Simpson LL, et al. Vaginal birth after cesarean delivery in twin gestations: a large, nationwide sample of deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195: 1138.
- Fox NS, Gerber RS, Mourad M, et al. Pregnancy outcomes in patients with prior uterine rupture or dehiscence. *Obstet Gynecol* 2014;123(4): 785.
- Goetzl L, Shipp TD, Cohen A, et al. Oxytocin dose and the risk of uterine rupture in trial of labor after cesarean. *Obstet Gynecol* 2001;97:381.
- Graseck AS, Odibo AO, Tuuli M, et al. Normal first stage of labor in women undergoing trial of labor after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2012;119(4):732.
- Gregory KD, Korst LM, Fridman M, et al. Vaginal birth after cesarean: clinical risk factors associated with adverse outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:452. e1.
- Grinstead J, Grobman WA. Induction of labor after one prior cesarean: predictors of vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2004;103:534.
- Grobman WA, Gilbert S, Landon MB, et al. Outcomes of induction of labor after one prior cesarean. *Obstet Gynecol* 2007;109:262.
- Grobman WA, Lai Y, Landon MB, et al. Can a prediction model for vaginal birth after cesarean also predict the probability of morbidity related to a trial of labor? *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(1):56.e1.
- Grobman WA, Lai Y, Landon MB, et al. Development of a nomogram for prediction of vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2007;109:806.
- Grobman WA, Lai Y, Landon MB, et al. Prediction of uterine rupture associated with attempted vaginal birth after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:30.e1.
- Guise JM, Denman MA, Emeis C, et al. Vaginal birth after cesarean: new insights on maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2010;115: 1267.
- Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ, et al. Births: final data for 2014. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64(12):1.
- Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ, et al. Births: preliminary data for 2015. *Natl Vital Stat Rep* 2016;65(3):1.
- Harper LM, Cahill AG, Boslaugh S, et al. Association of induction of labor and uterine rupture in women attempting vaginal birth after cesarean: a survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:51.e1.
- Harper LM, Cahill AG, Roehl KA, et al. The pattern of labor preceding uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(3):210.e1.
- Harper LM, Cahill AG, Stamilio DM, et al. Effect of gestational age at the prior cesarean delivery on maternal morbidity in subsequent VBAC attempt. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(3):276.e1.
- Hendler I, Bujold E. Effect of prior vaginal delivery or prior vaginal birth after cesarean delivery on obstetric outcomes in women undergoing trial of labor. *Obstet Gynecol* 2004;104(2):273.
- Hernandez JS, Wendel GD, Shefeld JS, et al. Trends in emergency peripartum hysterectomy at a single institution: 1988–2009. *Am J Perinatol* 2013;30:365.

- Hibbard JU, Gilbert S, Landon MB, *et al.* Trial of labor or repeat cesarean delivery in women with morbid obesity and previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006;108:125.
- Hochler H, Yaffe H, Schwed P, *et al.* Safety of a trial of labor after cesarean delivery in grandmultiparous women. *Obstet Gynecol* 2014;123:304.
- Hoffman MK, Sciscione A, Srinivasana M, *et al.* Uterine rupture in patients with a prior cesarean delivery: the impact of cervical ripening. *Am J Perinatol* 2004;21(4):217.
- Holmgren C, Scott JR, Porter TF, *et al.* Uterine rupture with attempted vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2012;119:725.
- Inbar R, Mazaaki S, Kalter A, *et al.* Trial of labour after caesarean (TOLAC) is associated with increased risk for instrumental delivery. *J Obstet Gynaecol* 2017;37(1):44.
- Jastrow N, Chaillet N, Roberge S, *et al.* Sonographic lower uterine segment thickness and risk of uterine scar defect: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2010a;32(4):321.
- Jastrow N, Demers S, Chaillet N, *et al.* Lower uterine segment thickness to prevent uterine rupture and adverse perinatal outcomes: a multicenter prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(5):604.e1.
- Jastrow N, Demers S, Gauthier RJ, *et al.* Adverse obstetric outcomes in women with previous cesarean for dystocia in second stage labor. *Am J Perinatol* 2013;30:173.
- Jastrow N, Roberge S, Gauthier RJ, *et al.* Effect of birth weight on adverse obstetric outcomes in vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2010;115(2):338.
- Jozwiak M, Van De Lest H, Burger NB, *et al.* Cervical ripening with Foley catheter for induction of labor after cesarean section: a cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:296.
- Juhász G, Gyamf C, Gyamf P, *et al.* Effect of body mass index and excessive weight gain on success of vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2005;106:741.
- Kaczmarczyk M, Sparén P, Terry P, *et al.* Risk factors for uterine rupture and neonatal consequences of uterine rupture: a population-based study of successive pregnancies in Sweden. *BJOG* 2007;114:1208.
- Kayani SI, Alfrevic Z. Uterine rupture after induction of labour in women with previous caesarean section. *BJOG* 2005;112:451.
- Kieser KE, Baskett TF. A 10-year population-based study of uterine rupture. *Obstet Gynecol* 2002;100:749.
- Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, *et al.* Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2004;351:2581.
- Landon MB, Leindecker S, Spong CY, *et al.* The MFMU Cesarean Registry: factors affecting the success of trial of labor after previous cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1016.
- Landon MB, Spong CY, Tom E, *et al.* Risk of uterine rupture with a trial of labor in women with multiple and single prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006;108:12.
- Lannon SM, Guthrie KA, Vanderhoeven JP, *et al.* Uterine rupture risk after periviable cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2015;125:1095.
- Lavin JP, DiPasquale L, Crane S, *et al.* A state-wide assessment of the obstetric, anesthesia, and operative team personnel who are available to manage the labors and deliveries and to treat the complications of women who attempt vaginal birth after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:611.
- Leeman LM, Beagle M, Espey E, *et al.* Diminishing availability of trial of labor after cesarean delivery in New Mexico hospitals. *Obstet Gynecol* 2013;122:242.
- Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, *et al.* Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2001;345:3.
- Macones GA, Cahill A, Pare E, *et al.* Obstetric outcomes in women with two prior cesarean deliveries: is vaginal birth after cesarean delivery a viable option? *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1223.
- Macones GA, Cahill AG, Stamilio DM, *et al.* Can uterine rupture in patients attempting vaginal birth after cesarean delivery be predicted? *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1148.
- Macones GA, Peipert J, Nelson DB, *et al.* Maternal complications with vaginal birth after cesarean delivery: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1656.
- Mankuta D, Mansour M, Alon SA, *et al.* Maternal and fetal morbidity due to abdominal adhesions after repeated cesarean section. Abstract No. 792, *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1 Suppl):S332.
- Marshall NE, Fu R, Guise JM, *et al.* Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:262.e1.
- Martin JN, Perry KG, Roberts WE, *et al.* The care for trial of labor in the patients with a prior low-segment vertical cesarean incision. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:144.
- McMahon MJ, Luther ER, Bowes WA Jr, *et al.* Comparison of a trial of labor with an elective second cesarean section. *N Engl J Med* 1996;335:689.
- Mercer BM, Gilbert S, Landon MB, *et al.* Labor outcomes with increasing number of prior vaginal births after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2008;111:285.
- Metz TD, Stoddard GJ, Henry E, *et al.* Simple, validated vaginal birth after cesarean delivery prediction model for use at the time of admission. *Obstet Gynecol* 2013;122:571.
- Miller DA, Diaz FG, Paul RH, *et al.* Vaginal birth after cesarean: a 10-year experience. *Obstet Gynecol* 1994;84(2):255.
- Mozurkewich EL, Hutton EK. Elective repeat cesarean delivery versus trial of labor: a meta-analysis of the literature from 1989 to 1999. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(5):1187.
- Naji O, Daemen A, Smith A, *et al.* Changes in cesarean section scar dimensions during pregnancy: a prospective longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013a;41(5):556.
- Naji O, Wynants L, Smith A, *et al.* Predicting successful vaginal birth after cesarean section using a model based on cesarean scar features examined using transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013b;41(6):672.
- National Institutes of Health. Consensus Development Conference of Cesarean Childbirth, September 1980. *NIH Pub No. 82-2067*. Bethesda: NIH; 1981.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel. National Institutes of Health Consensus Development conference statement: Vaginal birth after cesarean: new insights. March 8-10, 2010. *Obstet Gynecol* 2010;115:1279.
- Nisenblat V, Barak S, Griness OB, *et al.* Maternal complications associated with multiple cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 2006;108:21.
- Osmundson SS, Garabedian MJ, Lyell DJ, *et al.* Risk factors for classical hysterectomy by gestational age. *Obstet Gynecol* 2013;122:845.
- Osser OV, Valentin L. Clinical importance of appearance of cesarean hysterectomy scar at transvaginal ultrasonography in nonpregnant women. *Obstet Gynecol* 2011;117:525.
- Pauerstein CJ. Once a section, always a trial of labor? *Obstet Gynecol* 1966;28:273.
- Pauerstein CJ, Karp L, Muher S, *et al.* Trial of labor after low segment cesarean section. *S Med J* 1969;62:925.
- Peaceman AM, Gersnoviez R, Landon MB, *et al.* The MFMU cesarean registry: impact of fetal size on trial of labor success for patients with previous cesarean for dystocia. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1127.
- Quiñones JN, Stamilio DM, Paré E, *et al.* The effect of prematurity on vaginal birth after cesarean delivery: success and maternal morbidity. *Obstet Gynecol* 2005;105:519.
- Ramirez MM, Gilbert S, Landon MB, *et al.* Mode of delivery in women with antepartum fetal death and prior cesarean delivery. *Am J Perinatol* 2010;27:825.
- Ravasia DJ, Brain PH, Pollard JK, *et al.* Incidence of uterine rupture among women with müllerian duct anomalies who attempt vaginal birth after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:877.
- Ravasia DJ, Wood SL, Pollard JK, *et al.* Uterine rupture during induced trial of labor among women with previous cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1176.
- Reyes-Ceja L, Cabrera R, Insfran E, *et al.* Pregnancy following previous uterine rupture: study of 19 patients. *Obstet Gynecol* 1969;34:387.
- Ritchie EH. Pregnancy after rupture of the pregnant uterus: a report of 36 pregnancies and a study of cases reported since 1932. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971;78:642.
- Roberge S, Demers S, Bergella V, *et al.* Impact of single- vs double-layer closure on adverse outcomes and uterine scar defect: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:453.
- Rodriguez MH, Masaki DI, Phelan JP, *et al.* Uterine rupture: are intrauterine pressure catheters useful in the diagnosis? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:666.
- Rosenstein MG, Kuppermann M, Gregorich SE, *et al.* Association between vaginal birth after cesarean delivery and primary cesarean delivery rates. *Obstet Gynecol* 2013;122:1010.
- Rossi AC, D'Addario V. Maternal morbidity following a trial of labor after cesarean section vs elective repeat cesarean delivery: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(3):224.
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Birth after previous caesarean birth. *Green-top Guideline núm. 45*, 2007;February.

- Sachs BP, Koblin C, Castro MA, *et al.* The risk of lowering the cesarean-delivery rate. *N Engl J Med* 1999;340:5.
- Sciscione AC, Landon MB, Leveno KJ, *et al.* Previous preterm cesarean delivery and risk of subsequent uterine rupture. *Obstet Gynecol* 2008; 111:648.
- Scott JR. Vaginal birth after cesarean delivery: a common-sense approach. *Obstet Gynecol* 2011;118:342.
- Sheth SS. Results of treatment of rupture of the uterus by suturing. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968;75:55.
- Shields M, Zwerling B, Cheng YW, *et al.* Outcomes of hospital versus out-of-hospital birth in vaginal birth after cesarean. Abstract No. 827. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S474.
- Shipp TD, Zelop CM, Repke JT, *et al.* Interdelivery interval and risk of symptomatic uterine rupture. *Obstet Gynecol* 2001;97:175.
- Shipp TD, Zelop CM, Repke JT, *et al.* Intrapartum uterine rupture and dehiscence in patients with prior lower uterine segment vertical and transverse incisions. *Obstet Gynecol* 1999;94:735.
- Shmueli A, Salman L, Nassie DI, *et al.* The intriguing association between epidural anesthesia and mode of delivery among women in trial of labor after cesarean delivery. Abstract núm. 949. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:S536.
- Silberstein T, Wiznitzer A, Katz M, *et al.* Routine revision of uterine scar after cesarean section: has it ever been necessary? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;78:29.
- Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, *et al.* Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 2006;207:1226.
- Smith GC, Pell JP, Cameron AD, *et al.* Risk of perinatal death associated with labor after previous cesarean delivery in uncomplicated term pregnancies. *JAMA* 2002;287:2684.
- Society for Maternal-Fetal Medicine. Counseling and management of women with prior classical cesarean delivery. *Contemp OB/GYN* 2012; 57(6):26.
- Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines. Guidelines for vaginal birth after previous cesarean birth. Number 155 (replaces guideline Number 147), February 2005. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89(3):319.
- Sondgeroth KE, Stout MJ, Tuuli MG, *et al.* Does uterine resting tone have any clinical value in trial of labor (TOLAC)? Abstract núm. 829. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S475.
- Spong CY, Landon MB, Gilbert S, *et al.* Risk of uterine rupture and adverse perinatal outcome at term after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2007;110:801.
- Srinivas SK, Stamilio DM, Stevens EJ, *et al.* Predicting failure of a vaginal birth attempt after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2007;109:800.
- Stamilio DM, DeFranco E, Paré E, *et al.* Short interpregnancy interval. Risk of uterine rupture and complications of vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2007;110, 1075.
- Stanhope T, El-Nasher S, Garrett A, *et al.* Prediction of uterine rupture or dehiscence during trial of labor after cesarean delivery: a cohort study. Abstract No. 821, *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1 Suppl):S343.
- Tahseen S, Griffiths M. Vaginal birth after two caesarean sections (VBAC-2) – a systematic review with meta-analysis of success rate and adverse outcomes of VBAC-2 versus VBAC-1 and repeat (third) caesarean sections. *BJOG* 2010;117:5.
- Tita AT, Landon MB, Spong CY, *et al.* Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* 2009;360(2): 111.
- Traynor AJ, Aragon M, Ghosh D, *et al.* Obstetric Anesthesia Workforce Survey: a 30-year update. *Anesth Analg* ;1939, 2016:122(6).
- Uddin SFG, Simon AE. Rates and success rates of trial of labor after cesarean delivery in the United States, 1990-2009. *Matern Child Health J* 2013; 17:1309.
- Usta IM, Hamdi MA, Abu Musa AA, *et al.* Pregnancy outcome in patients with previous uterine rupture. *Acta Obstet Gynecol* 2007;86:172.
- Usta IM, Hobeika EM, Abu-Musa AA, *et al.* Placenta previa-accreta: risk factors and complications. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1045.
- Varner MW, Tom E, Spong CY, *et al.* Trial of labor after one previous cesarean delivery for multifetal gestation. *Obstet Gynecol* 2007;110:814.
- Weill Y, Pollack RN. The efficacy and safety of external cephalic version after a previous cesarean delivery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017; 57(3):323.
- Wen SW, Huang L, Liston R, *et al.* Severe maternal morbidity in Canada, 1991-2001. *CMAJ* 2005;173:759.
- Wing DA, Lovett K, Paul RH, *et al.* Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1998;91:828.
- Wing DA, Paul RH. Vaginal birth after cesarean section: selection and management. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:836.
- Zelop CM, Shipp TD, Repke JT, *et al.* Outcomes of trial of labor following previous cesarean delivery among women with fetuses weighing >4000 g. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:903.
- Zelop CM, Shipp TD, Repke JT, *et al.* Uterine rupture during induced or augmented labor in gravid women with one prior cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:882.

SECCIÓN 9

EL RECIÉN NACIDO



CAPÍTULO 32

El recién nacido

TRANSICIÓN A LA VENTILACIÓN AÉREA 606

CUIDADOS DEL RECIÉN NACIDO EN LA SALA DE PARTOS 607

EVALUACIÓN DE LA CONDICIÓN DEL RECIÉN NACIDO 610

CUIDADO PREVENTIVO 613

CUIDADOS DE RUTINA EN EL RECIÉN NACIDO 614

Normalmente el niño recién nacido comienza a llorar casi de forma inmediata después de su salida de la vulva. Este acto indica el establecimiento de la respiración, la cual se acompaña de modificaciones importantes en el sistema circulatorio.

—J. Whitridge Williams (1903)

En la mayoría de los casos, en el momento del parto el recién nacido está sano y vigoroso, pero a veces puede ser necesario un cuidado especial. Por este motivo, la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b) recomiendan que cada nacimiento debe ser atendido al menos por una persona calificada. Esta persona debe ser experta en los pasos iniciales del cuidado del recién nacido y la ventilación con presión positiva, y su única responsabilidad será el manejo del recién nacido. Por lo general, este es un pediatra, una enfermera practicante, un anestesiólogo, una enfermera anestesta o una enfermera especialmente calificada. Sin embargo, en su ausencia, la responsabilidad de la reanimación neonatal recae en el asistente obstétrico. Por tanto, los obstetras deben estar bien versados en medidas para el cuidado inmediato del recién nacido.

El número y las calificaciones del personal que asiste el parto variarán según el riesgo previsto, la cantidad de bebés y el entorno hospitalario. Un equipo calificado con habilidades completas de reanimación debe estar presente para partos de alto riesgo e inmediatamente disponible para cada reanimación (Wyckoff, 2015). Este equipo no debe estar de guardia en casa o en un área remota

del hospital. Además, se recomienda la capacitación del equipo a través de la práctica simulada frecuente, para todos los que puedan ser convocados a asistir a los partos (Perlman, 2015).

TRANSICIÓN A LA VENTILACIÓN AÉREA

Inmediatamente después del nacimiento, el recién nacido debe convertir rápidamente el intercambio gaseoso placentario al pulmonar. La resistencia vascular pulmonar debe disminuir, la perfusión pulmonar aumentar con rapidez y las derivaciones vasculares fetales únicas comenzar a cerrarse para separar las circulaciones sistémica y pulmonar (Rudolph, 1979). Estas derivaciones incluyen el conducto arterioso persistente y el agujero oval permeable, descritos en el capítulo 7 (p. 129). La aireación pulmonar no sólo es crítica para el intercambio de gases pulmonares. Estudios recientes sugieren que ésta es responsable significativamente de iniciar cambios cardiovasculares al nacer (Hooper, 2016).

En el útero, los pulmones del feto están llenos de líquido amniótico, el cual debe eliminarse de forma inmediata para la respiración del aire. Esta eliminación se produce a través de diversos medios y las contribuciones de estos mecanismos pueden depender de la edad gestacional y el modo del parto. Primero, una gran liberación de adrenalina fetal tardía en el parto estimula las células epiteliales pulmonares para que cesen la secreción y, en cambio, empiecen a reabsorber el líquido pulmonar como resultado de la activación del canal del sodio (te Pas, 2008). Es poco probable que la contribución de este mecanismo sea importante, ya que el bloqueo de los receptores para la activación de los canales de sodio reduce o retrasa, pero no impide, la eliminación del líquido pulmonar al nacer (O’Broovich, 1990).

Como segundo método, las fuerzas mecánicas ayudan a la eliminación del líquido pulmonar durante el parto. Los primeros informes describieron la compresión del tórax y el abdomen fetal, a medida que pasaban por el canal del parto y conducían a la expulsión del líquido pulmonar (Karlberg, 1962; Saunders, 1978). Por este mecanismo, hasta una tercera parte del líquido pulmonar se expulsa en un chorro de líquido de la nariz y la boca, una vez que el tracto respiratorio se expone a la presión exterior más baja. Sin embargo, puede ser que las contracciones uterinas fueren un cambio en la postura fetal que conduce a la compresión del tórax y al

incremento de las presiones intratorácicas. Esto impulsa la expulsión del líquido pulmonar al inicio del parto, más que la teoría de la “compresión vaginal” (Lines, 1997; te Pas, 2008; Vyas, 1981).

En un tercer mecanismo, una cantidad significativa de líquido pulmonar se elimina después del nacimiento (Hooper, 2016). En estudios con animales, la mayor parte de la aireación pulmonar ocurre durante la inspiración, entre tres y cinco respiraciones después del nacimiento. Pero ningún líquido se elimina entre las respiraciones (Hooper, 2007). Específicamente, el gradiente de presión transpulmonar durante la inspiración promueve el movimiento de fluido hacia el tejido intersticial. A partir de aquí, se elimina de manera gradual, probablemente por la circulación pulmonar y las vías linfáticas. Es posible que la presión del tejido intersticial del pulmón aumente hasta un punto en que el líquido pueda volver a los espacios aéreos durante la espiración, a menos que la presión espiratoria positiva final se oponga al reingreso del líquido (Siew, 2009a, b). Esto puede ser un factor que contribuye al desarrollo de la *taquipnea transitoria del recién nacido*.

A medida que el líquido se reemplaza por aire, la compresión de la vascularización pulmonar se reduce de manera considerable y, a su vez, disminuye la resistencia al flujo sanguíneo. Con la caída de la presión arterial pulmonar, el conducto arterioso normalmente se cierra.

Se requieren altas presiones intratorácicas negativas para permitir la entrada inicial de aire en los alvéolos llenos de líquido. Normalmente, desde la primera respiración después del nacimiento, se acumula de forma progresiva más aire residual en el pulmón. Además, con cada respiración sucesiva, se requiere una presión de apertura pulmonar más baja. En el recién nacido normal y maduro, en aproximadamente la quinta respiración, los cambios de presión-volumen logrados con cada respiración son muy similares a los del adulto. Por tanto, el patrón de respiración cambia de características, desde inspiraciones episódicas poco profundas del feto a inhalaciones regulares y más profundas (capítulo 17, p. 333).

Como último mecanismo, el surfactante, el cual se sintetiza por los neumocitos tipo II, disminuye la tensión de la superficie alveolar, y ayuda a mantener la inflación pulmonar al impedir el colapso alveolar. El surfactante insuficiente que es común en los recién nacidos prematuros, conduce inmediatamente al síndrome de dificultad respiratoria (capítulo 34, p. 636).

En el útero, el retorno venoso umbilical es la principal fuente de precarga para el ventrículo izquierdo, particularmente porque el flujo sanguíneo pulmonar fetal es muy bajo debido a la alta resistencia vascular pulmonar, y no puede proporcionar un retorno venoso suficiente para mantener el gasto ventricular izquierdo (Hooper, 2015).

El pinzamiento del cordón umbilical reduce la precarga del ventrículo izquierdo y, por tanto, disminuye el gasto cardíaco. Hasta que los pulmones se airean y el flujo sanguíneo pulmonar aumenta, el gasto cardíaco reducido se manifestará como bradicardia. Si el pinzamiento del cordón se retrasa hasta después de que los pulmones se hayan aireado, la transición es más suave y el gasto cardíaco no cae (Bhatt, 2013). Esta compresión ha propiciado un interés en el pinzamiento del cordón (fisiológico) tardío, especialmente si se puede hacer después de una inflación exitosa del pulmón. Los ensayos aleatorizados están actualmente en curso.

CUIDADOS DEL RECIÉN NACIDO EN LA SALA DE PARTOS

El Comité Internacional de Enlace sobre Reanimación (ILCOR, *International Liaison Committee on Resuscitation*) actualizó su revisión científica para el cuidado y la reanimación en la sala de partos neonatales (Perlman, 2015). La revisión científica del ILCOR se

utiliza por la Academia Americana de Pediatría y la Asociación Americana del Corazón para desarrollar las directrices de reanimación neonatal para América del Norte (Wyckoff, 2015).

■ Cuidados inmediatos al recién nacido

Antes y durante el parto, se deben considerar cuidadosamente varias determinantes del bienestar neonatal. Estos contemplan: 1) estado de salud materna; 2) complicaciones prenatales, incluidas las sospechas de malformaciones fetales; 3) edad gestacional; 4) complicaciones del trabajo de parto; 5) duración del trabajo de parto y rotura de membranas; 6) tipo y duración de la anestesia; 7) dificultad del parto, y 8) medicamentos administrados durante el trabajo de parto y su dosificación, vías de administración y el tiempo.

Cuando los factores de riesgo están presentes, los proveedores de reanimación neonatal deben estar presentes para el parto. Este equipo prepara el equipamiento, garantiza la presencia del personal adecuado, delega funciones y responsabilidades, y considera planes de contingencia para estabilizar al recién nacido. Las cuatro preguntas que un proveedor de atención neonatal efectuará se refieren a la edad gestacional, el color del líquido amniótico, cantidad de fetos y los riesgos fetales adicionales. Varias condiciones están asociadas con un nacimiento no vigoroso. Estos pueden incluir inmadurez, hipoxemia o acidosis por cualquier causa, síndrome de sepsis, medicamentos recientes administrados a la madre y anomalías del desarrollo del sistema nervioso central. Las relacionadas con el tracto respiratorio son anomalías pulmonares, obstrucción de la vía aérea superior, neumotórax y aspiración de meconio.

■ Pinzamiento del cordón umbilical

Generalmente, los equipos de obstetricia y pediatría discuten los planes relacionados con el manejo del cordón umbilical. El pinzamiento tardío del cordón umbilical proporciona una transfusión de sangre placentaria al recién nacido. En los bebés a término, la demora del pinzamiento del cordón umbilical de 30 a 60 segundos, eleva los niveles de hemoglobina al nacer, mejora las reservas de hierro durante la infancia y el desarrollo neurológico hasta los 4 años de edad (Katheria, 2017). Como se discute en el capítulo 33 (p. 625), el único resultado negativo reportado de un pinzamiento tardío del cordón umbilical es la hiperbilirrubinemia, la cual conduce a una tasa más alta de fototerapia (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a). En los recién nacidos prematuros, el pinzamiento tardío del cordón reduce las tasas de transfusión de sangre, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante.

El pinzamiento tardío del cordón debe realizarse en recién nacidos prematuros y a término, quienes no requieren reanimación al nacer (American Academy of Pediatrics, 2017a; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a; Perlman, 2015). No debe haber demora, si un recién nacido requiere reanimación o si la circulación placentaria se interrumpe por un desprendimiento, avulsión del cordón umbilical o sangrado de la placenta previa o *vasa previa*.

■ Reanimación del recién nacido

Aproximadamente 10% de los recién nacidos requiere algún grado de reanimación activa para estimular la respiración y 1% necesita cuidados intensivos. Quizás no sea por casualidad, el riesgo de muerte para los neonatos nacidos en el hogar en comparación con los que nacen en los hospitales se incrementa dos a tres veces (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017d).

Cuando se les priva de un intercambio adecuado de gases, ya sea antes o después del nacimiento, los recién nacidos manifiestan una secuencia bien definida de acontecimientos que conducen a la apnea (figura 32-1). Con la falta de oxígeno y la elevación del

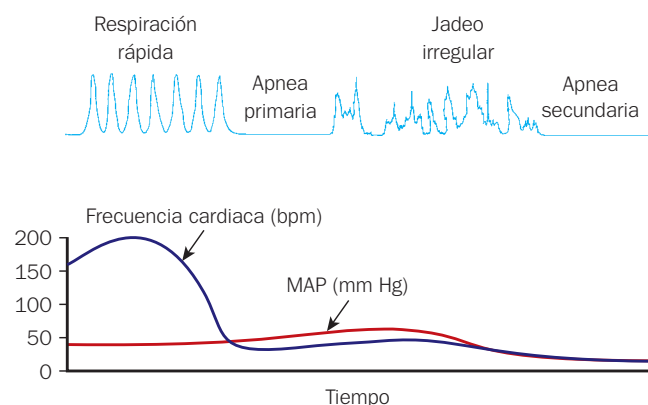


FIGURA 32-1 Cambios fisiológicos asociados con apnea primaria y secundaria en el recién nacido. bpm (*beats per minute*): latidos por minuto; HR (*heart rate*): frecuencia cardíaca; MAP (*mean arterial pressure*): presión arterial media. (Adaptado con permiso de Kattwinkel J. *Textbook of Neonatal Resuscitation*. 6a. ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics and American Heart Association; 2010.)

dióxido de carbono (CO_2 , *carbon dioxide*), hay un periodo transitorio de respiración rápida y si persiste, la respiración se detiene, lo que se denomina como *apnea primaria*. Esta etapa se acompaña de una caída en la frecuencia cardíaca y la pérdida del tono neuromuscular. La estimulación simple generalmente revertirá la apnea primaria. Sin embargo, si persisten la falta de oxígeno y la asfixia, el recién nacido desarrollará respiraciones profundas de jadeo, seguidas de *apnea secundaria*. Esta última etapa se asocia con una mayor declinación de la frecuencia cardíaca, caída de la presión arterial y pérdida del tono neuromuscular. Los recién nacidos con apnea secundaria no responderán a la estimulación, ni reanudarán espontáneamente los esfuerzos respiratorios. A menos que la ventilación sea asistida, le sigue la muerte.

Desde el punto de vista clínico las apneas primarias y secundarias no se distinguen y, por tanto, debe suponerse una apnea secundaria. Además, cuando la respuesta a la estimulación no es inmediata, debe iniciarse de manera rápida la reanimación con ventilación efectiva del recién nacido apneico.

Protocolo de reanimación

Evaluación inicial

Inmediatamente después del nacimiento, y por lo regular durante la demora del pinzamiento del cordón umbilical, se evalúan el tono, el esfuerzo respiratorio y la frecuencia cardíaca del recién nacido (figura 32-2). La mayoría de los recién nacidos a término son vigorosos entre 10 y 30 segundos después del nacimiento (Ersdal, 2012). Para estos, los pasos iniciales para calentar al recién nacido se pueden realizar en el pecho o el abdomen de la madre. El contacto directo piel a piel con la madre, el secar y cubrir al recién nacido con una manta tibia ayudarán a mantener la eutermia (36.5 a 37.5 °C). Un recién nacido que llora enérgicamente no requiere succión oral de rutina (Carrasco, 1997; Gungor, 2006). En cambio, la aspiración con bulbo para eliminar las secreciones se reserva mejor para aquellos que no pueden eliminarlas por sí mismos, debido a la apnea o las secreciones copiosas. Los pasos de cuidado de rutina adicionales incluyen el secado, la estimulación suave frotando la espalda del recién nacido y la observación continua durante el periodo de transición.

Si no es fuerte o si es prematuro, el neonato se lleva a un calentador radiante precalentado para los primeros pasos de cuida-

do del recién nacido. La manta de nacimiento húmeda inicial se retira para permitir el secado del recién nacido. El estrés por frío se asocia con múltiples morbilidades neonatales y la mortalidad. Los bebés prematuros son principalmente vulnerables, y los pasos especiales para mantener la eutermia incluyen proporcionar una sala de parto más cálida (>25 °C) que cubra la cabeza neonatal con un gorro de plástico o de lana, la aplicación de "ponchos" de plástico polietileno, o envolturas para reducir la evaporación de las pérdidas de calor, uso de colchones térmicos activados químicamente para reducir la pérdida de calor conductiva y administración de gases respiratorios humidificados y calientes durante la estabilización respiratoria (Perlman, 2015).

En el calentador radiante, los recién nacidos deben colocarse con una extensión leve del cuello, para abrir al máximo la vía aérea. Si el recién nacido está apneico o tiene secreciones copiosas que no puede eliminar, se puede usar una jeringa de bulbo o un catéter de succión para limpiar la boca y luego la nariz. La intubación de rutina y la aspiración de líquido amniótico teñido de meconio ya no se recomiendan para el recién nacido no vigoroso (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017b; Perlman, 2015). La intubación y la succión se reservan para sospecha de obstrucción de la vía aérea.

Después de completar los pasos de estabilización inicial, la apnea, las respiraciones jadeantes o la frecuencia cardíaca ≤ 100 latidos por minuto (bpm, *beats per minute*) deben inducir la administración inmediata de ventilación con presión positiva con aire ambiental (figura 32-3). Esto debe iniciarse a los 60 segundos de vida, si no mucho antes, una vez que se completan los pasos iniciales.

Máscara de ventilación

Se recomienda la ventilación asistida por máscara a una frecuencia de 40 a 60 respiraciones por minuto. La saturación de oxígeno se controla por la oximetría de pulso. El oxígeno suplementario puede administrarse en porcentajes graduados, y elevados para mantener los valores de saturación de oxígeno dentro de un rango normal por minuto de vida. La ventilación adecuada está mejor indicada por una frecuencia cardíaca mejorada. El monitoreo colorimétrico del dióxido de carbono al final de la espiración (ETCO_2 , *end-tidal carbon dioxide*) colocado entre el dispositivo de presión positiva y la mascarilla, sirve como un complemento útil para la detección del intercambio exitoso de gases durante la ventilación con mascarilla (Weiner, 2016).

Si la frecuencia cardíaca sigue siendo ≤ 100 bpm después de 5 a 10 respiraciones con presión positiva, el intento de ventilación es inadecuado y se deben tomar medidas correctivas. Estos pueden ser recordados por la mneumotecnica MR. SOPA (cuadro 32-1). Los dos problemas más comunes son la fuga por la máscara debido a un sellado ineficaz, y una incorrecta posición de la vía aérea (Schmolzer, 2011). Si con los pasos correctivos no mejora la frecuencia cardíaca, se requiere la intubación con un tubo endotraqueal o la colocación de una máscara laríngea en la vía aérea.

Vía aérea alternativa

Si la ventilación con mascarilla es ineficaz o prolongada, se coloca una vía aérea alternativa. Para la intubación traqueal se utiliza un laringoscopio con una cuchilla recta —tamaño 0 para un recién nacido prematuro y tamaño 1 para un recién nacido a término—. Puede ser útil la presión cricoidea suave. El aumento de la frecuencia cardíaca y la detección de ETCO_2 después de varias respiraciones son los métodos principales para confirmar la intubación de la tráquea, y no el esófago. También se puede buscar movimiento simétrico de la pared torácica, auscultar para sonidos de respiración iguales, especialmente en las axilas, y auscultar para la ausencia de sonidos respiratorios o gorgoteos sobre el estómago.

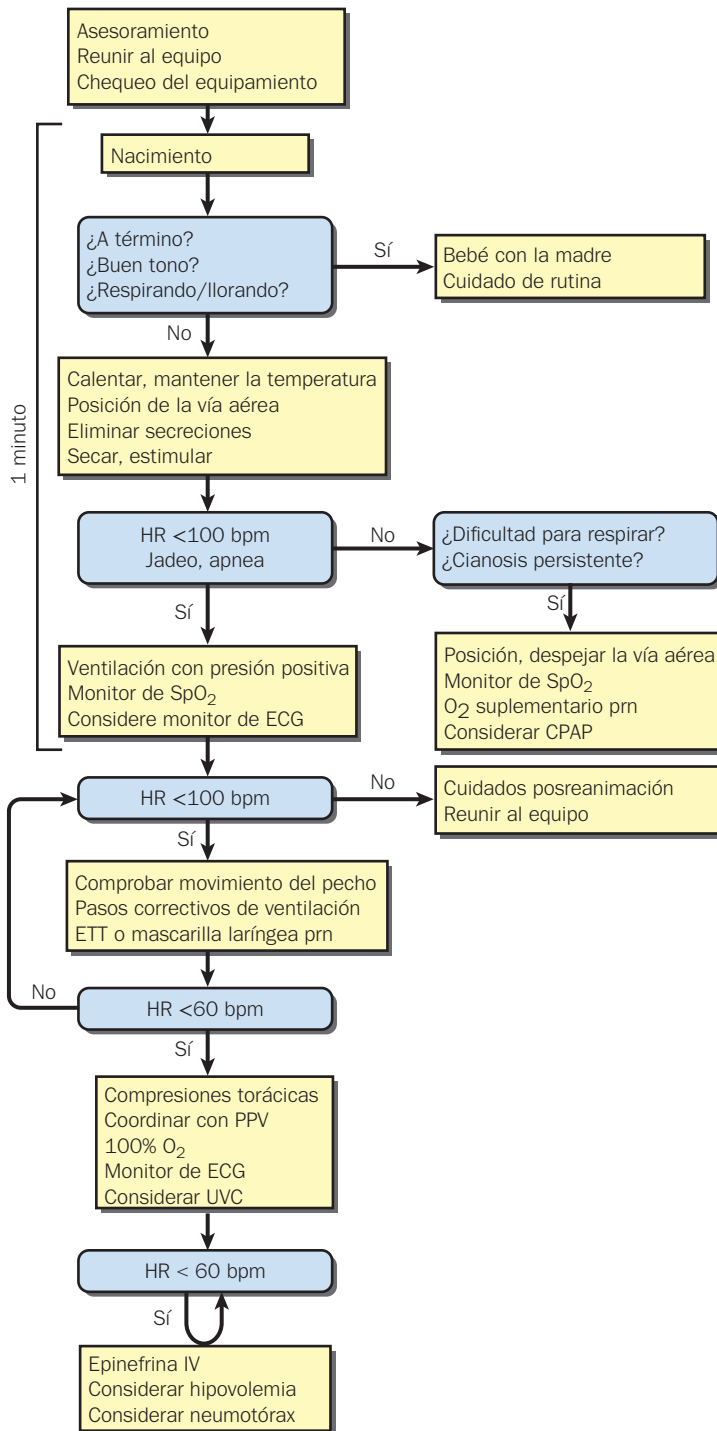


FIGURA 32-2 Algoritmo para la reanimación del recién nacido basado en la revisión científica del Comité Internacional de Enlace sobre Reanimación y recomendado por la Academia Americana de Pediatría y la Asociación Americana del Corazón (Perlman, 2015; Wyckoff, 2015). bpm (*beats per minute*): latidos por minuto; CPAP (*continuous positive airway pressure*): presión positiva continua en la vía aérea; ECG (*electrocardiogram*): electrocardiograma; ETT (*endotracheal tube*): tubo endotraqueal; HR (*heart rate*): frecuencia cardíaca; IV (*intravenous*): intravenoso; PPV (*positive-pressure ventilation*): ventilación con presión positiva; SpO₂ (*peripheral oxygen saturation*): saturación de oxígeno periférico; UVC (*umbilical venous catheter*): catéter venoso umbilical.

Una vez en su lugar, el tubo se utiliza para la aspiración traqueal sólo por sospecha de obstrucción de la vía aérea. De lo contrario, un dispositivo de presión positiva adecuado se conecta al tubo endotraqueal. Las bocanadas de aire se suministran a una tasa de 40 a 60 por minuto con una fuerza adecuada para estabilizar la frecuencia cardíaca. En los bebés a término, las presiones de abertura de 30 a 40 cm de H₂O por lo general expandirán los alvéolos sin causar barotrauma. Una vez que se infla el pulmón, generalmente se necesita menos presión (20 a 25 cm de H₂O). Con frecuencia, para los bebés prematuros se utilizan presiones de 20 a 25 cm de H₂O. Una elevación de la frecuencia cardíaca y los niveles de saturación de oxígeno periférico (SpO₂, *peripheral oxygen saturation*) dentro de los rangos aceptables reflejan una respuesta positiva.

Compresiones torácicas

A menudo, la ventilación efectiva es todo lo que se necesita para estabilizar al recién nacido en la sala de parto. Si la frecuencia cardíaca permanece <60 bpm a pesar de los pasos correctivos de ventilación, incluida la colocación del tubo traqueal, se inician las compresiones torácicas. Una vez que se ha asegurado el tubo traqueal, se realizan compresiones desde la cabecera de la cama en lugar del lado, de modo que se abra el espacio para que un proveedor tenga acceso venoso umbilical. Cuando se inician las compresiones, la concentración de oxígeno se incrementa a 100%. Con el método de compresión de dos pulgares, las manos rodean el pecho, mientras que los pulgares presionan el esternón. Las compresiones se administran en el tercio inferior del esternón a una profundidad suficiente para generar un pulso palpable. Esto suele ser un tercio del diámetro anteroposterior del tórax. Comparado con otras técnicas, este método ofrece menos fatiga del proveedor a lo largo del tiempo, produce presiones de perfusión generadas más altas, y disminuye la colocación incorrecta de la mano que podría causar lesiones traumáticas (Kapadia, 2012).

Se recomienda una relación de compresiones a ventilación de 3:1, y 90 compresiones y 30 respiraciones alcanzan aproximadamente 120 eventos por minuto. Las compresiones torácicas y las ventilaciones coordinadas deben continuar hasta que la frecuencia cardíaca espontánea sea ≥60 bpm.

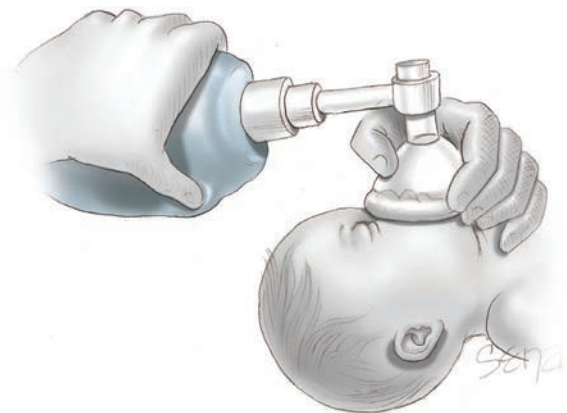


FIGURA 32-3 Uso correcto de la ventilación con bolsa y mascarilla. La cabeza debe estar en una posición de aspiración con la punta de la nariz dirigida hacia el techo. El cuello no debe estar hiperextendido.

CUADRO 32-1 Pasos correctivos de ventilación (MR. SOPA)

M: Ajuste de máscara	Compruebe el sello de la máscara y vuelva a aplicar si fuera necesario.
R: Reposición de la vía aérea	Asegúrese de que el recién nacido esté realmente en la posición de vía aérea abierta (extensión leve).
S: Succionar boca y nariz	Eliminar las secreciones obstructivas.
O: Abrir la boca	En un esfuerzo por lograr un buen sello, los proveedores a veces cierran la boca de forma accidental. La mayor resistencia de las fosas nasales de diámetro estrecho limitará la ventilación efectiva.
P: Aumentar la presión	Intente aumentar la presión de inflación.
A: Vía aérea avanzada	Si todos los pasos anteriores no logran la elevación del tórax, intube o coloque una máscara laríngea.

Datos de Weiner, 2016.

Epinefrina

La epinefrina administrada por vía intravenosa está indicada, si la frecuencia cardíaca permanece ≤ 60 bpm después de una ventilación adecuada y compresiones torácicas. La dosis intravenosa recomendada es de 0.01 a 0.03 mg/kg. La epinefrina se puede administrar a través del tubo endotraqueal, si no se ha establecido el acceso venoso, pero su acción es menos confiable (Kapadia, 2017). Si se administra a través del tubo endotraqueal, se emplean dosis más altas de 0.05 a 0.1 mg/kg.

Interrupción de la reanimación

El ILCOR concluye que es razonable interrumpir los esfuerzos de reanimación para un recién nacido, quien permanece sin latidos cardíacos a pesar de al menos 10 minutos de esfuerzos continuos y adecuados de reanimación. En particular, la decisión de continuar o interrumpir los esfuerzos de reanimación debe ser individualizada (Perlman, 2015).

EVALUACIÓN DE LA CONDICIÓN DEL RECIÉN NACIDO

Puntaje de Apgar

El sistema de puntuación, descrito por la Dra. Virginia Apgar en 1953, sigue siendo una herramienta clínica útil para clasificar la

salud del recién nacido inmediatamente después del nacimiento y evaluar la efectividad de las medidas de reanimación (American Academy of Pediatrics, 2017). Como se muestra en el **cuadro 32-2**, cada una de las cinco características fácilmente identificables -frecuencia cardíaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, irritabilidad refleja y color se evalúa y se le asigna un valor de 0, 1, o 2. En la forma expandida actualmente recomendada, las intervenciones de reanimación concurrentes también se registran con el tiempo. El puntaje total, basado en la suma de los cinco componentes, se determina en todos los neonatos en 1 y 5 minutos después del parto. En aquellos con un puntaje < 7 , el puntaje se puede calcular en intervalos de 5 minutos adicionales hasta que se asigne un puntaje de Apgar de 20 minutos, o se detengan los esfuerzos de reanimación.

En el Parkland Hospital, Casey y colaboradores (2001b) evaluaron la importancia del puntaje de 5 minutos para predecir la supervivencia durante los primeros 28 días de vida, en un análisis de más de 150 000 recién nacidos. Encontraron que, en los recién nacidos a término, el riesgo de muerte neonatal fue de aproximadamente 1 en 5 000 para aquellos con puntuaciones de Apgar de 7 a 10. Este riesgo se compara con una tasa de mortalidad de 25% para los recién nacidos a término con puntuaciones a los 5 minutos ≤ 3 . Las puntuaciones bajas a los 5 minutos fueron comparativamente predictivas de muerte neonatal en neonatos prematuros. Estos investigadores concluyeron que el sistema de puntuación de Apgar, sigue siendo relevante para la predicción de la supervivencia neonatal.

CUADRO 32-2 Puntaje de Apgar expandido a 20 minutos

Signo	0 puntos	1 punto	2 puntos	1 min	5 min	10 min	15 min	20 min	
Color	Azul o pálido	Cuerpo rosado, extremidades de color azulado	Completamente rosado						
Ritmo cardíaco	Ausente	<100/min	>100/min						
Irritabilidad refleja	Ninguna respuesta	Gesticulación	Llanto vigoroso						
Tono muscular	Débil	Alguna flexión	Movimiento activo						
Respiración	Ausente	Llanto débil hipoventilación	Bien, con llanto						
Total									
Comentarios:				Reanimación					
				Minutos	1	5	10	15	20
				Oxígeno					
				PPV/CPAP					
				ETT					
				Compresiones torácicas					
				Epinefrina					

CPAP (continuous positive airway pressure): presión positiva continua en la vía aérea; ETT (endotracheal tube): tubo endotraqueal; VPP (positive-pressure ventilation): ventilación con presión positiva.

Datos de Weiner, 2016.

Ha habido intentos de usar las puntuaciones de Apgar para definir la lesión por asfixia y predecir el resultado neurológico posterior —usos para los cuales nunca se pretendió la puntuación de Apgar— (capítulo 33, p. 624). Tales asociaciones son difíciles de medir con confiabilidad debido a que tanto la lesión por asfixia, como las puntuaciones bajas de Apgar son resultados infrecuentes. Por ejemplo, según los registros de certificados de nacimiento en Estados Unidos para 2010, sólo 1.8% de los recién nacidos obtuvo una puntuación a los 5 minutos por debajo de 7 (Martin, 2012). De manera similar, en un estudio poblacional de más de 1 millón de recién nacidos a término en Suecia entre 1988 y 1997, la incidencia de las puntuaciones Apgar a los 5 minutos ≤ 3 se aproximó a 2 por 1 000 (Thorngren-Jerneck, 2001).

Anteriormente, muchos grupos establecían definiciones erróneas de asfixia basadas únicamente en puntuaciones bajas de Apgar. Esto condujo al Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y a la Academia Americana de Pediatría (2017f) a emitir una serie de opiniones conjuntas con advertencias importantes con respecto a las limitaciones de la puntuación de Apgar. Ciertos elementos de la puntuación de Apgar dependen parcialmente de la madurez fisiológica del recién nacido, y un recién nacido prematuro sano puede recibir una puntuación baja sólo debido a la inmadurez. Otros factores influyentes comprenden malformaciones fetales, medicamentos maternos e infección. Por tanto, no es apropiado usar una puntuación de Apgar sólo para diagnosticar la asfixia. Además, la puntuación de Apgar por sí sola no puede establecer la hipoxia como la causa de la parálisis cerebral, como se explica en el capítulo 33 (p. 624).

■ Estudios ácido-base en la sangre del cordón umbilical

La sangre extraída de los vasos umbilicales puede utilizarse en los estudios ácido-base, para evaluar el estado metabólico del recién nacido. La recogida de sangre se realiza después del parto, aislando de forma inmediata un segmento de cordón de 10 a 20 cm con dos pinzas colocadas cerca del neonato y otras dos pinzas ubicadas más cerca de la placenta. Luego, se corta el cordón entre las dos pinzas proximales y a continuación las dos pinzas distales (Blickstein, 2007).

La sangre arterial se extrae del segmento de cordón aislado en una jeringa de plástico de 1 a 2 mL preparada de manera comercial, la cual contiene heparina liofilizada, o una jeringa similar que se ha enjuagado con una solución de heparina que contiene 1 000 U/mL. Una vez que se completa el muestreo, la aguja se tapa, y la jeringa se transporta en hielo al laboratorio. Aunque se deben hacer esfuerzos para un transporte rápido, ni el pH ni los valores de presión parcial de CO_2 (pCO_2 , *partial pressure of CO_2*) cambian significativamente en la sangre mantenida a temperatura ambiente hasta por 60 minutos (Lynn, 2007). Se han desarrollado modelos matemáticos que permiten una predicción razonable del estado del ácido-base al nacer en muestras de sangre del cordón umbilical correctamente recolectadas y analizadas hasta 60 horas después del parto (Chauhan, 1994). Las mediciones ácido-base pueden mostrar variaciones significativas entre diferentes dispositivos de análisis (Mokarami, 2012).

■ Fisiología ácido-base fetal

El feto produce ácidos carbónicos y orgánicos. El ácido carbónico (H_2CO_3 , *carbonic acid*) se forma por el metabolismo oxidativo del CO_2 . Por lo general, el feto elimina rápidamente el CO_2 a través de la circulación placentaria. Si se reduce la eliminación de CO_2 , aumentan los niveles del ácido carbónico. Esto a menudo sigue al intercambio placentario alterado. Cuando el H_2CO_3 se acumula en

la sangre fetal y los ácidos orgánicos no aumentan de manera simultánea, el resultado es la *acidemia respiratoria*.

En contraste, los ácidos orgánicos incluyen principalmente al ácido láctico y β -hidroxibutírico. Los niveles de estos aumentan con el deterioro persistente del intercambio placentario, y resultan de la glucólisis anaeróbica. Estos ácidos orgánicos se eliminan lentamente de la sangre fetal. Cuando se acumulan, sin un aumento simultáneo de H_2CO_3 , se origina *acidemia metabólica*. Con el desarrollo de la acidemia metabólica, los niveles de bicarbonato (HCO_3^- , *bicarbonate*) disminuyen porque se usa para amortiguar el ácido orgánico. Una elevación en las concentraciones de H_2CO_3 acompañado por mayores niveles de ácido orgánico, reflejado por la disminución de los niveles de HCO_3^- , causa *acidemia mixta respiratoria y metabólica*.

En el feto, la acidemia respiratoria y metabólica y, en última instancia, la acidosis tisular es probablemente parte de un empeoramiento progresivo. Esto es diferente de la fisiopatología adulta, en la que las distintas condiciones provocan acidosis respiratoria —por ejemplo, enfermedad pulmonar, o acidosis metabólica— por ejemplo, diabetes. En el feto, la placenta sirve como los pulmones y, en cierta medida, los riñones. Una de las principales causas de la acidemia fetal es la disminución de la perfusión uteroplacentaria. Esto crea retención del CO_2 , es decir, acidemia respiratoria, y si se prolonga lo suficientemente grave, produce una acidemia mixta o metabólica.

Suponiendo que el pH materno y los gases en sangre sean normales, el pH real de la sangre fetal depende de la proporción de ácidos carbónicos y orgánicos y de la cantidad de bicarbonato, el cual es el principal amortiguador en la sangre. Esto se puede ilustrar mejor con la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{base}]}{[\text{ácido}]} \quad \text{o} \quad \text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{H}_2\text{CO}_3}$$

Para fines clínicos, HCO_3^- representa el componente metabólico y se informa en mEq/L. La concentración de H_2CO_3 refleja el componente respiratorio, y se reporta como la pCO_2 en mm Hg. Por tanto:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{metabólico (HCO}_3^- \text{ mEq/L)}}{\text{respiratorio (Pco}_2 \text{ mm Hg)}}$$

El resultado de esta ecuación es un valor de pH. Debido a que el pH es un término logarítmico, no proporciona una medida lineal de la acumulación de ácido. Por ejemplo, un cambio en la concentración de iones de hidrógeno asociado con una caída en el pH de 7.0 a 6.9, es casi el doble que el que se asocia con una caída en el pH de 7.3 a 7.2. Por esta razón, el cambio en la base —denominado base delta— ofrece una medida más lineal del grado de acumulación del ácido metabólico (Armstrong, 2007). La base delta es un número calculado que se utiliza como medida del cambio en la capacidad amortiguadora del bicarbonato (HCO_3^-). La fórmula para calcular el exceso de base (BE, *base excess*) es la siguiente:

$$\text{BE} = 0.02786 \times \text{pCO}_2 \times 10^{(\text{pH} - 6.1)} \times 13.77 \times \text{pH} - 124.58$$

En la [figura 32-4](#) se muestra un nomograma desarrollado a partir del cual se pueden calcular, aunque sólo se conozcan dos parámetros. Por ejemplo, la concentración de HCO_3^- declina con una acidemia metabólica, a medida que se consume para mantener un pH normal. Un déficit de base se desarrolla cuando la concentración de HCO_3^- cae por debajo de los niveles normales, y un exceso de base se produce cuando los valores de HCO_3^- están por encima de lo normal. Es importante destacar que una acidemia

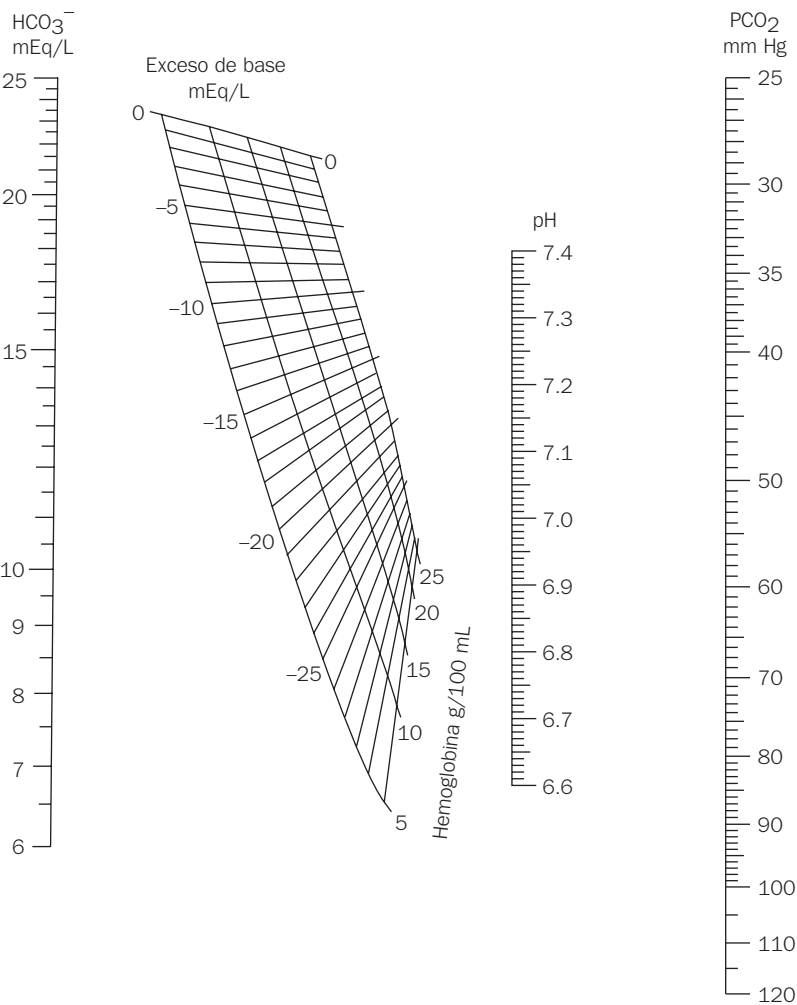


FIGURA 32-4 Nomograma para determinar la base delta. (Adaptado con el permiso de Siggaard-Anderson O. Blood acid-base alignment nomogram, *Scand J Clin Lab Invest.* 1963;15:211-7.).

mixta respiratoria-metabólica con un gran déficit de base y un bajo HCO_3^- , por ejemplo 12 mMol/L, se asocia más a menudo con un neonato deprimido que una acidemia mixta con un déficit mínimo de base y un nivel HCO_3^- más cercano a lo normal.

■ Importancia clínica de la acidemia

Generalmente, la oxigenación fetal y el pH disminuyen durante el trabajo de parto normal. El pH normal de la sangre del cordón umbilical y los valores de gases en sangre al momento del parto en recién nacidos a término se resumen en el cuadro 32-3. Se han informado valores similares para los recién nacidos prematuros (Dickinson, 1992; Ramin, 1989; Riley, 1993). Se ha encontrado que los límites inferiores del pH normal en el recién nacido varían de 7.04 a 7.10 (Thorp, 1996). Por tanto, estos valores deben considerarse para definir la acidemia neonatal. Aun así, la mayoría de los fetos tolerará la acidemia intraparto con un pH tan bajo como 7.00, sin incurrir en trastornos neurológicos (Freeman, 1988; Gilstrap, 1989). Dicho esto, en un estudio de recién nacidos con un pH <7.0 del Parkland Hospital, hubo proporciones desmedidas de muertes neonatales 8%, ingresos en cuidados intensivos 39%, intubaciones 14% y convulsiones 13% (Goldaber, 1991). Además, en un estudio de Oxford de más de 51 000 recién nacidos a término, la incidencia de la encefalopatía neonatal en aquellos con un pH de nacimiento <7.0 fue 3% (Yeh, 2012). Incluso aquellos con puntajes de Apgar normales a los 5 minutos, pero con valores de pH del cordón arterial <7.0 tu-

CUADRO 32-3 pH de la sangre del cordón umbilical y valores de gases en sangre en recién nacidos a término normales				
Valores	Ramin, 1989 ^a Parto espontáneo n = 1 292 ^c	Riley, 1993 ^b Parto espontáneo n = 3 522 ^c	Kotaska, 2010 ^b Parto espontáneo n = 303 ^d	Kotaska, 2010 ^e Parto por cesárea n = 189 ^d
Sangre arterial				
pH	7.28 (0.07)	7.27 (0.069)	7.26 (7.01-7.39)	7.3 (7.05-7.39)
Pco ₂ (mm Hg)	49.9 (14.2)	50.3 (11.1)	51 (30.9-85.8)	54 (37.5-79.5)
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	23.1 (2.8)	22.0 (3.6)	—	—
Exceso de base (mEq/L)	-3.6 (2.8)	-2.7 (2.8)	—	—
Sangre venosa				
pH	—	7.34 (0.063)	7.31 (7.06-7.44)	7.34 (7.10-7.42)
Pco ₂ (mm Hg)	—	40.7 (7.9)	41 (24.9-70.9)	44 (29.1-70.2)
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	—	21.4 (2.5)	—	—
Exceso de base (mEq/L)	—	-2.4 (2)	—	—

^a NRecién nacidos de mujeres seleccionadas con partos vaginales sin complicaciones.
^b Recién nacidos de mujeres no seleccionadas con partos vaginales.
^c DLos datos se muestran como media (SD).
^d Los datos se muestran como rango con percentil 2.5 o 97.5.
^e Parto por cesárea: trabajo de parto no indicado.
De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, 2012; Watson, 2006.

vieron un riesgo significativamente mayor de morbilidad, lo cual incluyó dificultad respiratoria, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales y sepsis (Sabol, 2016). La velocidad de resolución de la acidemia después del nacimiento se asocia con el resultado (Casey, 2001a).

Acidemia respiratoria

La interrupción aguda en el intercambio de gases de la placenta, se acompaña de una retención posterior de CO_2 y acidemia respiratoria. El factor antecedente más común es la compresión transitoria del cordón umbilical. En general, la acidemia respiratoria no es perjudicial para el feto (Low, 1994).

Se puede calcular el grado en que el pH afecta la pCO_2 , el componente respiratorio de la acidosis. Primero, la pCO_2 neonatal normal superior de aproximadamente 50 mmHg se resta del valor de pCO_2 del gas de la sangre del cordón umbilical. Cada incremento adicional de 10 mm Hg de pCO_2 reducirá el pH en 0.08 unidades (Eisenberg, 1987). Por tanto, en una acidemia mixta respiratoria-metabólica, se puede calcular el componente respiratorio benigno. Como ejemplo, el prolapso agudo del cordón umbilical durante el trabajo de parto provoca el nacimiento por cesárea de un recién nacido 20 minutos después. El pH del gas de la sangre de la arteria umbilical fue de 6.95 y la pCO_2 fue de 90 mm Hg. El grado en que la compresión del cordón y el posterior deterioro del intercambio de CO_2 afectan el pH, se calcula utilizando la relación dada anteriormente y que se muestra a continuación.

$$90 \text{ mm Hg} - 50 \text{ mm Hg} = 40 \text{ mm Hg exceso de } \text{CO}_2$$

$$\text{Para corregir el pH: } (40 \div 10) \times 0.08 = 0.32; 6.95 + 0.32 = 7.27$$

Por tanto, el pH antes del prolapso del cordón fue alrededor de 7.27, bien dentro de los límites normales. Así, el bajo pH resultó de la acidosis respiratoria.

Acidemia metabólica

El feto comienza a desarrollar acidemia metabólica, cuando la privación de oxígeno es lo suficientemente larga y grave como para requerir metabolismo anaeróbico para las necesidades de energía celular. Low y sus compañeros (1997) definieron la acidosis fetal como un déficit de base ≥ 12 mEq/L y la acidosis fetal grave como un déficit de base ≥ 16 mEq/L. El estudio en el Parkland Hospital de más de 150 000 recién nacidos citados anteriormente, la acidemia metabólica se definió utilizando umbrales de gases en la sangre del cordón umbilical que eran dos desviaciones estándar por debajo de la media (Casey, 2001b). Así, la acidemia metabólica fue una arteria umbilical con un pH < 7.00 acompañado de una $\text{pCO}_2 \leq 76.3$ mm Hg, con valores más altos que indican un componente respiratorio; la concentración de $\text{HCO}_3^- \leq 17.7$ mEq/L; y déficit base ≥ 10.3 mEq/L. Desde el punto de vista de una posible lesión neurológica, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (2014) define acidosis metabólica como pH umbilical arterial < 7.0 y un déficit de base ≥ 12 mEq/L.

La acidemia metabólica se asocia con una alta tasa de disfunción multiorgánica. En casos raros, tal como la acidemia metabólica inducida por hipoxia, puede ser tan grave que provoque deterioro neurológico posterior, *encefalopatía hipóxica-isquémica* (cap. 33, p. 621). De hecho, un feto sin tal acidemia no puede, por definición, haber sufrido una lesión reciente inducida por hipoxia. Dicho esto, la acidosis metabólica grave es poco predictiva del deterioro neurológico posterior en el neonato a término (King, 1998; Socol, 1994). En los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, es decir, aquellos < 1000 g, el estado ácido-base del nacimiento puede estar vinculado de manera más estrecha a la hemorragia intraventricular y posiblemente a un resultado

neurológico a largo plazo (Lavrijsen, 2005; Salhab, 2005; Victory, 2003).

Casey y colaboradores (2001b) describieron la asociación entre la acidemia metabólica, las puntuaciones bajas de Apgar y la muerte neonatal en recién nacidos a término y prematuros. Con respecto a los recién nacidos a término, el riesgo de muerte neonatal fue más de 3 200 veces mayor en los recién nacidos a término con acidemia metabólica, y puntuaciones a los 5 minutos ≤ 3 en comparación con aquellos con una puntuación de Apgar a los 5 minutos ≥ 7 .

■ Recomendaciones para las determinaciones de gas en sangre del cordón umbilical

En algunos centros, el análisis de gas del cordón se realiza en todos los recién nacidos al nacer (Casey, 2001b; Sabol, 2016). El análisis de costo-efectividad para las mediciones universales de gas en sangre del cordón umbilical sugiere beneficios y posibles ahorros de costos (White, 2010, 2016). Parece razonable obtener determinaciones de gas en sangre del cordón umbilical para casos de cesárea intraparto por compromiso fetal, rastreo anormal de la frecuencia cardíaca fetal, fiebre y bajo puntaje de Apgar a los 5 minutos. La gestación múltiple y los fetos con restricción de crecimiento grave son otros.

Aunque las determinaciones ácido-base de la sangre del cordón umbilical son poco predictivas de resultados neurológicos adversos inmediatos o a largo plazo, proporcionan la evidencia más objetiva del estado metabólico fetal al momento del nacimiento.

CUIDADO PREVENTIVO

■ Profilaxis de la infección ocular

La oftalmía neonatal es una conjuntivitis mucopurulenta de los recién nacidos. Algunas formas de conjuntivitis afectan de 1 a 12% de todos los neonatos, y las infecciones por gonococos y clamidias se encuentran entre las más comunes (Zuppa, 2011).

La infección por *Neisseria gonorrhoeae* adquirida al nacer fue una causa común de ceguera infantil en el pasado. Sin embargo, la práctica de instilar una solución oftálmica de nitrato de plata a 1%, eliminó esto en gran medida. Varios otros agentes antimicrobianos también han demostrado ser efectivos, y la profilaxis gonocócica ahora es obligatoria para todos los neonatos en la mayoría de los estados (American Academy of Pediatrics, 2017b). Para la profilaxis poco después del parto, las recomendaciones incluyen una aplicación única de solución de nitrato de plata a 1% o pomada de eritromicina a 0.5%. En América del Norte, una pomada oftálmica de tetraciclina a 1% utilizada anteriormente, ya no está disponible (Mabry-Hernández, 2010; Moore, 2015).

Para un neonato nacido de una madre con gonorrea no trata-da, el tratamiento de la presuntiva conjuntivitis gonocócica neonatal es una dosis única de la ceftriaxona, 100 mg/kg, administrada por vía intramuscular o intravenosa. Antes del tratamiento, se deben realizar pruebas tanto para infecciones gonocócicas como de clamidia.

Con la conjuntivitis por clamidia, la profilaxis neonatal adecuada es compleja. Idealmente, la detección prenatal y el tratamiento para *Chlamydia trachomatis* elimina la infección conjuntival (Hammerschlag, 2011). En los neonatos nacidos por vía vaginal de madres con una infección activa por clamidia, de 12 a 25% desarrollará conjuntivitis hasta 20 semanas después del nacimiento (Teoh, 2003). Los tratamientos tópicos profilácticos para los ojos no reducen de manera confiable la incidencia de la conjuntivitis por clamidia. En un estudio realizado en Kenia, se informó que la solución de povid-

na yodada a 2.5% era superior a la solución de nitrato de plata a 1%, o a la pomada de eritromicina a 0.5% para prevenir la conjuntivitis por clamidia (Isenberg, 1995). En otro estudio realizado en Irán, las gotas oculares de povidona yodada fueron dos veces más eficaces para prevenir la conjuntivitis clínica que las gotas de eritromicina, 9 versus 18% de la tasa de fracaso, respectivamente (Ali, 2007).

La conjuntivitis en un recién nacido hasta los 3 meses de edad debe indicar la consideración de una infección por clamidia (Moore, 2015). El tratamiento para la infección por clamidia pediátrica es con azitromicina oral durante 5 días o eritromicina oral por 14 días.

■ Inmunización contra la hepatitis B

La inmunización de rutina con la vacuna libre de timerosal contra la hepatitis B antes del alta hospitalaria, es una práctica estándar para todos los recién nacidos estables desde el punto de vista médico, con pesos al nacer superiores a 2 000 g (American Academy of Pediatrics, 2017b). Si la madre es seropositiva para el antígeno de superficie de la hepatitis B, entonces el recién nacido también se inmuniza pasivamente con la inmunoglobulina de la hepatitis B. Como se discutió en el capítulo 55 (p. 1064), algunas defienden el tratamiento de mujeres de alto riesgo o incluso seropositivas con nucleósidos antivirales o análogos de nucleótidos durante el embarazo para minimizar la transmisión fetal (Dusheiko, 2012; Tran, 2012).

■ Virus zika

Este virus se propaga principalmente por las picaduras de mosquitos. La infección es asintomática en la mayoría de las personas, pero puede causar defectos congénitos graves (capítulo 64, p. 1219). La detección comienza con un interrogatorio sobre viajes recientes a áreas endémicas. Para las mujeres en riesgo, se completa la detección serológica. Todos los recién nacidos de madres que tienen evidencia de laboratorio de infección por el virus del Zika durante el embarazo deben recibir un examen completo, una evaluación neurológica, ultrasonido posnatal de cráneo, examen de audición estándar para recién nacidos antes del alta hos-

pitalaria y análisis de laboratorio del virus del Zika (Reynolds, 2017).

■ Vitamina K

La inyección suplementaria de vitamina K evitará la enfermedad hemorrágica dependiente de la vitamina K del recién nacido (capítulo 33, p. 626). Se administra una dosis intramuscular única de vitamina K, de 0.5 a 1 mg, dentro de la hora posterior al nacimiento (American Academy of Pediatrics, 2017b).

■ Pesquisaje del recién nacido

Numerosas pruebas de pesquisaje masivas ahora están disponibles para 29 enfermedades de recién nacidos. Como se muestra en el **cuadro 32-4**, muchas son obligatorias por varias leyes estatales (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017c). La mayoría de los estados requiere que se realicen todas las pruebas en el panel central. Las afecciones suplementarias —*objetivos secundarios*— también se enumeran en el sitio web de la Oficina de Salud Materna e Infantil. Ciertos estados requieren algunas de estas, además de las del panel central obligatorio. Cada profesional debe estar familiarizado con sus requisitos estatales individuales que están disponibles en <http://genes-r-s.uthscsa.edu/resources/consumer/statemap.htm>

CUIDADOS DE RUTINA EN EL RECIÉN NACIDO

■ Estimación de la edad gestacional

La edad gestacional del recién nacido se puede estimar muy pronto después del parto. La relación entre la edad gestacional y el peso al nacer puede identificar a los recién nacidos con el riesgo de complicaciones. Por ejemplo, los recién nacidos que son pequeños o grandes para la edad gestacional tienen un mayor riesgo de hipoglucemia y policitemia y se les indica las mediciones de glucosa en sangre y hematócrito.

CUADRO 32-4 Panel central de pesquisaje del recién nacido^d

Trastornos de la acilcarnitina ^a				
Metabolismo del ácido orgánico	Metabolismo del ácido graso	Metabolismo del aminoácido ^a	Trastornos de la hemoglobina	Otros
Isovalérico	Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	Fenilcetonuria	Enfermedad SS	Hipotiroidismo congénito
Tipo I glutárico		Jarabe de arce (orina)	S-betatalasemia	Biotinidasa
3-hidroxi-3-metilglutárica	Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	Homocistinuria	Enfermedad SC	Hiperplasia suprarrenal congénita
Carboxilasa múltiple		Citrulinemia		Galactosemia
Metilmalónica mutasa	3-OH acil-CoA	Arginosuccínica		Pérdida de la audición
3-Metilcrotonil-CoA carboxilasa	deshidrogenasa de cadena larga	Tirosinemia I		Fibrosis quística
Ácido metilmalónico (cobalamina A, B)	Proteína trifuncional			Enfermedad cardíaca congénita crítica ^b
Propiónico	Absorción de carnitina			Inmunodeficiencia combinada grave ^b
Betacetotilasa				

^a Determinado por espectrometría de masas en tándem.

^b Añadido después de 2006.

De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, 2012; Watson, 2006.

■ Cuidado de la piel y del cordón umbilical

Todo el exceso de vérnix, sangre y meconio se elimina suavemente después del parto, mientras mantiene al recién nacido caliente. Cualquier vérnix restante se absorbe fácilmente y desaparece en 24 horas. El primer baño se pospone hasta que la temperatura del neonato sea estable.

Se observan precauciones asépticas en el cuidado inmediato del cordón. La Academia Americana de Pediatría concluyó que mantener el cordón seco es una atención suficiente (Stewart, 2016). El cordón umbilical comienza a perder agua de la gelatina de Wharton poco después del nacimiento. Dentro de las 24 horas, el muñón del cordón pierde su característico aspecto blanco azulado, apariencia húmeda y se vuelve pronto seco y negro. Dentro de varios días o semanas, el muñón se desprende y deja una pequeña herida granulada, la cual después de la cicatrización forma el ombligo. Generalmente, la separación ocurre dentro de las primeras 2 semanas. El rango es de 3 a 45 días (Novack, 1988). El cordón umbilical se seca más rápido, y se separa de forma más fácil cuando se expone al aire. Por tanto, no se recomienda vendarlo.

En los países de escasos recursos, la profilaxis antimicrobiana local es razonable (Salam, 2014). Se informó que el colorante triple aplicado al cordón era superior al cuidado con agua y jabón para prevenir la colonización y la formación de exudados (Janssen, 2003). En un estudio nepalí, la limpieza del muñón del cordón con la clorhexidina a 4% redujo la infección grave alrededor de 75%, en comparación con el jabón y el agua (Mullany, 2006). Asimismo, el polvo de la clorhexidina a 0.1% fue superior al cuidado del cordón seco (Kapellen, 2009). La Organización Mundial de la Salud (2014) recomienda la limpieza con la clorhexidina.

A pesar de las precauciones, a veces se desarrolla una infección umbilical grave, *omfalitis*. En un estudio alemán de más de 750 recién nacidos con cuidado de cordón aséptico, 1.3% sufrió tales infecciones (Kapellen, 2009). Los organismos agresores más probables son *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y estreptococos del grupo B. Los signos típicos de celulitis y la secreción del muñón por lo general ayudan al diagnóstico. El eritema leve, y algo de sangrado en el sitio del muñón con desprendimiento del cordón también es común, pero algunos casos no presentan signos externos.

■ Alimentación y pérdida de peso

En 2016, 81% de los recién nacidos en Estados Unidos fueron amamantados inicialmente, 52% siguieron amamantándose hasta los 6 meses y 31% hasta el año (Centers for Disease Control and Prevention, 2016). Se prefiere la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses, según informa el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017e). En muchos hospitales, la lactancia materna comienza en la sala de parto. La mayoría de los recién nacidos a término progresa cuando se les alimenta de ocho a 12 veces al día aproximadamente 15 minutos cada episodio. Los recién nacidos prematuros o con crecimiento retardado requieren alimentaciones a intervalos más cortos. La lactancia materna se analiza con mayor detalle en el capítulo 36 (p. 656).

Debido a que la mayoría de los neonatos en realidad reciben pocos nutrientes durante los primeros 3 o 4 días de vida, pierden peso progresivamente hasta que se establece el flujo de leche materna, o se establece otra alimentación. Los recién nacidos prematuros pierden relativamente más peso y recuperan su peso al nacer de forma más lenta. Por el contrario, los recién nacidos con crecimiento retardado, pero por lo demás sanos, recuperan su peso inicial de manera más rápida que los nacidos prematuros.

Con la nutrición adecuada, el peso al nacer de los recién nacidos a término generalmente se recupera a los 10 días.

■ Heces y orina

Durante los primeros 2 o 3 días después del nacimiento, el colon contiene meconio verde-carmelitoso suave. Consiste en células epiteliales descamadas del tracto intestinal, moco, células epidérmicas y lanugo (pelo fetal) que se han ingerido junto con el líquido amniótico. El color característico resulta de los pigmentos biliares. Durante la vida fetal y durante unas pocas horas después del nacimiento, el contenido intestinal es estéril, pero las bacterias colonizan rápidamente el contenido intestinal.

Las deposiciones de meconio se observan en 90% de los recién nacidos dentro de las primeras 24 horas y la mayor parte del resto dentro de las 36 horas. Por lo general, los recién nacidos evacúan poco después del nacimiento, pero es posible que no lo hagan hasta el segundo día. El paso de meconio y orina indica la permeabilidad de los tractos gastrointestinal y urinario, respectivamente. La falla del recién nacido para evacuar u orinar después de estos tiempos, sugiere un defecto congénito como la enfermedad de Hirschsprung, ano imperforado o válvula uretral posterior. Después del tercer o cuarto día, como consecuencia de la ingestión de leche, el meconio se reemplaza por heces más suaves y homogéneas, de color amarillo claro.

■ Hiperbilirrubinemia neonatal

Entre el segundo y quinto días de vida, aproximadamente un tercio de todos los neonatos desarrolla ictericia fisiológica del recién nacido. Esto tiene un significado especial, si se considera que la mayoría de los hospitales tiene políticas para el alta temprana. Se utilizan pautas con respecto al equipo de fototerapia estándar y el monitoreo, así como las recomendaciones de tratamiento por edad gestacional, hora de vida y factores de riesgo (Bhutani, 2011; Maisels, 2009). La hiperbilirrubinemia se describe con más detalle en el capítulo 33 (p. 626).

■ Circuncisión masculina

Indicaciones

La circuncisión neonatal de los bebés varones ha sido un tema controversial en Estados Unidos durante al menos 30 años. Aun así, la evidencia científica apoya varios beneficios médicos que incluyen la prevención de la fimosis, la parafimosis y la balanopostitis. La circuncisión también reduce la incidencia del cáncer de pene y el cáncer cervical entre sus parejas sexuales. Anteriormente, el Grupo de Trabajo de la Academia Americana de Pediatría sobre Circuncisión (1999) concluyó que la evidencia existente era insuficiente para recomendar la circuncisión neonatal de rutina. Parece que esta política sólo ha tenido un efecto insignificante en las prácticas en este país. Específicamente, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (2011) estimaron que la tasa de circuncisión masculina en recién nacidos disminuyó durante un periodo de 12 años alrededor de 60% en 1999 a sólo 55% en 2010.

Otros estudios han respaldado los beneficios para la salud de la circuncisión. En grandes ensayos aleatorios de regiones de África con una alta prevalencia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se observó que la circuncisión masculina reduce a la mitad el riesgo de contraer VIH en el adulto (Bailey, 2007; Gray, 2007). También se informó que la circuncisión masculina disminuye la incidencia de VIH, HPV e infecciones por herpes en adultos (Tobian, 2009). En su declaración de política posterior, el Grupo de Trabajo de la Academia Americana de Pediatría sobre la

Circuncisión (2012) ultimó que los beneficios para la salud de la circuncisión masculina del recién nacido superan los riesgos. Por tanto, el acceso al procedimiento está justificado para las familias que lo eligen. El Grupo de Trabajo no llegó a recomendar la circuncisión para todos los recién nacidos.

Técnica quirúrgica

La circuncisión se realiza sólo en un recién nacido sano. Otras contraindicaciones incluyen cualquier anomalía genital, como hipospadias y antecedentes familiares de un trastorno hemorrágico, a menos que se excluya en el recién nacido.

El Grupo de Trabajo (2012) recomienda el procedimiento de analgesia. Varias técnicas de alivio del dolor comprenden crema tópica de lidocaína-prilocaina, infiltración de analgesia local, bloqueo del nervio dorsal del pene o bloqueo del anillo (Arnett, 1990; Stang, 1988). El bloqueo del nervio dorsal del pene o el bloqueo del anillo son superiores a la analgesia tópica (Hardwick-Smith, 1998; Lander, 1997; Taddio, 1997). El uso de un chupete sumergido en sacarosa es un complemento útil de estos métodos (Kaufman, 2002).

Después de la limpieza adecuada del pene, para el bloqueo del anillo coloque una pápula de lidocaína a 1% en la base del pene, y luego avance la aguja en un ángulo de 180 grados alrededor de la base del pene. La aguja avanza primero hacia un lado, y posteriormente hacia el otro para lograr un anillo circunferencial de analgesia. La dosis máxima de lidocaína es de 1.0 mL. *No se deben agregar compuestos vasoactivos como la epinefrina a un analgésico local para la circuncisión.*

Los instrumentos utilizados con mayor frecuencia son las pinzas Gomco y Mogen y el dispositivo Plastibell, los cuales se muestran en la [figura 32-5](#). En comparación con el procedimiento de

Gomco, Kaufman y sus colegas (2002) informaron que la técnica de Mogen requirió menos tiempo para realizarse, y se asoció con menos molestias aparentes para el recién nacido. Independientemente del método empleado, el objetivo es eliminar suficiente piel del tallo y el epitelio del prepucio interior para que el glande quede lo suficientemente expuesto como para evitar la fimosis. En todas las técnicas: 1) la cantidad de piel externa que debe eliminarse debe estimarse con precisión, 2) el orificio prepucial debe estar dilatado para visualizar el glande y garantizar que sea normal, 3) el epitelio del prepucio interior debe liberarse del epitelio del glande y 4) el dispositivo de circuncisión debe dejarse en su lugar el tiempo suficiente para producir hemostasia antes de amputar el prepucio (Lerman, 2001).

Los riesgos de sangrado, infección y formación de hematoma son bajos (Christakis, 2000). Las complicaciones inusuales incluyen la amputación distal del glande, la adquisición de la infección por VIH u otra enfermedad de transmisión sexual, la estenosis del meato, la denudación del pene, la destrucción del pene con coagulación electroquirúrgica, el posterior quiste de inclusión epidérmica, la fístula uretrocutánea y la isquemia por el uso inadecuado de la lidocaína con la epinefrina (Amukele). 2003; Neulander, 1996; Nicoll, 1997; Pippi-Salle, 2013; Upadhyay, 1998).

■ Internamiento y alta hospitalaria

El *alojamiento* en el hospital coloca al recién nacido en las habitaciones de sus madres, en lugar de guarderías centrales. Esta práctica intenta hacer que todas las fases de la maternidad sean lo más naturales posible y fomentar las relaciones tempranas entre la madre y el hijo. A las 24 horas, la madre suele ser totalmente ambulatoria. A partir de entonces, con el alojamiento compartido, por lo general, puede brindarse atención de rutina para ella y para su recién nacido. Una ventaja obvia de esto es su capacidad para asumir un cuidado total cuando llegue a casa.

Tradicionalmente, el recién nacido es dado de alta con su madre y en la mayoría de los casos, la estancia materna ha determinado la del recién nacido. Desde 1970 hasta mediados de la década de 1990, el promedio de la estadía posparto materna disminuyó de manera constante y muchas madres fueron dadas de alta antes de las 48 horas. La Organización Mundial de la Salud (2014) cita una estancia mínima de sólo 24 horas. Aunque está claro que la mayoría de los recién nacidos pueden ser dados de alta de manera segura antes de las 48 horas, esto no es completamente cierto. Por ejemplo, Liu y sus asociados (2000) examinaron las tasas de reingreso después del alta neonatal inicial, en más de 2.1 millones de neonatos en Canadá. Como la duración de la estancia hospitalaria se redujo de 4.2 días en 1990 a 2.7 días en 1997, la tasa de reingreso aumentó de 27 a 38 por 1 000. La deshidratación y la ictericia representaron la mayoría de estos reingresos. Con el uso de los datos del estado de Washington, Malkin y colaboradores (2000) encontraron que la tasa de mortalidad a los 28 días, se multiplicó por cuatro en los recién nacidos dados de alta 30 horas después del nacimiento y la tasa de mortalidad a 1 año se duplicó. El alta segura para los recién nacidos prematuros tardíos tiene preocupaciones especiales (Whyte, 2012).

Debido al escrutinio incrementado con respecto a las estadías hospitalarias breves, se promulgó en la legislación federal la *Ley de Protección de la Salud de los Recién Nacidos y las Madres de 1996* para prohibir a las aseguradoras la restricción de las estancias hospitalarias para madres y recién nacidos a menos de 2 días para el parto vaginal o 4 días para el parto por cesárea. En un análisis de más de 662 000 nacimientos en California, Datar y Sood (2006) encontraron que las tasas de reingreso disminuyeron en 9, 12 y 20%, respectivamente, 1, 2 y 3 años después de la implementación de la legislación.

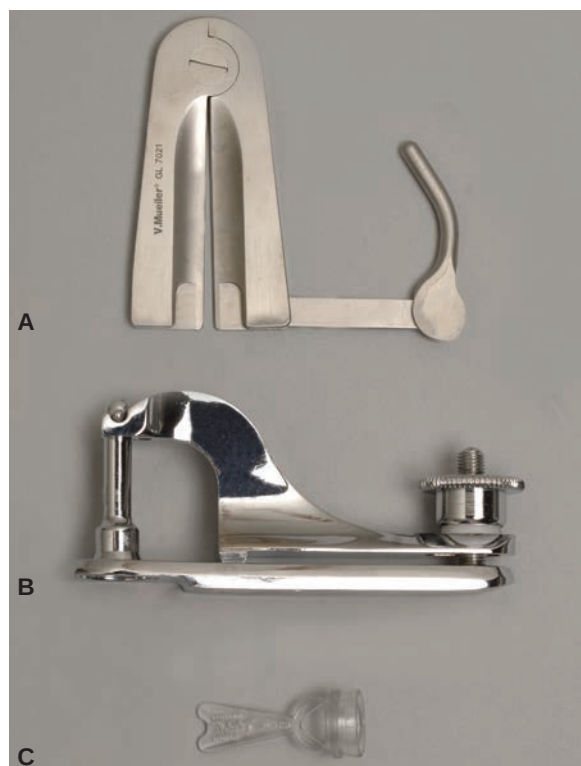


FIGURA 32-5 Tres herramientas diferentes utilizadas para la circuncisión. **A.** Pinza Mogen. Los brazos de la pinza se abren a un ancho máximo de 3 mm. **B.** Pinza Gomco, ensamblada. **C.** Dispositivo Plastibell.

REFERENCIAS

- Ali A, Khadije D, Elahe A, *et al.* Prophylaxis of ophthalmia neonatorum: comparison of Betadine, erythromycin and no prophylaxis. *J Trop Pediatr* 2007;53(6):388.
- American Academy of Pediatrics. Delayed umbilical cord clamping after birth. *Pediatrics* 2017a;139(6).
- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Care of the newborn. In *Guidelines for Perinatal Care*. 8^a ed. Elk Grove Village: AAP; 2017b.
- American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision. Circumcision policy statement. *Pediatrics* 1999;103:686.
- American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision. Circumcision policy statement. *Pediatrics* 2012;130(3):585.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Executive summary: neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2014;123(4):896.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Delayed umbilical cord clamping after birth. *Committee Opinion* núm. 684, January 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Delivery of a newborn with meconium-stained amniotic fluid. *Committee Opinion* núm. 689, April 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Newborn screening and the role of the obstetrician-gynecologist. *Committee Opinion* núm. 616, January 2015, Reaffirmed 2017c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Planned home birth. *Committee Opinion* núm. 697, April 2017d.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Optimizing support for breastfeeding as part of obstetric practice. *Committee Opinion* núm. 658, February 2016, Reaffirmed 2017e.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. American Academy of Pediatrics: The Apgar score. *Committee Opinion* núm. 644, October 2015, Reaffirmed 2017f.
- Amukele SA, Lee GW, Stock JA, *et al.* 20-year experience with iatrogenic penile injury. *J Urol* 2003;170:1691.
- Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953;32:260.
- Armstrong L, Stenson BJ. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:430.
- Arnett RM, Jones JS, Horger EO III, *et al.* Effectiveness of 1% lidocaine dorsal penile nerve block in infant circumcision. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1074.
- Bailey RC, Moses S, Parker CB, *et al.* Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:643.
- Bhatt S, Alison BJ, Wallace EM, *et al.* Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *J Physiol* 2013;591(8):2113.
- Bhutani VK, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2011;128(4):e1046.
- Blickstein I, Green T. Umbilical cord blood gases. *Clin Perinatol* 2007;34(3):451.
- Carrasco M, Martell M, Estol PC, *et al.* Oronasopharyngeal suction at birth: effects on arterial oxygen saturation. *J Pediatr* 1997;130(5):832.
- Casey BM, Goldaber KG, McIntire DD, *et al.* Outcomes among term infants when two-hour postnatal pH is compared with pH at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2001a;184:447.
- Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ, *et al.* The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med* 2001b;344:467.
- Centers for Disease Control and Prevention. Breastfeeding report card: progressing toward national breastfeeding goals—United States 2016. Disponible en: <http://www.cdc.gov/breastfeeding/data/reportcard2.htm>. Consultado June 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention: CDC grand rounds: newborn screening and improved outcomes. *MMWR* 2012;61(21):390.
- Centers for Disease Control and Prevention: Trends in in-hospital newborn male circumcision—United States, 1999–2010. *MMWR* 2011;60(34):1167.
- Chauhan SP, Cowan BD, Meydrech EF, *et al.* Determination of fetal acidemia at birth from a remote umbilical arterial blood gas analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1705.
- Christakis DA, Harvey E, Zerr DM, *et al.* A trade-off analysis of routine newborn circumcision. *Pediatrics* 2000;105:246.
- Datar A, Sood N: Impact of postpartum hospital-stay legislation on newborn length of stay, readmission, and mortality in California. *Pediatrics* 2006;118:63.
- Dickinson JE, Eriksen NL, Meyer BA, *et al.* The effect of preterm birth on umbilical cord blood gases. *Obstet Gynecol* 1992;79:575.
- Dusheiko G. Interruption of mother-to-infant transmission of hepatitis B: time to include selective antiviral prophylaxis? *Lancet* 2012;379(9830):2019.
- Eisenberg MS, Cummins RO, Ho MT, *et al.* *Code Blue: Cardiac Arrest and Resuscitation*. Philadelphia:Saunders; 1987.
- Ersdal HL, Mduma E, Svensen E, *et al.* Early initiation of basic resuscitation interventions including face mask ventilation may reduce birth asphyxia related mortality in low-income countries: a prospective descriptive observational study. *Resuscitation* 2012;83(7):869.
- Freeman JM, Nelson KB. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics* 1988;82:240.
- Gilstrap LC III, Leveno KJ, Burris J, *et al.* Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:825.
- Goldaber KG, Gilstrap LC III, Leveno KJ, *et al.* Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol* 1991;78:1103.
- Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, *et al.* Male circumcision for HIV prevention in Rakai, Uganda: a randomized trial. *Lancet* 2007;369:657.
- Gungor S, Kuri E, Teksoz E, *et al.* Oronasopharyngeal suction versus no suction in normal and term infants delivered by elective cesarean section: a prospective randomized controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 2006;61(1):9.
- Hammerschlag MR. Chlamydial and gonococcal infections in infants and children. *Clin Infect Dis* 2011;53(3):S99.
- Hardwick-Smith S, Mastrobattista JM, Wallace PA, *et al.* Ring block for neonatal circumcision. *Obstet Gynecol* 1998;91:930.
- Hooper SB, Kitchen MJ, Wallace MJ, *et al.* Imaging lung aeration and lung liquid clearance at birth. *FASEB J* 2007;21(12):3329.
- Hooper SB, te Pas AB, Kitchen MJ, *et al.* Respiratory transition in the newborn: a three-phase process. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101(3):F266.
- Hooper SB, te Pas AB, Lang J, *et al.* Cardiovascular transition at birth: a physiological sequence. *Pediatr Res* 2015;77(5):608.
- Isenberg SJ, Apt L, Wood M, *et al.* A controlled trial of povidone-iodine as prophylaxis against ophthalmia neonatorum. *N Engl J Med* 1995;332:562.
- Janssen PA, Selwood BL, Dobson SR, *et al.* To dye or not to dye: a randomized clinical trial of a triple dye/alcohol regime versus dry cord care. *Pediatrics* 2003;111:15.
- Kapadia V, Wyckoff MH. Chest compressions for bradycardia or asystole in neonates. *Clin Perinatol* 2012;39(4):833.
- Kapadia VS, Wyckoff MH. Epinephrine use during newborn resuscitation. *Front Pediatr* 2017;5:97.
- Kapellen TM, Gebauer CM, Brosteanu O, *et al.* Higher rate of cord-related adverse events in neonates with dry umbilical cord care compared to chlorhexidine powder. Results of a randomized controlled study to compare efficacy and safety of chlorhexidine powder versus dry care in umbilical cord care of the newborn. *Neonatology* 2009;96(1):13.
- Karlberg P, Adams FH, Geubelle F, *et al.* Alteration of the infant's thorax during vaginal delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1962;41:223.
- Katheria AC, Lakshminrusimha S, Rabe H, *et al.* Placental transfusion: a review. *J Perinatol* 2017;37(2):105.
- Kattwinkel J. *Textbook of Neonatal Resuscitation*. 6a. ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics and American Heart Association; 2010.
- Kaufman GE, Cimo S, Miller LW, *et al.* An evaluation of the effects of sucrose on neonatal pain with 2 commonly used circumcision methods. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:564.
- King TA, Jackson GL, Josey AS, *et al.* The effect of profound umbilical artery acidemia in term neonates admitted to a newborn nursery. *J Pediatr* 1998;132(4):624.
- Kotaska K, Urinovska R, Klapkova E, *et al.* Re-evaluation of cord blood arterial and venous reference ranges for pH, pO₂, pCO₂, according to spontaneous or cesarean delivery. *J Clin Lab Anal* 2010;24(5):300.
- Lander J, Brady-Fryer B, Metcalfe JB, *et al.* Comparison of ring block, dorsal penile nerve block, and topical anesthesia for neonatal circumcision: a randomized controlled trial. *JAMA* 1997;278:2157.
- Lavrijsen SW, Uiterwaal CS, Stigter RH, *et al.* Severe umbilical cord acidemia and neurologic outcome in preterm and full-term neonates. *Biol Neonate* 2005;88(1):27.

- Lerman SE, Liao JC. Neonatal circumcision. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:1539.
- Lines A, Hooper SB, Harding R, *et al.* Lung liquid production rates and volumes do not decrease before labor in healthy fetal sheep. *J Appl Physiol* 1997;(1985)82(3):927.
- Liu S, Wen SW, McMillan D, *et al.* Increased neonatal readmission rate associated with decreased length of hospital stay at birth in Canada. *Can J Public Health* 2000;91:46.
- Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ, *et al.* Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177: 1391.
- Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ, *et al.* Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the term fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1081.
- Lynn A, Beeby P. Cord and placenta arterial gas analysis: the accuracy of delayed sampling. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92(4):F281.
- Mabry-Hernandez I, Oliverio-Hoffman R. Ocular prophylaxis for gonococcal ophthalmia neonatorum: evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *AHRQ Publication núm. 10-05146*. Rockville, Agency for Healthcare Research and Quality; 2010.
- Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, *et al.* hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009;124(4):1193.
- Malkin JD, Garber S, Broder MS, *et al.* Infant mortality and early postpartum discharge. *Obstet Gynecol* 2000;96:183.
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, *et al.* Births: final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep* 2012;61(1).
- Mokarami P, Wiberg N, Olofsson P, *et al.* An overlooked aspect on metabolic acidosis at birth: blood gas analyzers calculate base deficit differently. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(5):574.
- Moore DL, MacDonald NE, Canadian Paediatric Society Infectious Disease and Immunization Committee: Preventing ophthalmia neonatorum. *Paediatr Child Health* 2015;20(2):93.
- Mullany LC, Darmstadt GL, Khatri SK, *et al.* Topical applications of chlorhexidine to the umbilical cord for prevention of omphalitis and neonatal mortality in southern Nepal: a community-based, cluster randomized trial. *Lancet* 2006;367:910.
- Neulander E, Walfisch S, Kaneti J, *et al.* Amputation of distal penile glans during neonatal ritual circumcision—a rare complication. *Br J Urol* 1996;77:924.
- Nicoll A. Routine male neonatal circumcision and risk of infection with HIV-1 and other sexually transmitted diseases. *Arch Dis Child* 1997;77:194.
- Novack AH, Mueller B, Ochs H, *et al.* Umbilical cord separation in the normal newborn. *Am J Dis Child* 1988;142:220.
- O'Brodovich H, Hannam V, Seear M, *et al.* Amiloride impairs lung water clearance in newborn guinea pigs. *J Appl Physiol* 1990;(1985)68(4):1758.
- Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, *et al.* Part 7: neonatal resuscitation: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Pediatrics* 1990;136 Suppl 2:S120.
- Pippi-Salle JL, Jesus LE, Lorenzo AJ, *et al.* Glans amputation during routine neonatal circumcision: mechanism of injury and strategy for prevention. *J Pediatr Urol* 2013;9:763.
- Ramin SM, Gilstrap LC, Leveno KJ, *et al.* Umbilical artery acid-base status in the preterm infant. *Obstet Gynecol* 1989;74:256.
- Reynolds MR, Jones AM, Petersen EE, *et al.* Vital signs: update on Zika virus-associated birth defects and evaluation of all U.S. infants with congenital Zika virus exposure—U.S. Zika Pregnancy Registry, 2017. *MMWR* 2017;66(13):366.
- Riley RJ, Johnson JW. Collecting and analyzing cord blood gases. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:13.
- Rudolph AM. Fetal and neonatal pulmonary circulation. *Annu Rev Physiol* 1979;41:383.
- Sabol BA, Caughey AB. Acidemia in neonates with a 5-minute Apgar score of 7 or greater—what are the outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(4):486 e481.
- Salam RA, Mansoor T, Mallick D, *et al.* Essential childbirth and postnatal interventions for improved maternal and neonatal health. *Reprod Health* 2014;11 Suppl 1:S3.
- Salhab WA, Perlman JM. Severe fetal acidemia and subsequent neonatal encephalopathy in the larger premature infant. *Pediatr Neurol* 2005;32 (1):25.
- Saunders RA, Milner AD. Pulmonary pressure/volume relationships during the last phase of delivery and the first postnatal breaths in human subjects. *J Pediatr* 1978;93:667.
- Schmolzer GM, Dawson JA, Kamlin CO, *et al.* Airway obstruction and gas leak during mask ventilation of preterm infants in the delivery room. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96(4):F254.
- Siew ML, te Pas AB, Wallace MJ, *et al.* Positive end-expiratory pressure enhances development of a functional residual capacity in preterm rabbits ventilated from birth. *J Appl Physiol* 2009a;(1985)106(5):1487.
- Siew ML, Wallace MJ, Kitchen MJ, *et al.* Inspiration regulates the rate and temporal pattern of lung liquid clearance and lung aeration at birth. *J Appl Physiol* 2009b;(1985)106(6):1888.
- Siggaard-Anderson O. Blood acid-base alignment nomogram. *Scand J Clin Lab Invest* 1963;15:211.
- Socol ML, Garcia PM, Riter S, *et al.* Depressed Apgar scores, acid-base status, and neurologic outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:991.
- Stang HJ, Gunnar MR, Snellman L, *et al.* Local anesthesia for neonatal circumcision: effects on distress and cortisol response. *JAMA* 1988; 259:1507.
- Stewart D, Benitz W, AAP Committee on Fetus and Newborn. Umbilical cord care in the newborn infant. *Pediatrics* 2016;138(3):e20162149.
- Taddio A, Stevens B, Craig K, *et al.* Efficacy and safety of lidocaine-prilocaine cream for pain during circumcision. *N Engl J Med* 1997;336:1197.
- Teoh D, Reynolds S. Diagnosis and management of pediatric conjunctivitis. *Pediatr Emerg Care* 2003;19:48.
- te Pas AB, Davis PG, Hooper SB, *et al.* From liquid to air: breathing after birth. *J Pediatr* 2008;152(5):607.
- Thorngren-Jerneck K, Herbst A. Low 5-minute Apgar score: a population-based register study of 1 million term births. *Obstet Gynecol* 2001;98:65.
- Thorp JA, Dildy GA, Yeomans ER, *et al.* Umbilical cord blood gas analysis at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(3 Pt 1):517.
- Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, *et al.* Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med* 2009;360(13):1298.
- Tran TT. Hepatitis B. treatment to prevent perinatal transmission. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(2):541.
- Upadhyay V, Hammodat HM, Pease PW, *et al.* Post circumcision meatal stenosis: 12 years' experience. *N Z Med J* 1998;111:57.
- Victory R, Penava D, da Silva O, *et al.* Umbilical cord pH and base excess values in relation to neonatal morbidity for infants delivered preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(3):803.
- Vyas H, Milner AD, Hopkins IE, *et al.* Intrathoracic pressure and volume changes during the spontaneous onset of respiration in babies born by cesarean section and by vaginal delivery. 1981; *J Pediatr* 99(5):787.
- Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, *et al.* Newborn screening: towards a uniform screening panel and system. Executive summary. *Genet Med* 2006;8(Suppl 5):1S.
- Weiner GM. *Textbook of Neonatal Resuscitation*. 7^a ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2016.
- White CR, Doherty DA, Cannon JW, *et al.* Cost effectiveness of universal umbilical cord blood gas and lactate analysis in a tertiary level maternity unit. *J Perinat Med* 2016;44(5):573.
- White CR, Doherty DA, Henderson JJ, *et al.* Benefits of introducing universal umbilical cord blood gas and lactate analysis into an obstetric unit. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010;50(4):318.
- Whyte RK. Neonatal management and safe discharge of late and moderate preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17(3):153.
- World Health Organization. *Postnatal care of the mother and newborn*, 2013. Geneva: WHO; 2014.
- Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, *et al.* Part 13: neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Pediatrics* 2015;136 Suppl 2:S196.
- Yeh P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. *BJOG* 2012;119(7):824.
- Zuppa AA, D'Andrea V, Catenazzi P, *et al.* Ophthalmia neonatorum: what time of prophylaxis? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(6):769.

CAPÍTULO 33

Enfermedades y lesiones del recién nacido a término

DIFICULTAD RESPIRATORIA 619

ENCEFALOPATÍA NEONATAL Y PARÁLISIS CEREBRAL 620

SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL..... 625

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS 625

LESIONES DEL RECIÉN NACIDO..... 627

En un pequeño número de casos se encuentran fracturas del cráneo. Este accidente generalmente sigue a intentos violentos del parto, aunque ocasionalmente puede ocurrir espontáneamente.

—J. Whitridge Williams (1903)

En la primera edición de este libro, Williams escribió muy poco de los trastornos del recién nacido a término. Dicho esto, es bien sabido que estos neonatos son susceptibles a una gran variedad de enfermedades y lesiones. En muchos casos, las manifestaciones clínicas de estos trastornos son extensiones de los efectos patológicos ya incurridos por el feto. Un ejemplo común es el recién nacido que está deprimido y acidótico a causa de la septicemia intraparto. Debido a que muchos de estos trastornos se manifiestan de manera diferente, los más comunes en recién nacidos a término se consideran aquí. Los más frecuentes en neonatos prematuros se tratan en el capítulo 34. Los trastornos específicos que son consecuencia directa de las enfermedades maternas se analizan en los capítulos pertinentes.

DIFICULTAD RESPIRATORIA

En el momento del parto, el recién nacido debe cambiarse rápidamente hacia la respiración aérea, como se describe en el capítulo

32 (p. 606). Con la inspiración, hay una expansión alveolar, depuración del líquido y secreción surfactante por los neumocitos tipo II para prevenir el colapso alveolar. La interferencia con estas funciones puede crear una insuficiencia respiratoria con hipoxemia y taquipnea compensatoria, aleteo nasal, retracciones y gruñidos (Reuter, 2014). En los bebés prematuros, esto se debe a la inmadurez pulmonar y al surfactante insuficiente, el *síndrome de dificultad respiratoria* (RDS, *respiratory distress syndrome*), y variantes pueden observarse en niños mayores y adultos enfermos gravemente (capítulo 47, p. 918). Todos estos tienen algún elemento de deficiencia de surfactante porque el agente incitador daña el epitelio alveolar. A medida que los fetos se acercan al término, la deficiencia de surfactante como causa de dificultad respiratoria disminuye. Las causas principales en los recién nacidos a término son la taquipnea transitoria del recién nacido, RDS, síndrome de aspiración de meconio, neumonía, hipertensión pulmonar persistente y encefalopatía hipóxico-isquémica (Lin, 2015).

■ Síndrome de dificultad respiratoria

En un informe de Beijing que describió 125 recién nacidos a término con RDS, las causas más frecuentes fueron la infección perinatal con síndrome de sepsis en 50%, parto por cesárea electiva en 27%, asfixia extensa en 10% y aspiración de meconio en 7% (Liu, 2010). En particular, incluso con una baja incidencia en recién nacidos a término, el RDS de la deficiencia de surfactante no es raro (Berthelot-Ricou, 2012). La corioamnionitis, el género masculino y la raza blanca son riesgos independientes (Anadkat, 2012; Higgins, 2016). Además, las mutaciones de los genes que codifican para la síntesis de proteínas surfactantes pueden aumentar la deficiencia (Wambach, 2012). Independientemente de la etiología, cuando la secreción de surfactante disminuye, la fisiopatología pulmonar, el curso clínico y el manejo son similares a los de los recién nacidos prematuros. El tratamiento incluye ventilación mecánica y reemplazo de surfactante (capítulo 34, p. 637). La evidencia ahora confirma que el tratamiento prenatal con corticosteroides maternos mejorará la síntesis de surfactante en los fetos prematuros tardíos, es decir, las gestaciones de 34 a 37 semanas (Gyamfi-Bannerman, 2016). En el Parkland Hospital, los corticosteroides no se administran para esta indicación en el periodo prematuro tardío. La hipoglucemia neonatal es una preocupación con

dicho tratamiento y se desconocen los efectos a largo plazo. Sin embargo, los datos indican que la hipoglucemia, si se trata de inmediato, no genera secuelas adversas (McKinlay, 2015). El pronóstico de los recién nacidos a término con el RDS depende en gran medida de la causa, la gravedad y la respuesta al tratamiento.

■ Síndrome de aspiración de meconio

La fisiología del paso de meconio y la contaminación del líquido amniótico se consideran en el capítulo 24 (p. 474). En algunos casos, la inhalación de líquido teñido de meconio en o cerca del parto causa obstrucción aguda de las vías respiratorias, neumonitis química, disfunción o inactivación del surfactante, e hipertensión pulmonar (Lee, 2016; Lindenskov, 2015). Si es grave, la hipoxemia es capaz de provocar la muerte neonatal o secuelas neurológicas a largo plazo en los sobrevivientes.

Dada la alta incidencia —10 a 20%— de líquido amniótico teñido de meconio en mujeres en trabajo de parto a término, uno puede asumir de manera razonable que la aspiración de meconio debe ser relativamente común. Por fortuna, la aspiración grave que conduce a una insuficiencia respiratoria manifiesta es mucho menos frecuente. Y aunque se desconoce la incidencia exacta del síndrome de aspiración de meconio, Singh y colaboradores (2009) informaron que esto complica 1.8% de todos los partos. En un estudio francés de casi 133 000 recién nacidos a término, la prevalencia del síndrome de aspiración intensa fue de 0.07% y esto aumentó progresivamente desde la semana 37 a la 43 de gestación (Fischer, 2012). Las tasas de mortalidad dependen de la gravedad.

La morbilidad fetal se asocia más a menudo con un contenido de meconio más espeso. Es de suponer que, en la mayoría de los casos, el líquido amniótico es suficiente para diluir el meconio y permitir la eliminación rápida mediante mecanismos fisiológicos fetales normales. El síndrome de aspiración de meconio todavía se desarrolla en ocasiones con tinción ligera. Muchos recién nacidos se ven afectados después de un parto normal y sin complicaciones. Sin embargo, algunos factores obstétricos asociados incluyen el embarazo postérmino y la restricción del crecimiento fetal. Estos fetos corren mayor riesgo, porque la disminución del líquido amniótico y el trabajo de parto con compresión del cordón o insuficiencia uteroplacentaria suelen ser comórbidos. Estos pueden aumentar la probabilidad de que el paso de meconio sea espeso y no diluido (Leveno, 1984).

Prevención

Anteriormente se pensaba que la aspiración era estimulada por episodios hipóxicos fetales, y se utilizaron anomalías en el rastreo de la frecuencia cardíaca fetal para identificar a los fetos con mayor riesgo durante el parto. Desafortunadamente, se encontró que esto era un predictor poco confiable (Dooley, 1985). Como otra posible prevención, la aspiración orofaríngea fue la atención estándar durante un tiempo. Sin embargo, esto se abandonó cuando la evidencia no apoyó una reducción en la incidencia o gravedad del síndrome (Davis, 1985; Wiswell, 1990). Al mismo tiempo, los informes describieron que la hipertensión pulmonar causada por meconio aspirado se caracterizaba por una muscularización arterial anormal que comenzaba mucho antes del nacimiento. Estos hallazgos llevaron a algunos a concluir que sólo los fetos con asfixia crónica desarrollaron el síndrome de aspiración de meconio (Katz, 1992). Sin embargo, no se encontró correlación entre la aspiración de meconio y los marcadores de asfixia aguda, por ejemplo, acidosis de la arteria umbilical (Bloom, 1996; Richey, 1995). Sin embargo, otros informaron que el meconio espeso es un factor de riesgo independiente para la acidosis neonatal (Maisonneuve, 2011).

En respuesta a los resultados contradictorios con respecto a la succión, se diseñó un ensayo aleatorio de 11 centros para comparar la succión con la no succión (Vain, 2004). Hubo una incidencia idéntica de 4% de síndrome de aspiración de meconio en ambos grupos. Posteriormente, un comité que representó a la Asociación Americana del Corazón actualizó sus directrices (Wyckoff, 2015). Adoptados por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c), (American College of Obstetricians and Gynecologists [2017c]) y la Organización Mundial de la Salud (2012) (World Health Organization [2012]), esto hizo que no se recomendara de rutina la aspiración orofaríngea y nasofaríngea sistemática durante el parto, en caso de presencia de líquido obtenido de meconio. Para los recién nacidos vigorosos, no se requiere tratamiento. Para los recién nacidos deprimidos, el tratamiento incluye la intervención para apoyar la ventilación y la oxigenación, y la intubación se utiliza como se indica (capítulo 32, p. 609).

La *amnioinfusión intraparto* se ha utilizado con éxito en mujeres en trabajo de parto con volumen amniótico disminuido y hay desaceleraciones variables recurrentes de la frecuencia cardíaca fetal (capítulo 24, p. 475). Anteriormente, se estudió como una medida preventiva en trabajos de parto complicados por la tinción de meconio. Esta práctica no logró reducir las tasas de síndrome de aspiración de meconio porque los fetos usualmente inhalaban el meconio antes del parto (Bryne, 1987; Wenstrom, 1995). Para resolver este problema, se realizó un ensayo con casi 2 000 mujeres a las 36 semanas de gestación o más tarde y en las que el parto se complicó con meconio espeso (Fraser, 2005). La tasa de muerte perinatal con y sin amnioinfusión fue de 0.05% en ambos grupos. Las tasas de aspiración de meconio moderada o grave tampoco fueron significativamente diferentes, 4.4% con y 3.1% sin amnioinfusión. Finalmente, las tasas de parto por cesárea fueron similares, 32 contra 29%, respectivamente. En la actualidad, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (2016a) no recomienda la amnioinfusión para reducir el síndrome de aspiración de meconio.

Tratamiento

El soporte ventilatorio y la intubación se llevan a cabo según sea necesario (Wyckoff, 2015). Debido a que algunos aspectos del síndrome de aspiración de meconio son causados por la deficiencia de surfactante, la terapia de reemplazo es beneficiosa (Natarajan, 2016a). Además, los corticosteroides inhalados pueden mejorar la gravedad (Garg, 2016). *Oxigenación por membrana extracorpórea* (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*), la terapia se reserva para los recién nacidos que permanecen con poca oxigenación a pesar de la asistencia ventilatoria máxima (Hirakawa, 2017). En su revisión de ensayos aleatorios, El Shahed y sus colegas (2014) encontraron que el reemplazo de surfactante puede reducir la necesidad de ECMO pero no disminuyó la tasa de mortalidad. La proporción que requiere el tratamiento con ECMO varía. En un informe de Singh y colaboradores (2009), 1.4% de los 7 518 recién nacidos a término con el síndrome requirió tal tratamiento y estos tuvieron una tasa de mortalidad del 5%. Ramachandrapa y asociados (2011) informaron una mayor tasa de mortalidad en recién nacidos prematuros tardíos con aspiración de meconio en comparación con los recién nacidos a término afectados. Al final, se está evaluando el lavado pulmonar con surfactante (Choi, 2012).

ENCEFALOPATÍA NEONATAL Y PARÁLISIS CEREBRAL

Pocos eventos evocan más aprensión en los padres y los obstetras que el espectro de la “lesión cerebral”, lo que provoca inquietudes inmediatas sobre la parálisis cerebral incapacitante y la discapaci-

dad intelectual. Aunque la mayoría de los trastornos o lesiones cerebrales son menos profundos, la historia ha ayudado a perpetuar las perspectivas más sombrías. En su primera edición de este libro de texto, Williams (1903) limitó las discusiones sobre lesiones cerebrales a quienes sufrían traumas del nacimiento. Cuando las ediciones posteriores introdujeron el concepto de que la *asfixia neonatal* era otra causa de parálisis cerebral, esto también estaba relacionado con el nacimiento traumático. Incluso cuando el daño cerebral causado por un parto traumático se volvió poco común durante las décadas siguientes, la creencia, aunque errónea, era que los eventos intraparto causaban la mayor parte de la discapacidad neurológica. Esta fue una de las principales razones para el aumento de la tasa de partos por cesárea a partir de la década de 1970. Desafortunadamente, debido a que en la mayoría de los casos la génesis de la parálisis cerebral ocurre mucho antes del parto, esto hizo poco para mitigar los riesgos de parálisis cerebral (O'Callaghan, 2013).

Estas realizaciones estimularon las investigaciones científicas para determinar la etiopatogenia de los trastornos cerebrales fetales, incluidos los que conducen a la parálisis cerebral. Las observaciones seminales incluyen las de Nelson y Ellenberg (1984, 1985, 1986a), discutidas posteriormente. A estos investigadores se les acredita adecuadamente que demuestran que estos trastornos neurológicos se deben a procesos multifactoriales complejos causados por una combinación de factores genéticos, fisiológicos, ambientales y obstétricos. Es importante destacar que estos estudios mostraron que pocos trastornos neurológicos se asociaron con eventos periparto. Se obtuvo un interés internacional continuo para codificar el papel potencial de los eventos intraparto. En el año 2000, se nombró un equipo de trabajo del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos para estudiar las viscosidades de la encefalopatía neonatal y la parálisis cerebral. La coalición multiespecializada revisó los datos contemporáneos y proporcionó criterios para definir diversos trastornos cerebrales neonatales. Sus hallazgos fueron promulgados por la Academia Americana de Pediatría (*American Academy of Pediatrics*) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2003).

Diez años más tarde, un segundo grupo de trabajo de estas organizaciones actualizó los hallazgos (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2014c). Los hallazgos del Grupo de Trabajo de 2014 son más circunspectos en comparación con los anteriores. Específicamente, se mencionan más limitaciones para identificar la(s) causa(s) de *encefalopatía hipóxico-isquémica* periparto (HIE, *hypoxic-ischemic encephalopathy*) en comparación con otras etiologías de encefalopatía neonatal. El Grupo de trabajo

2014 recomienda una evaluación multidimensional de cada infante afectado. Añaden la advertencia de que ninguna estrategia es infalible y, por tanto, ninguna estrategia única logrará una certeza del 100% al atribuir una causa a la encefalopatía neonatal.

■ Encefalopatía neonatal

El grupo de trabajo del 2014 definió la encefalopatía neonatal como un síndrome de disfunción neurológica identificado en los primeros días de vida en neonatos nacidos con una gestación ≥ 35 semanas. Se manifiesta por niveles subnormales de conciencia o convulsiones y, a menudo, se acompaña de dificultad para iniciar y mantener la respiración y por tono y reflejos deprimidos. Se ha citado que la incidencia de encefalopatía es de 0.27 a 1.1 por cada 1 000 recién nacidos vivos a término y es mucho más frecuente en recién nacidos prematuros (Ensing, 2013; Plevani, 2013; Takenouchi, 2012; Wu, 2011). Aunque el Grupo de trabajo de 2014 concluyó que existen muchas causas de encefalopatía y parálisis cerebral, se centró en la HIE y en aquellos en los que se pensaba que se incurrieran en el parto. Para identificar a los bebés afectados, es necesaria una evaluación exhaustiva que incluya antecedentes maternos, antecedentes obstétricos, factores intraparto, patología placentaria y curso del recién nacido. Estos se complementan con los resultados de laboratorio y neuroimagen.

Hay tres niveles clínicamente definidos. La *encefalopatía leve* se caracteriza por estar hiperalerta, tener irritabilidad, temblores e hipertonía e hipotonía. La *encefalopatía moderada* se manifiesta por letargo, hipertonía grave y convulsiones ocasionales. La *encefalopatía grave* se manifiesta por coma, convulsiones múltiples y apnea recurrente.

El Grupo de trabajo de 2014 también concluyó que de las diversas formas de parálisis cerebral, sólo el tipo *cuadripléjico espástico* puede resultar de la isquemia periparto aguda. Otras formas (*parálisis hemiparética o hemipléjica, diplejía espástica y ataxia*) probablemente no resulten de un evento intraparto. La parálisis cerebral puramente discinética o atáxica, en especial cuando se acompaña de un trastorno del aprendizaje, por lo general tiene un origen genético (Nelson, 1998).

Criterios para la encefalopatía hipóxico-isquémica

El Grupo de trabajo 2014 revisó radicalmente sus criterios de 2003 utilizados para definir un evento periparto agudo que es consistente con una HIE y una encefalopatía neonatal. Estas se describen en el **cuadro 33-1** y se consideran con las siguientes advertencias.

CUADRO 33-1 Hallazgos consistentes con un evento periparto agudo o intraparto que conduce a la encefalopatía hipóxico-isquémica

Hallazgos neonatales

- Puntuación de Apgar: < 5 a los 5 y 10 minutos
- Acidemia arterial umbilical: pH < 7.0 y/o déficit de base ≥ 12 mM/L
- Evidencia de neuroimagen de lesión cerebral aguda: MR o MRS compatible con HIE
- Participación multisistémica consistente con HIE

Tipo y tiempo de los factores contribuyentes

- Evento centinela hipóxico o isquémico que ocurre inmediatamente antes o durante el parto
- Patrones de monitoreo de la frecuencia cardíaca fetal consistentes con un evento periparto agudo o intraparto

HIE (*hypoxic ischemic encephalopathy*): encefalopatía isquémica hipóxica; MR (*magnetic resonance*): resonancia magnética; MRS (*magnetic resonance spectroscopy*): resonancia magnética espectroscópica.

Resumido del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2014.

Primero, las *puntuaciones de Apgar* que son bajas a los 5 y 10 minutos se asocian con un mayor riesgo de deterioro neurológico. Las puntuaciones bajas provienen de muchas causas y la mayoría de estos bebés no desarrollará parálisis cerebral. Con un Apgar a los 5 minutos ≥ 7 , es poco probable que la HIE periparto haya causado parálisis cerebral.

Los resultados del *estudio ácido-base* definen un segundo criterio de HIE. Los niveles bajos de pH y déficit de base aumentan la probabilidad de que la HIE cause la encefalopatía neonatal. Los niveles decrecientes forman un continuo incremento de riesgo, pero la mayoría de los neonatos acidémicos será neurológicamente normal (Wayock, 2013). Un pH ≥ 7.2 en la arteria del cordón muy poco probable que se asocie con HIE.

La *resonancia magnética* (MR) o la *espectroscopia de MR* (MRS) es la mejor modalidad con la que se pueden visualizar los hallazgos compatibles con HIE. El Grupo de trabajo de 2014 concluye que la ecografía craneal y la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) carecen de sensibilidad en el recién nacido a término. Sin embargo, los hallazgos normales en las imágenes después de las primeras 24 horas de vida excluyen de manera efectiva una causa hipóxico-isquémica de encefalopatía. La imagen de MR entre 24 y 96 horas puede ser más sensible para el momento de la lesión cerebral periparto, y la imagen de MR de 7 a 21 días después del nacimiento es la mejor técnica para delinear la extensión completa de la lesión cerebral.

Por último, la *participación multisistémica* de la lesión es consistente con HIE. Estas incluyen lesiones renales, gastrointestinales, hepáticas o cardíacas; anomalías hematológicas; o combinaciones de éstas. La gravedad de la lesión neurológica no se correlaciona necesariamente con las lesiones de estos otros sistemas.

El Grupo de trabajo de 2014 también encontró que ciertos factores contribuyentes pueden ser consistentes con un evento periparto agudo. De estos, los *eventos centinela* se consideran eventos obstétricos adversos que logran conducir a resultados clínicos catastróficos. Los ejemplos incluyen rotura de útero, desprendimiento placentario grave, prolapso del cordón umbilical y embolia de líquido amniótico. Martínez-Biarge y asociados (2012) estudiaron casi 58 000 partos e identificaron 192 casos con uno de estos eventos centinela. De estos 192 fetos/recién nacidos, 6% murió durante el parto o en el periodo neonatal temprano, y 10% desarrolló encefalopatía neonatal. Otros factores de riesgo para la acidosis neonatal incluyen cesárea previa o emergente, edad materna ≥ 35 años, meconio espeso, corioamnionitis y anestesia general (Ahlin, 2016; Johnson, 2014; Nelson, 2014).

El Grupo de trabajo de 2014 también enfatizó la diferenciación de un *monitoreo anormal de la frecuencia cardíaca fetal* (FHR, *fetal heart rate*) en la presentación *versus* uno que se desarrolla posteriormente. Un monitoreo de FHR de categoría 1 o 2 asociado con los puntajes de Apgar ≥ 7 a los 5 minutos, los gases normales del cordón umbilical (± 1 SD), o ambos no son consistentes con un evento de HIE aguda (Graham, 2014). Un patrón de FHR en el momento de la presentación con una variabilidad persistentemente mínima o ausente y carente de aceleraciones, con una duración ≥ 60 minutos, e incluso sin desaceleraciones, sugiere un feto ya comprometido (capítulo 24, p. 462). El Grupo de trabajo de 2014 recomendó además que si no se puede establecer el bienestar fetal con estos hallazgos presentes, la mujer debe ser evaluada para el método y el momento del parto.

Prevención

La mayoría de las medidas profilácticas para la encefalopatía neonatal se ha evaluado en recién nacidos prematuros (capítulo 42, p. 824). Una de ellas, la hipotermia inducida posnatal, puede prevenir la muerte y mitigar la discapacidad neurológica moderada a grave en recién nacidos a término (Garfinkle, 2015; Nelson, 2014;

Shankaran, 2012). Los estudios de MR han demostrado una disminución de las anomalías de la difusión y menos infartos con hipotermia (Bednarek, 2012; Natarajan, 2016b). La mayoría de los ensayos aleatorios ha mostrado mejores resultados con hipotermia inducida en los nacidos a las 36 semanas de gestación o más (Azzopardi, 2014; Guillet, 2012; Jacobs, 2011). En un metaanálisis de más de 1 200 recién nacidos, Tagin y sus colegas (2012) concluyeron que la hipotermia mejora las tasas de supervivencia y el desarrollo neurológico. Los ensayos clínicos para evaluar el tratamiento concomitante de eritropoyetina neonatal para la neuroprofilaxis han informado resultados contradictorios (Fauchère, 2015; Malla, 2017). Los datos preliminares de un ensayo multicéntrico de terapia con *alopurinol* materno indican alguna mitigación del daño cerebral causado por la hipoxia y la isquemia (Kaandorp, 2013).

■ Parálisis cerebral

Este término se refiere a un grupo de trastornos no progresivos del movimiento o postura causados por un desarrollo anormal o daño a los centros cerebrales para el control motor. La parálisis cerebral también se clasifica por el tipo de disfunción neurológica —espástica, discinética o atáxica— y por el número y la distribución de las extremidades involucradas: cuadriplejía, diplejía, hemiplejía o monoplejía. Juntos, los tipos principales son *cuadriplejía espástica*, la más común, que tiene una fuerte asociación con retraso mental y trastornos convulsivos; la diplejía, que es común en los bebés prematuros o de bajo peso al nacer; *hemiplejía*, tipos de *coroatatóides*, y *variedades mixtas*. Aunque la epilepsia y el retraso mental acompañan con frecuencia a la parálisis cerebral, estos dos trastornos rara vez se asocian con asfixia perinatal en ausencia de parálisis cerebral.

Incidencia y correlaciones epidemiológicas

Según Nelson y colaboradores (2015), la prevalencia de parálisis cerebral en Estados Unidos promedia 2 de cada 1 000 niños. *Es crucial enfatizar que esta tasa se deriva de todos los niños, incluidos los nacidos prematuros*. Debido a las tasas de supervivencia notablemente mayores de este último en la actualidad y a pesar de la elevada tasa de partos por cesárea, la tasa general de parálisis cerebral se ha mantenido prácticamente sin cambios (*figura 33-1*). Por ejemplo, los estudios de seguimiento de más de 900 000 recién nacidos a término noruegos no anómalos citan una incidencia de 1 por 1 000, pero la incidencia fue de 91 por 1 000 para los nacidos entre las 23 y las 27 semanas (Moster, 2008). Se han reportado hallazgos similares para los nacimientos en Australia (Smithers-Sheedy, 2016). En números absolutos, los recién nacidos a término comprenden la mitad de los casos de parálisis cerebral porque hay proporcionalmente muchos menos nacimientos prematuros. Nuevamente se enfatiza que la mayoría de los estudios sobre las tasas de parálisis cerebral no han hecho distinciones entre recién nacidos a término y prematuros.

Como se señaló anteriormente, Nelson y Ellenberg (1984, 1985, 1986a) hicieron muchas observaciones fundamentales con respecto a la parálisis cerebral. Sus estudios iniciales emanaron de datos del Proyecto Colaborativo Perinatal. Esto incluyó a niños de casi 54 000 embarazos que fueron seguidos hasta la edad de 7 años. Encontraron que los factores de riesgo asociados con mayor frecuencia para la parálisis cerebral fueron: 1) evidencia de anomalías genéticas, como retraso mental materno o malformaciones congénitas fetales; 2) peso al nacer < 2 000 g; 3) nacimiento antes de las 32 semanas, y 4) infección perinatal. También encontraron que las complicaciones obstétricas no eran muy predictivas, y sólo una quinta parte de los niños afectados tenía marcadores de asfixia perinatal. *Por primera vez, hubo pruebas sólidas de que la causa de la mayoría de los casos*

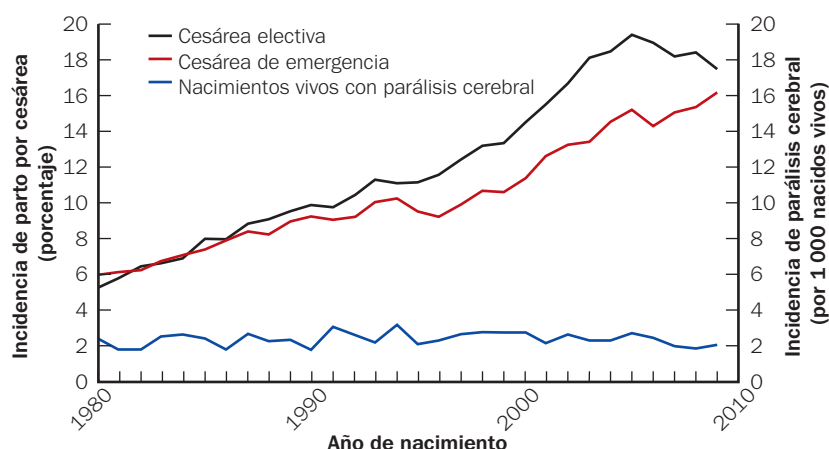


FIGURA 33-1 Partos por cesárea electivos y de emergencia y nacidos vivos con parálisis cerebral. (Reproducido con permiso de Nelson KB, Blair E. Factores prenatales en nacidos únicos con parálisis cerebral nacidos en o cerca del término, *N Engl J Med* 2015; 3 de septiembre; 373 (10):946-953.)

de parálisis cerebral era desconocida y, lo que es más importante, sólo una pequeña proporción fue causada por la HIE neonatal. Igualmente importante, no hubo una intervención previsible que prevendría una gran proporción de casos.

Desde entonces, numerosos estudios han confirmado muchos de estos hallazgos e identificado una lista imponente de otros factores de riesgo que se muestran en el **cuadro 33-2**. Como se esperaba, el parto prematuro sigue siendo el factor de riesgo más importante (Nelson, 2015; Thorngren-Jerneck, 2006). Los recién nacidos pequeños para la edad gestacional también tienen un mayor riesgo. Stoknes y asociados (2012) mostraron que en más de 90% de los recién nacidos con restricción de crecimiento, la parálisis cerebral se debió a factores de anteparto. Muchos otros factores de riesgo placentario y neonatal se han correlacionado con anomalías del neurodesarrollo (Ahlin, 2013; Avagliano, 2010; Blair, 2011; Redline, 2008). Algunos factores placentarios se analizan con mayor detalle en el capítulo 6 (p. 114). Un ejemplo es el riesgo sustancialmente mayor de corioamnionitis (Gilbert, 2010; Shatrov, 2010). Un ejemplo de una causa neonatal es el accidente cerebrovascular isquémico arterial, que puede estar asociado con trombofilias fetales hereditarias (Harteman, 2013; Kirton, 2011). Además, los recién nacidos con lesiones cardíacas congénitas aisladas tienen un riesgo elevado de microcefalia, posiblemente debido a la hipoxemia fetal crónica (Barbu, 2009). Otras etiologías diversas de la parálisis cerebral incluyen anemia fetal, síndrome de transfusión de gemelos a gemelos, transfusiones intrauterinas y síndrome de alcoholismo fetal (De-Jong, 2012; Lindenburg, 2013; O'Leary, 2012; Rossi, 2011; Spruijt, 2012).

Además de estas causas, la hipoxemia intraparto se relacionó con sólo una minoría de los casos de parálisis cerebral por el Proyecto Perinatal de Colaboración Nacional. Sin embargo, debido a que el estudio se llevó a cabo en la década de 1960, hubo criterios inconsistentes para asignar la causa con precisión. La contribución de HIE a los trastornos neurológicos posteriores se discute en detalle en la página 621. El Grupo de trabajo de 2003 aplicó estos criterios a resultados más contemporáneos y determinó que sólo 1.6 casos de parálisis cerebral por cada 10 000 partos se pueden atribuir únicamente a la hipoxia intraparto. Este hallazgo está respaldado por un estudio de Australia occidental

que abarcó desde 1975 hasta 1980 (Stanley, 1991). Otros estudios concluyeron que muy pocos casos se debían a eventos intraparto y, por tanto, prevenibles (Phelan, 1996; Strijbis, 2006).

Monitoreo de la frecuencia cardíaca fetal intraparto

A pesar de los intentos persistentes de validar el monitoreo electrónico fetal intraparto continuo como efectivo para prevenir resultados perinatales adversos, la evidencia no apoya su capacidad para predecir o reducir el riesgo de parálisis cerebral (Clark, 2003; Thacker, 1995). Es importante destacar que ningún patrón de frecuencia cardíaca fetal específica predice la parálisis cerebral. Además, no se ha encontrado ninguna relación entre la respuesta del médico a los patrones anormales y el resultado neurológico, y los esfuerzos que utilizan el análisis computarizado asistido de los trazados del corazón fetal no han mejorado la previsibilidad

CUADRO 33-2 Factores de riesgo perinatal reportados como aumentados en niños con parálisis cerebral

Factores de riesgo	Tasa de riesgo	CI del 95%
Hidramnios	6.9	1.0-49.3
Desprendimiento de la placenta	7.6	2.7-21.1
Intervalo entre embarazos <3 meses o >3 años	3.7	1.0-4.4
Trabajo de parto prematuro espontáneo	3.4	1.7-6.7
Parto prematuro a las 23-27 semanas	78.9	56.5-110
Presentación de nalgas o rostro, posición transversal.	3.8	1.6-9.1
Defecto grave al nacimiento	5.6	8.1-30.0
Defecto de nacimiento no grave	6.1	3.1-11.8
Tiempo para llorar >5 minutos	9.0	4.3-18.8
Obesidad	1.2-2	1.1-2.8
Bajo peso placentario	3.6	1.5-8.4
Infarto placentario	2.5	1.2-5.3
Corioamnionitis		
Clínica	2.4	1.5-3.8
Histológica	1.8	1.2-2.9
Otros ^a	—	—

^a Incluye síndrome de dificultad respiratoria, aspiración de meconio, cesárea emergente o parto vaginal quirúrgico, hipoglucemia, hipertensión gestacional, hipotensión, edad materna avanzada, factores genéticos, gemelos, estados trombóticos, parto nocturno, convulsiones, restricción del crecimiento fetal, sexo masculino y nuliparidad. IC (*confidence interval*): intervalo de confianza. De Ahlin, 2013; Blair, 2011; McIntyre, 2013; Moster, 2008; Nelson, 2015; O'Callaghan, 2011; Shatrov, 2010; Takenouchi, 2012; Torfs, 1990; Villamor, 2017; Wu, 2012.

(Alfirevic, 2017; Grupo Colaborativo INFANT, 2017). De hecho, un patrón de frecuencia cardíaca anormal en los fetos que finalmente desarrollan parálisis cerebral puede reflejar una anomalía neurológica preexistente (Phelan, 1994). Debido a estos estudios, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a, d) ha llegado a la conclusión de que el monitoreo electrónico fetal no reduce la incidencia de deterioro neurológico a largo plazo. Esto se discutió previamente en el capítulo 24 (p. 477).

Puntaje de Apgar

En general, los puntajes de Apgar de 1 y 5 minutos son malos predictores de deterioro neurológico a largo plazo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017e). Sin embargo, cuando el puntaje de Apgar a los 5 minutos es ≤ 3 , la muerte neonatal o el riesgo de secuelas neurológicas aumenta sustancialmente (Dijxhoorn, 1986; Nelson, 1984). En un estudio sueco, 5% de estos niños posteriormente requirió educación especial (Stuart, 2011). En un estudio noruego, la incidencia de estas bajas puntuaciones de Apgar fue del 0.1% en más de 235 000 recién nacidos. Casi una cuarta parte de las personas con tales puntuaciones murió y 10% de los sobrevivientes desarrolló parálisis cerebral (Moster, 2001).

La persistencia después de 5 minutos de estas puntuaciones extremadamente bajas se correlaciona fuertemente con un mayor riesgo de morbilidad neurológica y muerte (Grünebaum, 2013). Por supuesto, esto no es absoluto, y el Grupo de trabajo de 2003 citó un riesgo del 10% de parálisis cerebral en los bebés con puntuaciones de 0 a 3 a los 10 minutos. Para las puntuaciones a los 15 minutos ≤ 2 , existe una tasa de mortalidad de 53% y una tasa de parálisis cerebral de 36%. Para puntuaciones a los 20 minutos ≤ 2 , la tasa de mortalidad es de 60%, y la tasa de parálisis cerebral es de 57%. En el **cuadro 33-3** se muestran algunos resultados en el estudio noruego de lactantes con estas puntuaciones bajas de Apgar a los 5 minutos. Los sobrevivientes que obtuvieron puntuaciones de Apgar de 0 a los 10 minutos tienen resultados aún peores. En una revisión de 94 de estos recién nacidos, 78 murieron y *todos* los sobrevivientes evaluados tenían discapacidades a largo plazo (Harrington, 2007).

CUADRO 33-3 Comparación de mortalidad y morbilidad en lactantes noruegos con un peso mayor a 2 500 g de acuerdo con las puntuaciones de Apgar a los 5 minutos

Resultado	Apgar 0-3 (%)	Apgar 7-10 (%)	Riesgo relativo (95% CI)
Número	292	233, 500	
Tasas de mortalidad			
Neonatal	16.5	0.05	386 (270-552)
Infantil	19.2	0.3	76 (56-103)
1-8 años	3	0.2	18 (8-39)
Tasas de morbilidad			
Parálisis cerebral	6.8	0.09	81 (48-128)
Retraso mental	1.3	0.1	9 (3-29)
Otros neurológicos	4.2	0.5	9 (5-17)
No neurológico	3.4	2.0	2 (0.8-5.5)

CI: intervalo de confianza.
Datos de Moster, 2001.

Estudios del gas en la sangre del cordón umbilical

Como se describe en la página 621, la evidencia objetiva de la acidosis metabólica del pH de la sangre arterial del cordón umbilical < 7.0 y déficit de base ≥ 12 mmol/L, es un factor de riesgo para la encefalopatía y para la parálisis cerebral. El riesgo se acumula a medida que empeora la acidosis. De su revisión de 51 estudios, Malin y colaboradores (2010) encontraron que el pH arterial bajo del cordón se correlaciona con un mayor riesgo de encefalopatía neonatal y parálisis cerebral. Sin embargo, cuando se usan solas, estas determinaciones no son precisas para predecir secuelas neurológicas a largo plazo (Dijxhoorn, 1986; Yeh, 2012).

Los datos de varios estudios corroboran que un pH < 7.0 es el umbral para la acidemia clínicamente significativa (Gilstrap, 1989; Goldaber, 1991). La probabilidad de muerte neonatal aumenta a medida que el pH de la arteria del cordón umbilical cae a 7.0 o menos. Casey y sus colegas (2001) informaron que cuando el pH era ≤ 6.8 , la tasa de mortalidad neonatal aumentó 1 400 veces. Cuando el pH del cordón umbilical fue ≤ 7.0 y el puntaje de Apgar a los 5 minutos fue de 0 a 3, el riesgo de muerte neonatal aumentó 3 200 veces.

En el estudio de Oxford, los resultados neurológicos adversos fueron 0.36% con pH < 7.1 y 3% con pH < 7.0 (Yeh, 2012). Como se mencionó, las tasas de complicaciones en los recién nacidos aumentan coincidiendo con el aumento de la intensidad de la acidemia al nacer. En un estudio sueco, los investigadores observaron que los niveles de lactato en la sangre del cordón umbilical pueden llegar a ser superiores al déficit de base para el pronóstico de trastornos neurológicos (Wiberg, 2010).

Eritrocitos nucleados y linfocitos

Tanto los glóbulos rojos inmaduros como los linfocitos entran en la circulación de los recién nacidos a término en respuesta a la hipoxia o hemorragia. Durante las últimas dos décadas, la cuantificación de estas células se ha propuesto como una medida de la hipoxia, pero la mayoría de los estudios no respalda esta premisa (Boskabadi, 2017; Silva, 2006; Walsh, 2011, 2013).

Estudios de neuroimagen en encefalopatía y parálisis cerebral

Varias técnicas de neuroimagen han proporcionado información importante sobre la etiología y evolución de la HIE perinatal y la parálisis cerebral posterior (p. 621). Es importante destacar que los hallazgos son altamente dependientes de la edad fetal. El cerebro neonatal prematuro responde de manera muy diferente a un episodio isquémico en comparación con el de un recién nacido a término. Otros factores incluyen la intensidad y duración de la lesión, así como la restauración de la hipoperfusión cerebrovascular. *Por tanto, el momento preciso de una lesión con estudios de neuroimagen no es un objetivo realista.* Además, el grado de encefalopatía neonatal, es decir, leve, moderado o grave, no se correlaciona con los hallazgos de la MR (Walsh, 2017).

Neuroimagen en periodo neonatal

Con respecto al uso temprano, el Grupo de trabajo de 2014 concluyó que estas técnicas de obtención de imágenes proporcionan la siguiente información:

- 1. Los estudios ecográficos son generalmente normales en el día del nacimiento. Con la lesión, se observa un aumento de la ecogenicidad en el tálamo y en los ganglios basales a partir de las 24 horas aproximadamente. Esto progresa durante 2 a 3 días y persiste durante 5 a 7 días.

- La tomografía computarizada suele ser normal el primer día en los recién nacidos a término. Con la lesión, se observa una disminución de la densidad en el tálamo o en los ganglios basales a partir de las 24 horas aproximadamente y persiste durante 5 a 7 días.
- La resonancia magnética detectará algunas anomalías el primer día. Dentro de las 24 horas, la MR puede mostrar una difusión de agua restringida que alcanza su punto máximo en aproximadamente 5 días y desaparece en 2 semanas. Las adquisiciones con imágenes ponderadas en T1 y T2 muestran anomalías variables, que tienen un inicio desde menos de 24 horas hasta varios días. En un estudio de 175 recién nacidos a término con encefalopatía aguda, se informó que las imágenes de MR que muestran lesiones de los ganglios basales predecían con precisión el deterioro motor a los 2 años de edad (Martínez-Biarge, 2012).

El Grupo de trabajo de 2014 concluyó que para los recién nacidos a término, los estudios de imagen son útiles para controlar una lesión, pero sólo proporcionan una ventana en el tiempo que es imprecisa. En un estudio, el rango óptimo fue de 3 a 10 días (Lee, 2017).

Neuroimagen en niños mayores con parálisis cerebral

Los estudios de imagen realizados en niños diagnosticados con parálisis cerebral con frecuencia muestran hallazgos anormales. Wu y asociados (2006) utilizaron imágenes por CT o MR para estudiar a 273 niños que nacieron después de las 36 semanas de gestación y que fueron diagnosticados más tarde en la infancia con parálisis cerebral. Aunque un tercio de estos estudios fue normal, se observó infarto arterial focal en 22%; malformaciones cerebrales en 14%, y lesiones de sustancia blanca periventricular en 12%. En otro estudio de 351 niños con parálisis cerebral, aproximadamente la mitad nació cerca del término, los hallazgos de la MR fueron anormales en 88% (Bax, 2006). Se encontraron hallazgos similares en un estudio australiano (Robinson, 2008).

Las técnicas de imágenes por CT y MR también se han utilizado en niños mayores para ayudar a definir el momento de la lesión cerebral fetal o perinatal. Wiklund y sus colaboradores (1991a, b) estudiaron a 83 niños entre 5 y 16 años que nacieron a término y desarrollaron parálisis cerebral hemipléjica. Casi el 75% tenía hallazgos anormales en la CT, y estos investigadores concluyeron que más de la mitad tenían cambios en la CT que sugerían una *lesión prenatal*. Aproximadamente el 20% se atribuyó a una *lesión perinatal*. En un estudio similar, Robinson y asociados (2008) utilizaron imágenes por MR. Informaron hallazgos patológicos en 84% de los niños con cuadriplejía espástica. Recuerde, esta es la lesión neurológica que el Grupo de trabajo de 2014 concluyó en correlación con la encefalopatía neonatal.

■ Discapacidad intelectual y trastornos convulsivos

El término *discapacidad intelectual* describe un espectro de discapacidades y trastornos convulsivos que frecuentemente acompañan a la parálisis cerebral. Pero, cuando cualesquiera de estos se manifiesta solo, rara vez son causados por hipoxia perinatal (Nelson, 1984, 1986a, b). La discapacidad mental grave tiene una prevalencia de 3 por cada 1 000 niños y sus causas más frecuentes son cromosómicas, mutaciones genéticas y otras malformaciones congénitas. Finalmente, el nacimiento prematuro es una asociación común para estos (Moster, 2008).

Los principales factores predictivos de los trastornos convulsivos son las malformaciones fetales, cerebrales y no cerebrales; antecedentes familiares de convulsiones y convulsiones neonatales

(Nelson, 1986b). La encefalopatía neonatal causa una pequeña proporción de trastornos convulsivos. Los informes de la Red de Investigación Neonatal y otros estudios concluyeron que el aumento de la gravedad de la encefalopatía se correlaciona mejor con las convulsiones (Glass, 2011; Kwon, 2011).

Desórdenes del espectro autista

Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*), la frecuencia de los trastornos del espectro autista es de 14.6 por 1 000 en niños de 8 años (Christensen, 2016). Aunque estos pueden estar asociados con afecciones metabólicas maternas, ninguno se ha relacionado de manera convincente con los eventos periparto (Krakowiak, 2012).

SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL

Este es un síndrome de abstinencia al fármaco que se presenta con mayor frecuencia en la exposición del útero a opioides maternos. También puede complicar la exposición al etanol o las benzodiazepinas. El síndrome se caracteriza por hipertonia, inestabilidad autonómica, irritabilidad, mal reflejo de succión y convulsiones (Finnegan, 1975). La incidencia del síndrome de abstinencia ha aumentado de seis a siete veces durante la última década, en coincidencia con el creciente uso de opioides descrito en el capítulo 1 (p. 9). Por ejemplo, Tolia y sus colegas (2015) informaron que 4% de todos los recién nacidos de la unidad de cuidados intensivos neonatales (NICU, *neonatal intensive care unit*) en 2013 se atribuyeron a la atención de estos recién nacidos afectados.

Los neonatos afectados son sometidos a una observación cercana y, por lo general, se administra farmacoterapia. Además de la morfina y la metadona, otros tratamientos pueden incluir el fenobarbital, las benzodiazepinas y la clonidina (Tolia, 2015). Más recientemente, se informó que la buprenorfina en comparación con la morfina resultó en estadías más cortas (Kraft, 2017). Falta consenso sobre el régimen más efectivo. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad Americana de Medicina de Adicciones (2017f) (*American Society of Addiction Medicine* [2017f]) han tomado la iniciativa en la detección, intervención y tratamiento de los trastornos por uso de opioides en las mujeres embarazadas (capítulo 12, p. 248).

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS

Hay algunos trastornos neonatales de los eritrocitos, plaquetas y coagulación con los que el obstetra debe estar familiarizado. Como ocurre con la mayoría de las otras afecciones que el recién nacido manifiesta poco después del nacimiento, muchos de estos problemas hematológicos se manifestaron en el feto y persisten en el recién nacido.

■ Anemia

Después de las 35 semanas de gestación, la concentración media de hemoglobina del cordón se aproxima a 17 g/dL y los valores inferiores a 14 g/dL se consideran anormales. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b) ahora recomienda un retraso de 30 a 60 segundos en la sujeción del cordón en todos los recién nacidos sanos. Una revisión de casi 4 000 partos encontró que este retraso en la sujeción del cordón se asoció con un aumento medio de hemoglobina neonatal de 1.5 g/dL (McDonald, 2013). Al mismo tiempo, esta práctica casi duplicó la incidencia de hiperbilirrubinemia que requiere fototerapia.

La anemia fetal se debe a muchas causas (Colombatti, 2016; Yaish, 2017). Muchos de éstas se discuten con más detalle en el capítulo 15 (p. 300). La anemia aguda con hipovolemia se observa con partos en los que se corta o desgarran la placenta, si un vaso fetal está perforado o lacerado, si hay hemorragia fetal-materna reciente o si el recién nacido se mantiene muy por encima del nivel de placenta por algún tiempo antes de la sujeción del cordón. Las lesiones o traumatismos intracraneales o extracraneales en los órganos intraabdominales fetales también pueden causar hemorragia con anemia aguda (Akin, 2011; McAdams, 2017).

■ Policitemia e hiperviscosidad

La policitemia neonatal con hiperviscosidad puede asociarse con hipoxia crónica en el útero, síndrome de transfusión de gemelo a gemelo, restricción del crecimiento placentario y fetal, macrosomía fetal de diabetes materna y transfusión en el parto. Cuando el hematócrito se eleva por encima de 65, la viscosidad de la sangre aumenta notablemente y logra causar plétora neonatal, cianosis o aberraciones neurológicas. Debido a la vida más corta de los eritrocitos fetales macrocíticos, la hiperbilirrubinemia suele acompañar a la policitemia. Otros hallazgos incluyen trombocitopenia, eritrocitos fragmentados e hipoglucemia. Cui y asociados (2017) informaron un caso de hemorragia macular unilateral en un recién nacido con policitemia y plaquetas de 1 millón/ μ L. La transfusión parcial de intercambio puede ser necesaria en algunos neonatos.

■ Hiperbilirrubinemia

Incluso en fetos a término, la maduración hepática no está completa y por tanto, se elimina por bilirrubina no conjugada, ya sea unida a albúmina o libre, mediante transferencia placentaria para conjugarse en el hígado materno (capítulo 7, p. 135). La protección fetal contra la bilirrubina no conjugada se pierde después del parto si no se elimina rápidamente. Debido a que la depuración depende totalmente de la función hepática neonatal, se producen diversos grados de hiperbilirrubinemia neonatal. Incluso en el recién nacido maduro, los niveles séricos de bilirrubina por lo general aumentan durante 3 a 4 días para alcanzar hasta 10 mg/dL. Después de esto, las concentraciones generalmente caen de manera rápida. En un gran estudio, de 1 a 2% de los neonatos nacidos a las 35 semanas de gestación o más tarde tuvo un nivel máximo de bilirrubina en suero >20 mg/dL (Eggert, 2006). La deficiencia concomitante de glucosa-6-fosfato empeora la hiperbilirrubinemia (Chang, 2017). En cerca de 15% de los recién nacidos a término, los niveles de bilirrubina causan un color amarillo de la piel clínicamente visible denominado *ictericia fisiológica* (Burke, 2009). Como se esperaba, en los recién nacidos prematuros, la elevación de la bilirrubina es mayor y más prolongada.

Encefalopatía aguda de bilirrubina y kernícterus

Los niveles excesivos de bilirrubina sérica pueden ser neurotóxicos para los recién nacidos (Dijk, 2012; Watchko, 2013). La patogenia es compleja, y la toxicidad tiene dos formas. La *encefalopatía aguda de bilirrubina* se encuentra en los primeros días de vida y se caracteriza por hipotonía, alimentación deficiente, letargo y respuestas evocadas auditivas anormales (Kaplan, 2011). El reconocimiento y el tratamiento inmediato generalmente mitigarán la neurotoxicidad progresiva. La forma crónica se denomina *kernícterus*. Con éste, la neurotoxicidad sigue a la deposición de bilirrubina y la tinción de los ganglios basales y el hipocampo y se caracteriza además por una profunda degeneración neuronal. Los sobrevivientes tienen espasticidad, falta de coordinación muscular y di-

versos grados de deficiencias mentales (Frank, 2017). Aunque existe una correlación positiva entre el kernícterus y los niveles de bilirrubina no conjugada por encima de 18 a 20 mg/dL, puede desarrollarse en concentraciones mucho más bajas, en especial en neonatos muy prematuros (Sgro, 2011). La hemólisis continua es un factor de riesgo para el kernícterus (El Houchi, 2017; Vandborg, 2012).

Prevención y tratamiento

Se utilizan diversas formas de fototerapia para prevenir y tratar la hiperbilirrubinemia neonatal (Ree, 2017). Estos "bili-lights" emiten un espectro de 460 a 490 nm, lo que aumenta la oxidación de la bilirrubina para mejorar su depuración renal y disminuir los niveles séricos. La luz solar filtrada para eliminar la luz ultravioleta se ha utilizado en países de escasos recursos (Slusher, 2015). La luz que penetra en la piel también aumenta el flujo sanguíneo periférico, lo que mejora aún más la fotooxidación. Es problemático que los dispositivos disponibles no estén estandarizados (Bhutan, 2011). Otra ventaja es que las transfusiones de intercambio rara vez son necesarias con la fototerapia. Los estudios realizados tanto en recién nacidos prematuros como en recién nacidos a término demuestran la eficacia de la fototerapia (Watchko, 2013). Un estudio de la Red de Investigación Neonatal informó que la fototerapia agresiva en recién nacidos con bajo peso al nacer reducía las tasas de deterioro del desarrollo neurológico (Newman, 2006). Se informaron reducciones similares en Canadá después de la implementación de las directrices de 2007 (Sgro, 2016).

Para los recién nacidos a término, la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) hacen hincapié en la detección temprana y la fototerapia rápida para prevenir la encefalopatía por bilirrubina. A pesar de estas medidas, la encefalopatía por bilirrubina persiste y esto se relaciona de alguna manera con las altas hospitalarias tempranas (Gazzin, 2011; Kaplan, 2011; Sgro, 2011). Según Burke y colaboradores (2009), las hospitalizaciones por kernícterus en recién nacidos a término fueron de 5.1 por 100 000 en 1988. Sin embargo, desde entonces, esta tasa ha bajado de 0.4 a 2.7 casos por 100 000 nacimientos (Watchko, 2013). Esto puede deberse en parte a la legislación, discutida en el capítulo 36 (p. 662), para minimizar las breves estadías en el hospital después del parto.

■ Enfermedad hemorrágica del recién nacido

Este trastorno se caracteriza por sangrado interno o externo espontáneo que comienza en cualquier momento después del nacimiento. La mayoría de las enfermedades hemorrágicas se debe a niveles anormalmente bajos de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K V, VII, IX, X, protrombina y proteínas C y S (Zipursky, 1999). Los recién nacidos cuyas madres tomaron medicamentos anticonvulsivos tienen un mayor riesgo debido a que suprimen la síntesis hepática materna de algunos de estos factores. La enfermedad hemorrágica clásica suele aparecer de 2 a 5 días después del nacimiento en los recién nacidos que no recibieron profilaxis con vitamina K en el momento del parto (Busfield, 2013). La hemorragia tardía logra ocurrir de 2 a 12 semanas en lactantes amamantados exclusivamente porque la leche materna contiene poca vitamina K. Otras causas de hemorragia neonatal no relacionadas con la vitamina K incluyen la hemofilia, la sífilis congénita, la sepsis, la púrpura trombocitopénica, la eritroblastosis y la hemorragia intracraneal.

La Academia Americana de Pediatría y la Asociación Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (2017) recomiendan la profilaxis de rutina para la enfermedad hemorrágica con una dosis de 0.5 a 1 mg de vitamina K₁ (fitonadiona) administrada por vía in-

tramuscular. La administración oral no es eficaz y la administración de vitamina K a la madre antes del parto da por resultado un transporte muy escaso al feto (Sankar, 2016).

■ Trombocitopenia

Las concentraciones anormalmente bajas de plaquetas en los recién nacidos a término pueden deberse a diversas etiologías, como trastornos inmunes, infecciones, medicamentos o defectos plaquetarios hereditarios, o alcanzan a ser parte de un síndrome congénito (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b). En muchos casos, la trombocitopenia es una extensión de un trastorno fetal como la infección por parvovirus B19, citomegalovirus, toxoplasmosis y otros tratados en los capítulos 64 y 65. La trombocitopenia neonatal ha sido reportada con la terapia antirretroviral materna para la infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (Smith, 2016). Los recién nacidos a término admitidos en NICU, en especial aquellos con sepsis, han acelerado el consumo de plaquetas (Eissa, 2013).

Trombocitopenia inmune

En mujeres con un trastorno autoinmune como el lupus eritematoso sistémico o la trombocitopenia inmunológica, la IgG antiplaquetaria materna se transfiere al feto y logra causar una destrucción acelerada de las plaquetas. La mayoría de los casos son leves y los niveles de plaquetas por lo general alcanzan un nadir a las 48 a 72 horas. La terapia con corticosteroides maternos generalmente no tiene efecto sobre las plaquetas fetales. La toma de muestras de sangre fetal para la determinación de plaquetas rara vez es necesaria, y las plaquetas usualmente son adecuadas para prevenir la hemorragia fetal durante el parto (capítulo 56, p. 1086).

Trombocitopenia aloinmune

La trombocitopenia aloinmune (AIT, *alloimmune thrombocytopenia*) o la trombocitopenia aloinmune neonatal (NAIT, *neonatal alloimmune thrombocytopenia*) es causada por la disparidad del antígeno plaquetario materno-fetal. Si se estimula la aloinmunización materna, los anticuerpos IgG antiplaquetarios transplacentarios causan trombocitopenia fetal grave y hemorragia grave (Winkelhorst, 2017). Esto se considera en detalle en el capítulo 15 (p. 307).

Síndrome de preeclampsia

La función y la destrucción de las plaquetas maternas pueden verse gravemente afectadas en mujeres con preeclampsia grave. Dicho esto, la trombocitopenia fetal o neonatal rara vez es causada por el síndrome de preeclampsia, incluso cuando la madre tiene trombocitopenia grave. Los hallazgos del gran estudio de parejas de madres e hijos nacidos en el Parkland Hospital disiparon los informes anteriores de una asociación de trombocitopenia neonatal con la preeclampsia (Pritchard, 1987). En cambio, se encontró que la trombocitopenia neonatal estaba asociada con el parto prematuro y sus numerosas complicaciones (capítulo 34, p. 636).

LESIONES DEL RECIÉN NACIDO

Las lesiones de nacimiento pueden complicar potencialmente cualquier parto. Por tanto, aunque algunos son más probablemente asociados con el parto quirúrgico mediante fórceps o vacuum, otros se ven con parto vaginal o cesárea por lo demás sin complicaciones. En esta sección, algunas lesiones se discuten en general,

CUADRO 33-4 Incidencia de trauma mayor y menor al nacimiento: Nueva Escocia, 1988-2001

Tipo de parto (tasa de trauma por 1 000)	Número	Trauma de nacimiento (Tasa por 1 000)	
		Mayor ^a	Menor ^b
Espontáneo (14)	88 324	1.2	13
Asistido			
Vacuum (71)	3 175	3.7	67
Fórceps (58)	10 478	5.2	53
Asistencia fallida			
Vacuum (105)	609	8.3	100
Fórceps (56)	714	7.0	50
Cesárea (8.6)	16 132	0.3	8.3
Trabajo de parto (12)	10 731	0.4	11.9
Sin trabajo de parto (1.2)	5 401	0.2	1.1
Todos (19.5)	119 432	1.6	18

^a Traumatismo mayor (*depressed skull fracture*): fractura de cráneo deprimida, hemorragia intracraneal, plexopatía braquial o combinación.

^b Traumatismo menor (*linear skull fracture*): fractura de cráneo lineal, otras fracturas, parálisis facial, cefalohematoma o combinación. Datos de Baskett, 2007.

pero las lesiones específicas se describen en otro lugar en relación con sus complicaciones obstétricas asociadas.

■ Incidencia

En tres estudios de población que incluyeron más de 8 millones de recién nacidos a término, la incidencia general de trauma de nacimiento fue de 20 a 26 por 1 000 partos (Baskett, 2007; Linder, 2012; Moczygamba, 2010). Los datos de Nueva Escocia muestran un riesgo de traumatismo general de 19.5 por 1 000 partos (cuadro 33-4). Sólo se encontraron 1.6 casos de traumatismo mayor por 1 000, y estas tasas fueron más altas con parto con fórceps o vacuum fallidos y más bajas con parto por cesárea sin trabajo de parto. Por tanto, la mayoría de las lesiones traumáticas fueron menores y tuvieron una incidencia de 18 por 1 000 partos.

Alexander y colaboradores (2006) describieron el trauma asociado con el parto por cesárea en un estudio de la Red de Unidades de Medicina Materno-Fetal (*Maternal-Fetal Medicine Units Network*). Se identificaron 400 lesiones en un total de 37 100 operaciones, una tasa de 11 por 1 000 partos por cesárea. Aunque predominaron las laceraciones cutáneas (7 por 1 000), las lesiones más graves en estos 400 bebés incluyeron 88 cefalohematomas, 11 fracturas claviculares, 11 parálisis de nervios faciales, nueve plexopatías braquiales y seis fracturas de cráneo.

■ Lesiones craneales

Las lesiones traumáticas en el cráneo que están asociadas con el trabajo de parto o el parto pueden ser *externas* y obvias, como una fractura de cráneo o mandibular; pueden ser *intracraneales*, y en algunos, son *encubiertas*. La cabeza fetal tiene una considerable plasticidad y puede sufrir un moldeado apreciable. En raras oca-

siones, el moldeado intenso logra provocar la rotura de las venas. Estos consiguen ser la vena cortical de puente que se vacía en el seno sagital, las venas cerebrales internas, la vena de Galeno o las del tentorio en sí. Como resultado, se puede observar hemorragia intracraneal, subdural e incluso epidural después de un parto vaginal aparentemente sin incidentes (Scheibl, 2012). El sangrado también logra ser asintomático. Por el contrario, las hemorragias subgaleales asociadas con los fórceps de parto de vacuum pueden ser potencialmente mortales (Doumouchtsis, 2008; Swanson, 2012). En casos raros de traumatismos craneales intensos, el tejido cerebral fetal puede embolizar el corazón o los pulmones (Cox, 2009).

Hemorragia intracraneal

La mayoría de los aspectos de la hemorragia intracraneal neonatal están relacionados con la edad gestacional. Específicamente, la mayoría de las hemorragias en el recién nacido prematuro se debe a hipoxia e isquemia. Sin embargo, en los recién nacidos a término, el trauma es la causa más frecuente. Algunas variedades se muestran en el cuadro 33-5. Es importante destacar que, en algunos recién nacidos, no se encuentra una causa putativa. La hemorragia intracraneal es asintomática en muchos casos. La incidencia informada varía, pero es más alta con partos quirúrgicos, tanto vaginales como por cesárea. En el estudio de Moczygemba y colegas (2010), para más de 8 millones de partos únicos, la tasa global de hemorragia intracraneal se aproximó a 0.2 por 1 000 nacimientos. En otro estudio, Werner y sus asociados (2011) citaron una incidencia combinada en más de 120 000 partos operativos únicos en nulíparas de 0.12%, o aproximadamente 1 en 750 procedimientos. Las tasas de hemorragia intracraneal fueron 1:385 con el parto al vacío; 1:515 con fórceps y 1:1 210 con parto por cesárea. En otro estudio, su incidencia fue de casi 1% después de las partos asistidos con vacuum (Simonson, 2007).

Según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2015), la incidencia de hemorragia intracraneal por traumatismo en el parto se ha reducido sustancialmente mediante la eliminación de partos vaginales instrumentados difíciles. Esto se verificó

en un informe de partos por fórceps de Kielland cuidadosamente realizados (Burke, 2012).

El pronóstico después de la hemorragia depende de su ubicación y extensión (consúltese el cuadro 33-5). Por ejemplo, las hemorragias subdural y subaracnoidea rara vez producen anomalías neurológicas, mientras que los hematomas grandes son graves. Cualquier sangrado en el parénquima por hemorragia intraventricular o intracerebelosa a menudo causa un daño permanente grave o la muerte. La hemorragia periventricular rara vez causa el tipo de secuelas que son comunes en los nacidos prematuros (capítulo 34, p. 639).

Los recién nacidos con desgarros hemorrágicos subdurales o infratentoriales traumáticos tendrán anomalías neurológicas desde el momento del nacimiento (Volpe, 1995). Los más gravemente afectados tienen estupor o coma, la rigidez nuchal y los opistótonos que empeoran en minutos u horas. Algunos recién nacidos que nacen deprimidos parecen mejorar hasta cerca de las 12 horas de edad, cuando se hacen evidentes la somnolencia, la apatía, el llanto débil, la palidez, la falta de amamantamiento, la disnea, la cianosis, los vómitos y las convulsiones.

La hemorragia intracraneal espontánea también se ha documentado en recién nacidos a término sanos (Rutherford, 2012; Shah, 2016). En un estudio prospectivo de imágenes por RM, Whitby y colaboradores (2004) encontraron que 6% de los que nacieron de forma espontánea y 28% de los que nacieron con el fórceps tuvieron una hemorragia subdural. Ninguno de estos tenía hallazgos clínicos y los hematomas se resolvieron a las 4 semanas en todos los lactantes.

Hematomas extracraneales

Estas colecciones de sangre se acumulan fuera de la bóveda del cráneo y se clasifican como un cefalohematoma o hemorragia subgaleal (figura 33-2). Desde su superficie más superficial hacia el interior, el cuero cabelludo está compuesto por piel, tejido subcutáneo, galea aponeurótica, espacio subgaleal y periostio de la bóveda craneana. La galea aponeurótica es un tejido fibroso denso, mientras que el espacio subgaleal contiene tejido suelto, fibroareolar.

CUADRO 33-5 Tipos principales de hemorragia intracraneal neonatal

Tipo	Etiología y neuropatogenia	Resultados clínicos
Subdural	Trauma, laceración tentorial, hoz de cerebelo o venosa (sinusal) que causa hematoma	Poco frecuentes pero potencialmente graves; el conjunto de síntomas varía dependiendo de la expansión del hematoma, pero generalmente <24 horas: irritabilidad, letargo y compresión del tronco cerebral
Subaracnoidea primaria	Posiblemente debida a traumatismo o hipoxia, excluye la HSA asociada con hemorragia subdural, intraventricular, intracerebral (AVM, aneurisma) o intracerebelosa	Común pero casi siempre benigna
Intracerebeloso	Trauma y tal vez hipoxia, la mayoría de los casos en recién nacidos prematuros	Infrecuente pero serio
Intraventricular	Traumatismo e hipoxia (sin causa discernible en 25%), hemorragia por lo general en el plexo coroideo	Poco frecuentes pero serias; síntomas de hemorragia subdural
Misceláneas	Traumatismo con hemorragia epidural o intracerebral. Infarto hemorrágico, embolia o trombosis en arteria o vena Coagulopatías, trombocitopenia o deficiencias de factores hereditarios Defecto vascular, aneurisma o AVM	Depende de la causa

AVM (arteriovenous malformation): malformación arteriovenosa; HSA (subarachnoid hemorrhage): hemorragia subaracnoidea. Datos de Volpe, 1995.

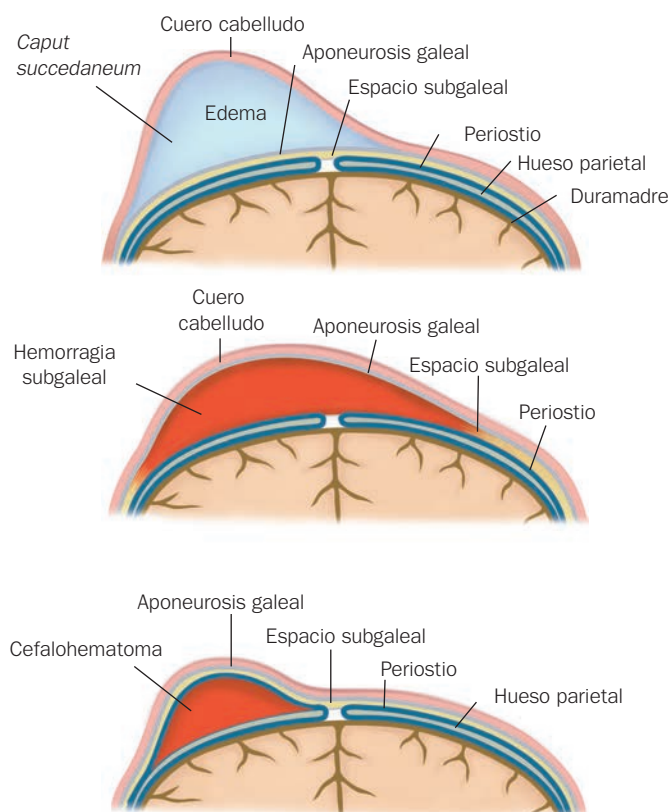


FIGURA 33-2 Esquema de lesiones extracraneales en el neonato que incluyen *caput succedaneum*, hemorragia subgaleal y cefalohematoma.

Atravesando el espacio subgaleal hay *venas emisarias* grandes y sin válvulas, que conectan los senos duros dentro del cráneo con las venas superficiales del cuero cabelludo. Tanto la galea aponeurótica como el espacio subgaleal abarcan los huesos occipital, parietal y frontal. En contraste, el periestio invierte cada hueso del cráneo individual y no cruza las líneas de sutura.

Los cefalohematomas son hematomas subperiosteales craneales. Estos se desarrollan a partir de fuerzas de cizallamiento durante el trabajo de parto y el parto que laceran las venas emisarias o diploicas. Afortunadamente, el periestio densamente adherido impide un rápido agrandamiento y limita el tamaño final del hematoma. La hemorragia puede estar sobre uno o ambos huesos parietales, pero se logra apreciar bordes palpables a medida que la sangre llega a los límites del periestio. Estos hematomas deben diferenciarse del *caput succedaneum*, que también se muestra en la figura 33-2. Un cefalohematoma puede no aparecer hasta horas después del parto, cuando se ha producido un sangrado suficiente para elevar el periestio. Después de identificarse, a menudo crece más y persiste durante semanas o incluso meses y el sangrado logra ser suficiente para causar anemia, como se explica en la página 625. Por el contrario, con el *caput succedaneum*, la inflamación del cuero cabelludo se debe a un edema de tejidos blandos que sobresale del periestio. El caput es máximo al nacer, se reduce rápidamente y, por lo general, desaparece en cuestión de horas o unos pocos días. De cuando en cuando se infecta y se logra formar un absceso (Kersten, 2008).

Los cefalohematomas son comunes, y en el estudio de Nueva Escocia que se muestra en el cuadro 33-3, representaron 80% de las lesiones traumáticas con una incidencia de 16 por 1 000 (Baskett, 2007). Rara vez se desarrollan en ausencia de trauma de na-

cimiento, y se reportó una incidencia de 11% en 913 recién nacidos a término, nacidos mediante extracción por vacuum (Simonson, 2007). En el estudio de la Red sobre los resultados de los partos por cesárea citados anteriormente, la incidencia de cefalohematoma fue de 2.4 por 1 000 operaciones (Alexander, 2006). Otros han informado de incidencias más bajas, aunque el cefalohematoma es más común con el vacuum en comparación con los partos con fórceps, 0.8 frente a 2.7 por 1 000 partos quirúrgicos (Werner, 2011).

La hemorragia subgaleal es consecuencia de laceración de una de las venas emisarias, con sangrado entre la galea aponeurótica y el periestio del cráneo (Shah, 2016). Aunque son más comunes con partos quirúrgicos, se han descrito casos de parto vaginal espontáneo (Liu, 2017). Debido a su tejido areolar suelto y gran área de superficie, pueden acumularse volúmenes significativos de sangre en este espacio potencial y consiguen extenderse desde el cuello hasta las órbitas y lateralmente hasta la fascia temporal sobre las orejas (Modanlou, 2016). La hipotensión resultante puede llevar a una morbilidad significativa y las tasas de mortalidad citadas varían de 12 a 18% (Chang, 2007; Kilani, 2006).

Fracturas del cráneo

Éstas son raras, pero son especialmente preocupantes debido a su asociación con las hemorragias intracraneales graves. Volpe (1995) considera tres tipos de lesiones craneales como fracturas: fracturas lineales, depresivas y osteodiasis occipital. En un estudio francés de casi 2 millones de partos entre 1990 y 2000, se informó que la incidencia de fracturas de cráneo fue de 3.7 por 100 000 nacimientos y 75% se asoció con partos vaginales instrumentados (Dupuis, 2005). Estos se ven en ocasiones con el parto espontáneo o por cesárea (figura 33-3). Estas últimas fracturas son más comunes cuando la cabeza está encajada en la pelvis. En tales casos, hay al menos tres causas posibles. Se puede producir una fractura como consecuencia de la compresión del cráneo contra el promontorio sacro, mediante la presión con la mano que se usa para levantar la cabeza en el parto por cesárea o con la presión de la mano aplicada de forma transvaginal por un asistente. Las fracturas se tratan con descompresión quirúrgica, aunque puede seguir una resolución espontánea (Basaldella, 2011).



FIGURA 33-3 Fractura de cráneo depresiva evidente inmediatamente después del parto por cesárea. El parto había progresado y la cabeza estaba en lo profundo de la pelvis. Un asistente realizó el desalojo de la cabeza del canal del parto usando presión manual hacia arriba a través de la vagina. (Usado con permiso del Dr. Kimberly M. Spoonts.)

■ Lesión de la médula espinal

El estiramiento excesivo de la médula espinal y la hemorragia y el edema asociados son raros. Por lo general, son causados por una tracción longitudinal o lateral excesiva de la columna vertebral o por torsión durante el parto. En algunos casos, las vértebras se fracturan o se dislocan. Menticoglou y colaboradores (1995) describieron 15 neonatos con este tipo de lesión de la médula espinal cervical alta y encontraron que todas las lesiones estaban asociadas con rotaciones de fórceps. La lesión de la médula espinal también puede ocurrir durante el parto de nalgas. Ross y colaboradores (2006) describieron la dislocación vertebral C₅₋₆ asociada con una maniobra de Zavanelli realizada debido a la distocia de hombros (capítulo 27, p. 523).

■ Lesiones del nervio periférico

Las lesiones traumáticas de los nervios consiguen ser graves y angustiosas, especialmente si son permanentes. Las lesiones pueden involucrar un solo nervio, o logran afectar una raíz nerviosa, un plexo o un tronco (Volpe, 1995).

Plexopatía braquial

Las lesiones del plexo braquial son relativamente comunes. Se identifican en 1 a 3 por 1 000 nacimientos a término (Baskett, 2007; Lindqvist, 2012; Wall, 2014). En el estudio informado por Moczygamba y colegas (2010), la incidencia de lesión del nervio braquial fue de 1.5 por 1 000 partos vaginales y 0.17 por 1 000 partos por cesárea. La incidencia entre 366 408 neonatos nacidos en el Parkland Hospital fue de 3.5 por 1 000 nacimientos (Wall, 2014). Los nacimientos de nalgas y la distocia de hombros son riesgos para este trauma. Sin embargo, la plexopatía grave también logra ocurrir sin factores de riesgo (Torki, 2012).

Con la plexopatía, la lesión daña las raíces nerviosas que alimentan el plexo braquial, C₅₋₈ y T₁. Con hemorragia y edema, la función axonal puede verse afectada temporalmente, pero las posibilidades de recuperación son buenas. Sin embargo, con avulsión, el pronóstico es malo. En 90% de los casos, el daño a las raíces nerviosas C₅₋₆ causa *parálisis de Erb* o de *Duchenne* (Volpe, 1995). Las lesiones con el parto de nalgas son normalmente de este tipo, mientras que las lesiones más extensas siguen a los partos cefálicos difíciles (Ubachs, 1995). Las raíces C₅₋₆ se unen para formar el tronco superior del plexo y la lesión conduce a la parálisis de los músculos deltoides, infraespinoso y flexor del antebrazo. El brazo afectado se mantiene recto y se gira internamente, el codo se extiende y la muñeca y los dedos se flexionan. La función del dedo por lo general se mantiene. Debido a que la tracción lateral en la cabeza fetal se emplea con frecuencia para efectuar el parto de los hombros en presentaciones de vértices normales, la mayoría de los casos de parálisis de Erb siguen a partos que no parecen ser difíciles.

El daño a las raíces C₈-T₁ que abastecen al plexo inferior da como resultado una *parálisis de Klumpke*, en la cual la mano está flácida. La afectación total de todas las raíces nerviosas del plexo braquial da como resultado la flacidez del brazo y la mano y, con un daño grave, también puede haber *síndrome de Horner*.

Debido a su importancia, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2014a) convocó un grupo de trabajo para revisar los estudios existentes. Este grupo de trabajo concluyó que la distocia de hombros no se puede predecir con precisión, pero en la mayoría de los casos, la muerte axonal no se produce y el pronóstico es bueno. Lindqvist y asociados (2012) informaron una recuperación completa en 86% de los niños con trauma C₅₋₆, que fue la lesión más común y en 38% de los que tenían daño C₅₋₇. Sin embargo, aquellos con lesiones C₅₋₈-T₁ globales siempre tuvieron



FIGURA 33-4 Lesión del nervio facial izquierdo. Esto se resolvió casi por completo dos días después del parto.

una discapacidad permanente. La fractura clavicular asociada es algo protectora (Wall, 2014). La exploración quirúrgica y la posible reparación pueden mejorar la función si hay una parálisis persistente (Malessy, 2009).

Parálisis facial

El traumatismo en el nervio facial ocurre con frecuencia a medida que emerge del foramen estilomastoideo y esto logra causar parálisis facial (**figura 33-4**). La incidencia, que varía de 0.2 a 7.5 por 1 000 nacimientos a término, probablemente está influenciada por el vigor con el que se busca el diagnóstico (Al Tawil, 2010; Moczygamba, 2010). La parálisis facial puede ser evidente en el momento del parto o alcanza a desarrollarse poco después del nacimiento. Con mayor frecuencia se asocia con parto vaginal sin complicaciones. Sin embargo, en una serie, una cuarta parte de los casos se realizó después de una cesárea (Alexander, 2006; Al Tawil, 2010). El daño a los nervios faciales es probablemente más común con los fórceps bajos (Levine, 1984). Es posible que el daño sea causado por la presión ejercida por la cuchilla posterior cuando los fórceps se han colocado oblicuamente en la cabeza fetal. En estos casos, las marcas de fórceps indican la causa de la lesión. La recuperación espontánea en unos pocos días es la regla, sin embargo, se ha descrito una parálisis permanente (Al Tawil, 2010).

■ Fracturas

La mayoría de las fracturas de huesos largos siguen a partos difíciles, sin embargo, este no es siempre el caso. Como mínimo, la palpación de las clavículas y los huesos largos está indicada para todos los recién nacidos después de un parto difícil. La crepitación o una irregularidad inusual deben provocar un examen radiográfico.

Las *fracturas claviculares* son complicaciones comunes, impredecibles e inevitables del parto normal. Su incidencia es de 5 a 10 por cada 1 000 nacidos vivos (Linder, 2012; Moczygamba, 2010). Aparte del género femenino, no se han identificado factores de riesgo específicos, como el peso al nacer y el modo de parto. Las fracturas de clavículas protegen contra la plexopatía braquial cuando hay distocia de los hombros (Wall, 2014).

Las *fracturas de húmero* son poco frecuentes y 70% sigue a un nacimiento sin complicaciones (Turpenney, 1993). Otras se aso-

cian con el parto difícil de los hombros en los partos cefálicos y de un brazo extendido en los partos de nalgas. Radiográficamente, a menudo son del tipo tallo verde, aunque pueden producirse fracturas completas y fracturas epifisarias del húmero distal (Tharakan, 2016).

Las *fracturas femorales* son raras y, por lo general, se asocian con el parto de nalgas vaginales. En ocasiones siguen el parto por cesárea y, en un informe, fueron bilaterales (Cebesoy, 2009). Debido a que la mayoría de los fetos con presentación de nalgas ahora se somete a cesárea, la mayoría de estas fracturas está asociadas con este modo (Alexander, 2006; Cebesoy, 2009).

Se han informado *fracturas mandibulares*, son raras y han sido revisadas por Vasconcelos y colaboradores (2009). Los casos raros de *dislocación vertebral cervical* en fetos presentados de nalgas o después de la maniobra de Zavanelli se discutieron anteriormente (Ross, 2006). Por último, por lo regular se encuentran *fracturas de costillas* (Khan, 2016).

■ Lesiones musculares

La lesión del músculo esternocleidomastoideo en el pasado generalmente se observaba con el parto de nalga vaginal. Los hematomas del músculo o la vaina fascial pueden resolverse lentamente con la contracción cicatricial. Con el crecimiento normal del cuello, el músculo dañado menos elástico no se alarga adecuadamente. Como resultado, la cabeza se gira gradualmente hacia el lado de la lesión, la *tortícolis*.

■ Lesiones de tejidos blandos

Posiblemente, cualquier órgano o parte fetal podría lesionarse con un parto vaginal o por cesárea. Algunos de estos incluyen hematomas hepáticos subcapsulares que se presentan como hematoma inguinal y escrotal. En tales casos, las equimosis de la región inguinal se denominan *signo de Stabler* y las del escroto se denominan *signo de Bryant* (Heyman, 2011; Saroha, 2015). La hemorragia traumática de la glándula tímica en pacientes con hiperplasia subyacente o quiste se ha descrito antes, durante y después del parto (Eifinger, 2007; Saksenberg, 2001). También se han informado lesiones en el sexto nervio craneal con parálisis resultante del músculo ocular del recto lateral (Galbraith, 1994).

■ Lesiones congénitas por deformidad

Varias lesiones crean defectos morfológicos sostenidos mucho antes del parto. Uno es el síndrome de la banda amniótica causado cuando una tira libre de amnios forma un anillo focal alrededor de una extremidad o dígito. Eventualmente puede resultar deformación o amputación. En ocasiones, la parte amputada se logra encontrar dentro del útero. La génesis de tales bandas se debate y discute en el capítulo 6 (p. 116). Una anomalía similar es un *defecto de reducción de la extremidad* asociado con el muestreo de vellosidades coriónicas realizado antes de las 9 semanas de gestación (capítulo 14, p. 294).

Varias anomalías posturales congénitas se forman cuando una estructura fetal normalmente desarrollada se deforma por factores mecánicos intrauterinos. Los ejemplos de estos últimos incluyen oligohidramnios crónicos, así como el movimiento fetal restringido impuesto por una cavidad uterina anormalmente formada o pequeña o por la presencia de fetos adicionales. Algunas deformaciones mecánicas incluyen *talipes equinovarus* (pie zambo), escoliosis y dislocación de cadera (Miller, 1981). Los talipes y otras anomalías posicionales del pie se asocian con rotura de la membrana de la amniocentesis temprana entre las semanas 11 y 13 de gestación (capítulo 14, p. 293).

REFERENCIAS

- Ahlin K, Himmelmann K, Hagberg G, *et al.* Cerebral palsy and perinatal infection in children born at term. *Obstet Gynecol* 2013;122:41.
- Ahlin K, Himmelmann K, Nissson S, *et al.* Antecedents of cerebral palsy according to severity of motor impairment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95(7):793.
- Akin MA, Coban D, Doganay S, *et al.* Intrahepatic and adrenal hemorrhage as a rare cause of neonatal anemia. *J Perinat Med* 2011;39(3):353.
- Al Tawil K, Saleem N, Kadri H, *et al.* Traumatic facial nerve palsy in newborns: is it always iatrogenic? *Am J Perinatol* 2010;27:711.
- Alexander JM, Leveno KJ, Hauth J, *et al.* Fetal injury associated with cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006;108:885.
- Alfirevic Z, Devane D, Gyte GM, *et al.* Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database System Rev* 2017;2:CD006066.
- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for perinatal care*. 8a. ed. Elk Grove Village: AAP; 2017.
- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Defining the pathogenesis and pathophysiology*. Elk Grove Village: AAP; 2003.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Neonatal brachial plexus palsy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Brachial Plexus Palsy. *Obstet Gynecol* 2014a;123(4):902.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2014b;123(4):896.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Operative vaginal delivery. *Practice Bulletin* Nro. núm, November 2015
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Amniocentesis does not prevent meconium aspiration syndrome. *Committee Opinion* núm. 346, October 2006, Reaffirmed 2016a
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Thrombocytopenia in pregnancy. *Practice Bulletin* núm. 166, September 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Approaches to limit intervention during labor and birth. *Committee Opinion* núm. 687, February 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Delayed cord clamping after birth. *Committee Opinion* núm. 684, January 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Delivery of a newborn with meconium-stained amniotic fluid. *Committee Opinion* núm. 689, March 2017c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Practice Bulletin* Nro. 106, July 2009, Reaffirmed 2017d
- American College of Obstetricians and Gynecologists, American Academy of Pediatrics. *Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome*. 2a. ed. Washington: ACOG; 2014c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, American Academy of Pediatrics. The Apgar score. *Committee Opinion* núm. 644, October 2017e.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, American Society of Addiction Medicine. Opioid use disorder in pregnancy. *Committee Opinion* núm. 711, August 2017f.
- Anadkat KS, Kuzniewicz MW, Chaudhari BP, *et al.* Increased risk for respiratory distress among white, male, late preterm and term infants. *J Perinatol* 2012;32(10):750.
- Avagliano L, Marconi AM, Candiani M, *et al.* Thrombosis of the umbilical vessels revisited. An observational study of 317 consecutive autopsies at a single institution. *Hum Pathol* 2010;41:971.
- Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, *et al.* Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014;371(2):140.
- Barbu D, Mert I, Kruger M, *et al.* Evidence of fetal central nervous system injury in isolated congenital heart defects: microcephaly at birth. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(1):43.e1.
- Basaldella L, Marton E, Bekelis K, *et al.* Spontaneous resolution of atraumatic intrauterine ping-pong fractures in newborns delivered by cesarean section. *J Child Neurol* 2011;26:1149.
- Baskett TF, Allen VM, O'Connell CM, *et al.* Fetal trauma in term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:499.e1.
- Bax M, Tydeman C, Flodmark O, *et al.* Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European cerebral palsy study. *JAMA* 2006;296:1602.

- Bednarek N, Mathur A, Inder T, *et al.* Impact of therapeutic hypothermia on MRI diffusion changes in neonatal encephalopathy. *Neurology* 2012; 78:1420.
- Berthelot-Ricou A, Lacroze V, Courbiere B, *et al.* Respiratory distress syndrome after elective caesarean section in near term infants: a 5-year cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;26(2):176.
- Bhutani VK, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2011;128(4):e1046.
- Blair E, de Groot JH, Nelson KD, *et al.* Placental infarction identified by macroscopic examination and risk of cerebral palsy in infants at 35 weeks of gestational age and over. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(2):124.e1.
- Bloom S, Ramin S, Neyman S, *et al.* Meconium stained amniotic fluid: is it associated with elevated erythropoietin levels? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:360.
- Boskabadi H, Zakerihamid M, Sadeghian MH, *et al.* Nucleated red blood cells count as a prognostic biomarker in predicting the complications of asphyxia in neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(21):2551.
- Bryne DL, Gau G. In utero meconium aspiration: an unpreventable cause of neonatal death. *BJOG* 1987;94:813.
- Burke BL, Robbins JM, Bird TM, *et al.* Trends in hospitalizations for neonatal jaundice and kernicterus in the United States, 1988-2005. *Pediatrics* 2009;123(2):524.
- Burke N, Field K, Mujahid F, *et al.* Use and safety of Kielland's forceps in current obstetric practice. *Obstet Gynecol* 2012;120(4):766.
- Busfield A, Samuel R, McNinch A, *et al.* Vitamin K deficiency bleeding after NICE guidance and withdrawal of Konakion Neonatal: British Paediatric Surveillance Unit study, 2006-2008. *Arch Dis Child* 2013; 98:41.
- Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ, *et al.* The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med* 2001; 344:467.
- Cebesoy FB, Cebesoy O, Incebiyik A, *et al.* Bilateral femur fracture in a newborn: an extreme complication of cesarean delivery. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279:73.
- Chang HY, Peng CC, Kao HA, *et al.* Neonatal subgaleal hemorrhage: clinical presentation, treatment, and predictors of poor prognosis. *Pediatr Int* 2007;49(6):903.
- Chang PW, Newman TB, Maisels MJ, *et al.* Update on predicting severe hyperbilirubinemia and bilirubin neurotoxicity risks in neonates. *Curr Pediatr Rev* January 23, 2017 [Epub ahead of print].
- Choi HJ, Hahn S, Lee J, *et al.* Surfactant lavage therapy for meconium aspiration syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2012;101:183.
- Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, *et al.* Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2012. *MMWR* 2016;65(3):1.
- Clark SL, Hankins GD. Temporal and demographic trends in cerebral palsy—fact and fiction. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:628.
- Colombatti R, Sainati L, Trevisanuto D, *et al.* Anemia and transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21(1):2.
- Cox P, Silvestri E, Lazda E, *et al.* Embolism of brain tissue in intrapartum and early neonatal deaths: report of 9 cases. *Pediatr Dev Pathol* 2009; 12(6):464.
- Cui Z, Zhang Y, Liang L, *et al.* Macular hemorrhages associated with neonatal polycythemia and thrombocytopenia: a case report. *Arch Pediatr* 2017;24(2):140.
- Davis RO, Phillips JB III, Harris BA Jr, *et al.* Fatal meconium aspiration syndrome occurring despite airway management considered appropriate. *Am J Obstet Gynecol* 1985;141:731.
- DeJong EP, Lindenburg IT, van Klink JM, *et al.* Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long term neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(3):204.e1.
- Dijk PH, Hulzebos C. An evidence-based view on hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatr* 2012;Suppl 101(464):3.
- Dijkhoorn MJ, Visser GHA, Fidler VJ, *et al.* Apgar score, meconium and acidemia at birth in relation to neonatal neurological morbidity in term infants. *BJOG* 1986;86:217.
- Dooley SL, Pesavento DJ, Depp R, *et al.* Meconium below the vocal cords at delivery: correlation with intrapartum events. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:767.
- Doumouchtsis SK, Arulkumaran S. Head trauma after instrumental births. *Clin Perinatol* 2008;35:69.
- Dupuis O, Silveira R, Dupont C, *et al.* Comparison of "instrument-associated" and "spontaneous" obstetric depressed skull fractures in a cohort of 68 neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:165.
- Eggert LD, Wiedmeier SE, Wilson J, *et al.* The effect of instituting a prehospital-discharge newborn bilirubin screening program in an 18-hospital health system. *Pediatrics* 2006;117:e855.
- Eifinger F, Ernestus K, Benz-Bohm G, *et al.* True thymic hyperplasia associated with severe thymic cyst bleeding in a newborn: a case report and review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 2007;11:358.
- Eissa DS, El-Farrash RA. New insights into thrombopoiesis in neonatal sepsis. *Platelets* 2013;24(2):122.
- El Houchi SZ, Iskander I, Gamaleldin R, *et al.* Prediction of 3- to 5-month outcomes from signs of acute bilirubin toxicity in newborn infants. *J Pediatr* 2017;183:51.
- El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, *et al.* Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD002054.
- Ensing S, Abu-Hanna A, Schaaf JM, *et al.* Trends in birth asphyxia, obstetric interventions and perinatal mortality among term singletons: a nationwide cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(6):632.
- Fauchère JC, Koller BM, Tschopp A, *et al.* Safety of early high-dose recombinant erythropoietin for neuroprotection in very preterm infants. *J Pediatr* 2015;167(1):52.
- Finnegan LP, Connaughton JF Jr, Kron RE, *et al.* Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis* 1975;2:141.
- Fischer C, Rybakowski C, Ferdynus C, *et al.* A population-based study of meconium aspiration syndrome in neonates born between 37 and 43 weeks of gestation. *Int J Pediatr* 2012;2012:321545.
- Frank R, Garfinkle J, Oskoui M, *et al.* Clinical profile of children with cerebral palsy born term compared with late- and post-term: a retrospective cohort study. *BJOG* 2017;124(11):1738.
- Fraser WD, Hofmeyr J, Lede R, *et al.* Amnioinfusion for the prevention of the meconium aspiration syndrome. Amnioinfusion Trial Group. *N Engl J Med* 2005;353:909.
- Galbraith RS: Incidence of sixth nerve palsy in relation to mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1158.
- Garfinkle J, Wintermark P, Shevell MI, *et al.* Cerebral palsy after neonatal encephalopathy: how much is preventable? *J Pediatr* 2015;167(1):58.
- Garg N, Choudhary M, Sharma D, *et al.* The role of early inhaled budesonide therapy in meconium aspiration in term newborns: a randomized control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(1):36.
- Gazzin S, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurological damage. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:154.
- Gilbert WM, Jacoby BN, Xing G, *et al.* Adverse obstetric events are associated with significant risk of cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:328.
- Gilstrap LC III, Leveno KJ, Burris J, *et al.* Diagnosis of asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:825.
- Glass HG, Hong KJ, Rogers EE, *et al.* Risk factors for epilepsy in children with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 2011;70(5):535.
- Goldaber KG, Gilstrap LC III, Leveno KJ, *et al.* Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol* 1991;78:1103.
- Graham EM, Adami RR, McKenney SL, *et al.* Diagnostic accuracy of fetal heart rate monitoring in the identification of neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2014;124(3):507.
- Grünebaum A, McCullough LB, Sapra KJ, *et al.* Apgar score of 0 at 5 minutes and neonatal seizures or serious neurologic dysfunction in relation to birth setting. *Am J Obstet Gynecol* 2013;200:323.e1.
- Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, *et al.* Seven-to-eight year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 2012;71(12):205.
- Gyamfi-Bannerman C, Blackwell TS, Tita AT, *et al.* Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med* 2016; 374(14):1311.
- Harrington DJ, Redman CW, Moulden M, *et al.* Long-term outcome in surviving infants with Apgar zero at 10 minutes: a systematic review of the literature and hospital-based cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:463.
- Harteman J, Groenendaal F, Benders M, *et al.* Role of thrombophilic factors in full-term infants with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 2013; 73(1):80.
- Heyman S, Vervloessem D. Bryant's and Stabler's signs after a difficult delivery. *N Engl J Med* 2011;365:1824.
- Higgins RD, Saade G, Polin RA, *et al.* Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2016;127(3):426.

- Hirakawa E, Ibara S, Tokuhisa T, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation in 61 neonates: Single-center experience. *Pediatr Int* 2017;59(4):438.
- INFANT Collaborative Group. Computerised interpretation of fetal heart rate during labour (INFANT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389(10080):1719.
- Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, *et al.* Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165(8):692.
- Johnson C, Burd I, Northington F, *et al.* Clinical chorioamnionitis is associated with a more severe metabolic acidosis in neonates with suspected hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:S205.
- Kaandorp JJ, Benders MJ, Schuit E, *et al.* Maternal allopurinol administration during suspected fetal hypoxia: a novel neuroprotective intervention? A multicentre randomised placebo controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(3):F216.
- Kaplan M, Bromiker R, Hammerman C, *et al.* Severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus: are these still problems in the third millennium? *Neonatology* 2011;100(4):354.
- Katz VL, Bowes WA Jr. Meconium aspiration syndrome: reflections on a murky subject. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(1 Pt 1):171.
- Kersten CM, Moellering CM, Mato S, *et al.* Spontaneous drainage of neonatal cephalohematoma: a delayed complication of scalp abscess. *Clin Pediatr* 2008;47(2):183.
- Khan NA, Lam V, Rickett A, *et al.* Unforeseen rib fracture findings in infant chest radiographs: evidence of non-accidental injury or simply a case of birth trauma? *BMJ Case Rep* June 30, 2016.
- Kilani RA, Wetmore J. Neonatal subgaleal hematoma: presentation and outcome—radiological findings and factors associated with mortality. *Am J Perinatol* 2006;23(1):41.
- Kirton A, Armstrong-Wells J, Chang T, *et al.* Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: the International Pediatric Stroke Study. *Pediatrics* 2011;128(6):e1402.
- Kraft WK, Adeniyi-Jones SC, Chervoneva I, *et al.* Buprenorphine for the treatment of the neonatal abstinence syndrome. *N Engl J Med* 2017;376(24):2341.
- Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, *et al.* Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* 2012;129(5):1.
- Kwon JM, Guillet R, Shankaran S, *et al.* Clinical seizures in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy have no independent impact on neurodevelopmental outcome: secondary analyses of data from the Neonatal Research Network hypothermia trial. *J Child Neurol* 2011;26:322.
- Lee J, Romero R, Lee KA, *et al.* Meconium aspiration syndrome: a role for fetal systemic inflammation. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(3):366.e1.
- Lee YK, Penn A, Patel M, *et al.* Hypothermia-treated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: optimal timing of quantitative ADC measurement to predict disease severity. *Neuroradiol J* 2017;30(1):28.
- Leveno KJ, Quirk JG Jr, Cunningham FG, *et al.* Prolonged pregnancy. I. Observations concerning the causes of fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:465.
- Levine MG, Holroyde J, Woods JR, *et al.* Birth trauma: incidence and predisposing factors. *Obstet Gynecol* 1984;63:792.
- Lin TY, Ebb DH, Boepple PA, *et al.* Case 12—2015. A newborn boy with respiratory distress, lethargy, and hypernatremia. *N Engl J Med* 2015;372(16):1550.
- Lindenburg IT, van Klink JM, Smits-Wintjens EH, *et al.* Long-term neurodevelopmental and cardiovascular outcome after intrauterine transfusions for fetal anaemia: a review. *Prenat Diagn* 2013;33:815.
- Lindenskov PH, Castellheim A, Saugstad OD, *et al.* Meconium aspiration syndrome: possible pathophysiological mechanisms and future potential therapies. *Neonatology* 2015;107(3):225.
- Linder I, Melamed N, Kogan A, *et al.* Gender and birth trauma in full-term infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(9):1603.
- Lindqvist PG, Erichs K, Molnar C, *et al.* Characteristics and outcome of brachial plexus birth palsy in neonates. *Acta Paediatr* 2012;101(6):579.
- Liu J, Shi Y, Dong JY, *et al.* Clinical characteristics, diagnosis and management of respiratory distress syndrome in full-term neonates. *Clin Med J (Engl)* 2010;123:2640.
- Liu LY, Antaya RJ. Neonatal subgaleal hematoma from trauma during vaginal delivery without instrument use. *Pediatr Dermatol* 2017;34(1):e40.
- Maisonneuve E, Audibert F, Guillaud L, *et al.* Risk factors for severe neonatal acidosis. *Obstet Gynecol* 2011;118(4):818.
- Malessy MJ, Pondaag W. Obstetric brachial plexus injuries. *Neurosurg Clin North Am* 2009;20(1):1.
- Malin GL, Morris RK, Khan KS, *et al.* Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1471.
- Malla RR, Asimi R, Teli MA, *et al.* Erythropoietin monotherapy in perinatal asphyxia with moderate to severe encephalopathy: a randomized placebo-controlled trial. *J Perinatol* 2017;37(5):596.
- Martinez-Biarge M, Madero R, Gonzalez A, *et al.* Perinatal morbidity and risk of hypoxic-ischemic encephalopathy associated with intrapartum sentinel events. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(2):148.
- McAdams RM, Chabra S. Umbilical cord haematoma and adrenal haemorrhage in a macrosomic neonate with anaemia. *BMJ Case Rep*; February 3, 2016.
- McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, *et al.* Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD004074.
- McIntyre S, Blair E, Badawi N, *et al.* Antecedents of cerebral palsy and perinatal death in term and late preterm singletons. *Obstet Gynecol* 2013;122:869.
- McKinlay CJ, Alsweiler JM, Ansell JM, *et al.* Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomes at 2 years. *N Engl J Med* 2015;373(16):1507.
- Menticoglou SM, Perlman M, Manning FA, *et al.* High cervical spinal cord injury in neonates delivered with forceps: report of 15 cases. *Obstet Gynecol* 1995;86:589.
- Miller ME, Graham JM Jr, Higginbottom MC, *et al.* Compression-related defects from early amnion rupture: evidence for mechanical teratogenesis. *J Pediatr* 1981;98:292.
- Moczygemba CK, Paramsothy P, Meikle S, *et al.* Route of delivery and neonatal birth trauma. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(4):361.e1.
- Modanlou H, Hutson S, Merritt AT, *et al.* Early blood transfusion and resolution of disseminated intravascular coagulation associated with massive subgaleal hemorrhage. *Neonatal Netw* 2016;35(1):37.
- Moster D, Lie RT, Irgens LM, *et al.* The association of the Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: a population-based study in term infants. *J Pediatr* 2001;138(6):798.
- Moster D, Lie RT, Markstad T, *et al.* Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008;359:262.
- Natarajan CK, Sankar MJ, Jain K, *et al.* Surfactant therapy and antibiotics in neonates with meconium aspiration syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2016a;36(Suppl 1):S49.
- Natarajan G, Pappas A, Shankaran S, *et al.* Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Semin Perinatol* 2016b;40(8):549.
- Nelson DB, Lucke AM, McIntire DD, *et al.* Obstetric antecedents to body cooling treatment of the newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:115.
- Nelson KB, Blair E. Prenatal factors in singletons with cerebral palsy born at or near term. *N Engl J Med* 2015;373(10):946.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy: multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 1986a;315:81.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy: univariate analysis of risks. *Am J Dis Child* 1985;139:1031.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of seizure disorders in early childhood. *Am J Dis Child* 1986;140:1053.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Obstetric complications as risk factors for cerebral palsy or seizure disorders. *JAMA* 1984;251:1843.
- Nelson KB, Grether JK. Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants of normal birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:507.
- Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, *et al.* Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. *N Engl J Med* 2006;354:1889.
- O'Callaghan M, MacLennan A. Cesarean delivery and cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013;122:1169.
- O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, *et al.* Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2011;118(3):576.
- O'Leary CM, Watson L, D'Antoine H, *et al.* Heavy maternal alcohol consumption and cerebral palsy in the offspring. *Dev Med Child Neurol* 2012;54:224.
- Phelan JP, Ahn MO. Perinatal observations in forty-eight neurologically impaired term infants. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:424.
- Phelan JP, Ahn MO, Korst L, *et al.* Is intrapartum fetal brain injury in the term fetus preventable? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:318.

- Plevani C, Pozzi I, Locatelli A, *et al.* Risk factors of neurological damage in infants with asphyxia. *Abstract No. 414, Am J Obstet Gynecol* 2013;208 (1 Suppl):S182.
- Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA, *et al.* How often does maternal preeclampsia-eclampsia incite thrombocytopenia in the fetus? *Obstet Gynecol* 1987;69:292.
- Ramachandrapa A, Rosenberg ES, Wagoner S, *et al.* Morbidity and mortality in late preterm infants with severe hypoxic respiratory failure on extra-corporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 2011;159(2):192.
- Redline RW. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta* 2008;22:S86.
- Ree IM, Smits-Wintjens VE, van der Bom JG, *et al.* Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert Rev Hematol* 2017;10(7):607.
- Reuter S, Moser C, Baack M, *et al.* Respiratory distress in the newborn. *Pediatr Rev* 2014;35(10):417.
- Richey S, Ramin SM, Bawdon RE, *et al.* Markers of acute and chronic asphyxia in infants with meconium-stained amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1212.
- Robinson MN, Peake LJ, Ditchfield MR, *et al.* Magnetic resonance imaging findings in a population-based cohort of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2008;51(1):39.
- Ross MG, Beall MH. Cervical neck dislocation associated with the Zavanelli maneuver. *Obstet Gynecol* 2006;108:737.
- Rossi AC, Vanderbilt D, Chmait RH, *et al.* Neurodevelopmental outcomes after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;118(5):1145.
- Rutherford MA, Ramenghi LA, Cowan FM, *et al.* Neonatal stroke. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(5):F377.
- Saksenberg V, Bauch B, Reznik S, *et al.* Massive acute thymic haemorrhage and cerebral haemorrhage in an intrauterine fetal death. *J Clin Pathol* 2001;54:796.
- Sankar MJ, Chandrasekaran A, Kumar P, *et al.* Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review. *J Perinatol* 2016;36 (Suppl 1):S29.
- Saroha M, Batra P, Dewan P, *et al.* Genital injuries in neonates following breech presentation. *J Neonatal Perinatal Med* 2015;8(4):421.
- Scheibl A, Calderon EM, Borau MJ, *et al.* Epidural hematoma. *J Pediatr Surg* 2012;47(2):e19.
- Sgro M, Campbell D, Barozzino T, *et al.* Acute neurological findings in a national cohort of neonates with severe neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2011;31(6):392.
- Sgro M, Kandasamy S, Shah V, *et al.* Severe neonatal hyperbilirubinemia decreased after the 2007 Canadian guidelines. *J Pediatr* 2016;171:43.
- Shah NA, Wusthoff CJ. Intracranial hemorrhage in the neonate. *Neonatal Netw* 2016;35(2):67.
- Shankaran S, Branes PD, Hintz SR, *et al.* Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(6):F398.
- Shatrov JG, Birch SC, Lam FT, *et al.* Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:387.
- Silva AM, Smith RN, Lehmann CU, *et al.* Neonatal nucleated red blood cells and the prediction of cerebral white matter injury in preterm infants. *Obstet Gynecol* 2006;107:550.
- Simonson C, Barlow P, Dehennin N, *et al.* Neonatal complications of vacuum-assisted delivery. *Obstet Gynecol* 2007;110:189.
- Singh BS, Clark RH, Powers RJ, *et al.* Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period. *J Perinatol* 2009;29(7):497.
- Slusher TM, Olusanya BO, Vreman HJ, *et al.* A randomized trial of phototherapy with filtered sunlight in African neonates. *N Engl J Med* 2015;373(12):1115.
- Smith C, Weinberg A, Forster JE, *et al.* Maternal lopinavir-ritonavir is associated with fewer adverse events in infants than nelfinavir or atazanavir. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2016;2016:9848041.
- Smithers-Sheedy H, McIntyre S, Gibson C, *et al.* A special supplement: findings from the Australian Cerebral Palsy Register, birth years 1993 to 2006. *Dev Med Child Neurol* 2016;58(Suppl 2):5.
- Spruijt M, Steggerda S, Rath M, *et al.* Cerebral injury in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Obstet Gynecol* 2012;120(1):15.
- Stanley FJ, Blair E. Why have we failed to reduce the frequency of cerebral palsy? *Med J Aust* 1991;154:623.
- Stoknes M, Andersen GL, Dahlseng MO, *et al.* Cerebral palsy and neonatal death in term singletons born small for gestational age. *Pediatrics* 2012;130(6):e1629.
- Strijbis EM, Oudman I, van Essen P, *et al.* Cerebral palsy and the application of the international criteria for acute intrapartum hypoxia. *Obstet Gynecol* 2006;107:1357.
- Stuart A, Olausson PO, Kallen K, *et al.* Apgar scores at 5 minutes after birth in relation to school performance at 16 years of age. *Obstet Gynecol* 2011;118 (2 Pt 1):201, 2011.
- Swanson AE, Veldman A, Wallace EM, *et al.* Subgaleal hemorrhage: risk factors and outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(2):260.
- Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, *et al.* Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166(6):558.
- Takenouchi T, Kasdorf E, Engel M, *et al.* Changing pattern of perinatal brain injury in term infants in recent years. *Pediatr Neurol* 2012;46(2):106.
- Thacker SB, Stroup DF, Peterson HB, *et al.* Efficacy and safety of intrapartum electronic fetal monitoring: an update. *Obstet Gynecol* 1995;86:613.
- Tharakan SJ, Lee RJ, White AM, *et al.* Distal humeral epiphyseal separation in a newborn. *Orthopedics* 2016;39(4):e764.
- Thorngren-Jerneck K, Herbst A. Perinatal factors associated with cerebral palsy in children born in Sweden. *Obstet Gynecol* 2006;108:1499.
- Tolia VN, Patrick SW, Bennett MM, *et al.* Increasing incidence of the neonatal abstinence syndrome in U.S. neonatal ICUs. *N Engl J Med* 2015;372(22):2118.
- Torfs CP, van den Berg B, Oechsli FW, *et al.* Prenatal and perinatal factors in the etiology of cerebral palsy. *J Pediatr* 1990;116:615.
- Torki M, Barton L, Miller D, *et al.* Severe brachial plexus palsy in women without shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 2012;120(3):539.
- Turpenny PD, Nimmo A. Fractured clavicle of the newborn in a population with a high prevalence of grand-multiparity: analysis of 78 consecutive cases. *BJOG* 1993;100:338.
- Ubachs JM, Slooff AC, Peeters LL, *et al.* Obstetric antecedents of surgically treated obstetric brachial plexus injuries. *BJOG* 1995;102:813.
- Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, *et al.* Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:597.
- Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G, *et al.* Follow-up of neonates with total serum bilirubin levels ≥ 25 mg/dL: a Danish population-based study. *Pediatrics* 2012;130(1):61.
- Vasconcelos BC, Lago CA, Nogueira RV, *et al.* Mandibular fracture in a premature infant: a case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(1):218.
- Villamor E, Tedroff K, Peterson M, *et al.* Association between maternal body mass index in early pregnancy and incidence of cerebral palsy. *JAMA* 2017;317(9):925.
- Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 3^a ed. Philadelphia: Saunders; 1995.
- Wall LB, Mills JK, Leveno KJ, *et al.* Incidence and prognosis of neonatal brachial plexus palsy with and without clavicle fractures. *Obstet Gynecol* 2014;123(6):1288.
- Walsh B, Boylan G, Dempsey E, *et al.* Association of nucleated red blood cells and severity of encephalopathy in normothermic and hypothermic infants. *Acta Paediatr* 2013;102(2):e64.
- Walsh BH, Bovian GB, Murray DM, *et al.* Nucleated red blood cells and early EEG: predicting Sarnat stage and two year outcome. *Early Hum Dev* 2011;87(5):335.
- Walsh BH, Neil J, Morey J, *et al.* The frequency and severity of magnetic resonance imaging abnormalities in infants with mild neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 2017;187:26.
- Wambach JA, Wegner DJ, Depass K, *et al.* Single ABCA3 mutations increase risk for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2012;130(6):e1575.
- Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage—mechanisms and management approaches. *N Engl J Med* 2013;369:21.
- Wayock CP, Meserole RL, Saria S, *et al.* Perinatal risk factors for severe injury in neonates treated with whole-body hypothermia for encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(1):41.e1.
- Wenstrom KD, Andrews WW, Maher JE, *et al.* Amnioinfusion survey: prevalence, protocols, and complications. *Obstet Gynecol* 1995;86:572.
- Werner EF, Janevic TM, Illuzzi J, *et al.* Mode of delivery in nulliparous women and neonatal intracranial injury. *Obstet Gynecol* 2011;118(6):1239.
- Whitby EH, Griffiths PD, Rutter S, *et al.* Frequency and natural history of subdural haemorrhages in babies and relation to obstetrical factors. *Lancet* 2004;363:846.

- Wiberg N, Kallen K, Herbst A, *et al.* Relation between umbilical cord blood pH, base deficit, lactate, 5-minute Apgar score and development of hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89:1263.
- Wiklund LM, Uvebrant P, Flodmark O, *et al.* Computed tomography as an adjunct in etiological analysis of hemiplegic cerebral palsy, 1. Children born preterm. *Neuropediatrics* 1991a;22:50.
- Wiklund LM, Uvebrant P, Flodmark O, *et al.* Computed tomography as an adjunct in etiological analysis of hemiplegic cerebral palsy, 2. Children born at term. *Neuropediatrics* 1991b;22:121.
- Williams JW. *Obstetrics: a Text-book for the Use of Students and Practitioners.* New York: Appleton; 1903.
- Winkelhorst D, Murphy MF, Greinacher A, *et al.* Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Blood* 2017;129(11):1538.
- Wiswell TE, Tuggle JM, Turner BS, *et al.* Meconium aspiration syndrome: have we made a difference? *Pediatrics* 1990;85:715.
- World Health Organization. *Guidelines on Basic Newborn Resuscitation.* Geneva: World Health Organization; 2012.
- Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, *et al.* Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics. *Pediatrics* 2012; 130(4):683.
- Wu YW, Croen LA, Shah SJ, *et al.* Cerebral palsy in a term population: risk factors and neuroimaging findings. *Pediatrics* 2006;118:691.
- Wu YW, Pham TN, Danielsen B, *et al.* Nighttime delivery and risk of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(1):37.e1.
- Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, *et al.* Part 13: Neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Pediatrics* 2015; 136 (Suppl 2): S196.
- Yaish HM, Christensen RD, Lemmons RS, *et al.* Neonatal nonimmune hemolytic anemia. *Curr Opin Pediatr* 2017;29(1):12.
- Yeh P, Emary K, Impey L, *et al.* The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. *BJOG* 2012;119(7):824.
- Zipursky A. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns. *Br J Haematol* 1999;104:430.

CAPÍTULO 34

El recién nacido prematuro

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA 636

ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE 638

RETINOPATÍA PREMATURA 639

TRASTORNOS CEREBRALES 639

PARÁLISIS CEREBRAL 640

El pronóstico para el niño depende, por supuesto, del grado de desarrollo, así como de la condición patológica por la cual se realiza el parto prematuro. En general, en el caso de los niños nacidos antes de la semana treinta y dos, las posibilidades de sobrevivir son muy pequeñas.

—J. Whitridge Williams (1903)

En el momento de la primera edición de este libro de texto, el parto prematuro de un recién nacido vivo, con mucha frecuencia, era seguido por una muerte neonatal. Compare esto con los avances tecnológicos de hoy día, que han potenciado el umbral de viabilidad hasta las 22 a 24 semanas de gestación. Aun así, el recién nacido prematuro es susceptible a varias complicaciones médicas graves tanto en la etapa temprana como posterior de la vida (cuadro 34-1). Una causa de morbilidad y mortalidad citada con menos frecuencia son las malformaciones congénitas, las cuales tienen mayor incidencia en los partos pretérmino.

Estas complicaciones se pueden ubicar en perspectiva en términos de resultados neonatales generales. En 2009, dos tercios de todas las muertes infantiles en Estados Unidos se produjeron en 12% de los nacidos antes de las 37 semanas (Mathews, 2013). Afortunadamente, durante la última década, las tasas de partos prematuros han disminuido alrededor de 12% en 2007 a 10% en 2014. Esto se debe en parte a una disminución en los partos de madres adolescentes (Ferré, 2016).

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA

La complicación fundamental del recién nacido prematuro es el *síndrome de dificultad respiratoria* (RDS, *respiratory distress syndrome*). Esto ocurre porque los pulmones inmaduros del bebé son incapaces de sostener la oxigenación necesaria. La hipoxia resultante es una causa subyacente asociada al daño neurológico como la parálisis cerebral. Además, la hiperoxia, un efecto secundario del tratamiento por RDS, contribuye a la presencia de enfermedades como la displasia broncopulmonar, la hipertensión pulmonar, la enterocolitis necrotizante, la leucomalacia periventricular y la retinopatía prematura.

■ Etiopatogénesis

Para proporcionar un intercambio de gases con la sangre inmediatamente después del parto, los pulmones deben llenarse rápidamente de aire mientras se elimina el líquido. Al mismo tiempo, el flujo de sangre arterial pulmonar debe aumentar notablemente. Aunque parte del líquido se expulsa a medida que el tórax se comprime durante el parto vaginal, la mayoría se absorbe a través de los linfáticos pulmonares por medio de los complejos mecanismos

CUADRO 34-1 Complicaciones de la prematuridad

Síndrome de dificultad respiratoria (RDS)
Enfermedad de la membrana hialina (HMD, <i>hyaline membrane disease</i>)
Displasia broncopulmonar (BPD, <i>bronchopulmonary dysplasia</i>)
Neumotórax
Neumonía/sepsis
Conducto arterioso permeable (PDA, <i>patent ductus arteriosus</i>)
Enterocolitis necrotizante (NEC, <i>necrotizing enterocolitis</i>)
Retinopatía prematura (ROP, <i>retinopathy of prematurity</i>)
Hemorragia intraventricular (IVH, <i>intraventricular hemorrhage</i>)
Leucomalacia periventricular (PVL, <i>periventricular leukomalacia</i>)
Parálisis cerebral (CP, <i>cerebral palsy</i>)

descritos en el capítulo 32 (p. 606). El surfactante suficiente, sintetizado por los neumocitos tipo II, es esencial para estabilizar los alvéolos expandidos por el aire. Reduce la tensión superficial y, por tanto, evita el colapso pulmonar durante la espiración (capítulo 7, p. 133). Si el surfactante es inadecuado, se forman membranas hialinas en los bronquiolos distales y los alvéolos y se desarrolla el RDS. Aunque el síndrome de dificultad respiratoria es generalmente una enfermedad de los recién nacidos prematuros, se desarrolla también en recién nacidos a término, especialmente con sepsis o aspiración de meconio. En estos casos, el surfactante se puede inactivar por inflamación y/o presencia de meconio (capítulo 33, p. 619).

Con un surfactante inadecuado, los alvéolos son inestables y las presiones bajas causan un colapso al final de la espiración. La nutrición neumocítica está comprometida por la hipoxia y la hipotensión sistémica. La persistencia parcial de la circulación fetal puede conducir a hipertensión pulmonar y una derivación relativa de derecha a izquierda. Eventualmente, las células alveolares sufren necrosis isquémica. Cuando se inicia la terapia de oxígeno, el lecho vascular pulmonar se dilata y la derivación se invierte. El líquido lleno de proteínas se filtra hacia los conductos alveolares y las células que recubren los conductos se desprenden. Las membranas hialinas compuestas de proteínas ricas en fibrina y residuos celulares recubren los alvéolos dilatados y los bronquiolos terminales. El epitelio subyacente a la membrana se vuelve necrótico. En la autopsia, con la tinción con hematoxilina-eosina del tejido pulmonar, estas membranas aparecen amorfas y eosinofílicas, como cartilago hialino. Debido a esto, el síndrome de dificultad respiratoria también se denomina *enfermedad de la membrana hialina*.

■ Curso clínico

En el RDS típico la taquipnea se desarrolla, la pared torácica se retrae y la espiración se acompaña de un ensanchamiento de las fosas nasales y gruñidos, en un intento de proporcionar una presión espiratoria final positiva para evitar el colapso pulmonar. La derivación de la sangre a través del pulmón no ventilado contribuye a la hipoxemia y a la acidosis metabólica y respiratoria. La mala circulación periférica y la hipotensión sistémica pueden ser evidentes. La radiografía de tórax muestra un infiltrado reticulogranular difuso y un árbol traqueobronquial lleno de aire: *broncograma aéreo*.

Como se explicó en el capítulo 33 (p. 619), la insuficiencia respiratoria también puede ser causada por sepsis, neumonía, aspiración de meconio, neumotórax, circulación fetal persistente, insuficiencia cardíaca y malformaciones que involucran estructuras torácicas, como la hernia diafragmática. Las mutaciones comunes en la producción de proteínas surfactantes y el transportador de fosfolípidos (ABCA3) contribuyen al RDS (Beers, 2017; Tredano, 2003; Wert, 2009).

■ Tratamiento

Un factor importante que influye en la supervivencia es el cuidado intensivo neonatal. Aunque la hipoxemia lleve al suministro de oxígeno suplementario, el exceso de éste puede dañar el epitelio pulmonar, la retina y otros tejidos inmaduros. A pesar de esto, los avances en la tecnología de ventilación mecánica han mejorado las tasas de supervivencia neonatal. Por ejemplo, la *presión positiva continua en la vía aérea* (CPAP, *continuous positive airway pressure*) evita el colapso de los alvéolos inestables. Esto permite reducir las elevadas concentraciones de oxígeno inspirado, reduciendo así su toxicidad. En un intento por minimizar la necesidad de intubación traqueal y ventilación con presión positiva intermitente, la CPAP se ha estudiado en pruebas multicéntricas bien diseñadas (Morley, 2008; SUPPORT Study Group, 2010b). La estrategia inicial de la CPAP con el uso posterior selectivo del surfactante consiste en la alternativa beneficiosa de la intubación inmediata y el uso de

surfactante en neonatos de edades gestacionales extremadamente tempranas (American Academy of Pediatrics, 2014).

La ventilación mecánica ha mejorado indudablemente las tasas de supervivencia, pero es un factor importante en la génesis de la enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad: la *displasia broncopulmonar* (BPD). A saber, la ventilación mecánica pone a un recién nacido en riesgo de barotrauma y volutrauma. Además, la hiperoxia puede crear especies reactivas de oxígeno que desencadenan una inflamación. A esto también puede contribuir una infección. En los recién nacidos afectados, el desarrollo vascular alveolar y pulmonar se ve alterado y conduce a hipoxia, hipercapnia y dependencia crónica al oxígeno (Davidson, 2017; Kair, 2012).

Como prevención, se ha evaluado la *ventilación oscilatoria de alta frecuencia*. Sin embargo, los beneficios y riesgos variaron considerablemente entre los estudios (Cools, 2015).

El tratamiento del neonato dependiente de ventilación con glucocorticoides también se utilizó previamente para prevenir la BPD. En la actualidad, la Academia Americana de Pediatría (*The American Academy of Pediatrics*) no recomienda el uso sistemático de esteroides debido a los beneficios limitados y a elevadas tasas de deterioro de la función motora y cognitiva y al rendimiento escolar en los recién nacidos expuestos (Doyle, 2014a, b; Watterberg, 2010).

En otros esfuerzos para la prevención de la BPD, los primeros estudios en animales demostraron mejoras significativas en la función pulmonar con semanas de *óxido nítrico inhalado* (McCurnin, 2005). A pesar del entusiasmo inicial, los ensayos clínicos no demostraron un beneficio consistente. Una declaración de consenso de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, *National Institutes of Health*) y la Academia Americana de Pediatría (2014) concluyeron que los datos disponibles no respaldan su uso para prevenir o tratar la BPD (Cole, 2011).

La *cafeína* se ha usado ampliamente para tratar la apnea prematura, pero también tiene efectos broncodilatadores. Un gran estudio aleatorio de cafeína frente a placebo mostró tasas más bajas de BPD, una mejora en los resultados del desarrollo neurológico durante la primera infancia y unas pruebas satisfactorias de seguridad hasta los 11 años (Schmidt, 2006, 2012, 2017). En la actualidad, esta terapia se usa ampliamente para recién nacidos que pesan ≤ 1 250 g.

La *vitamina A* antioxidante es necesaria para el crecimiento normal de los pulmones y la integridad de las células epiteliales del tracto respiratorio. Los recién nacidos prematuros tienen niveles bajos de vitamina A al nacer, y esto se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar BPD. Las pruebas aleatorias apoyan el uso de la vitamina A para lograr una reducción moderada en las tasas de BPD para los neonatos con muy bajo peso al nacer que pesan < 1 500 g (Darlow, 2016).

Profilaxis y rescate de surfactantes

Los productos surfactantes exógenos se suministran a través de un tubo endotraqueal para ayudar a prevenir el RDS. Contienen surfactantes biológicos o animales tales como el bovino, *Survanta*; de ternero, *Infasurf*, o porcino, *Curosuf*. Los surfactantes sintéticos como el *Exosurf* de primera generación y el *Surfaxin R* de segunda generación son equivalentes pero no superiores al surfactante de origen animal (Moya, 2007). En una revisión Cochrane, Ardell y colaboradores (2015) descubrieron que los surfactantes derivados de animales dieron mejores resultados que los surfactantes sintéticos, los cuales no contienen proteínas surfactantes importantes. Actualmente no hay surfactantes sintéticos disponibles.

El reemplazo de surfactante se estableció hace décadas como una terapia eficaz y segura para el RDS. El tratamiento reduce las tasas de mortalidad y neumotórax y mejora la supervivencia sin BPD (Polin, 2014). Se ha utilizado para la *profilaxis* de recién naci-

dos prematuros, en riesgo y para el *rescate* de aquellos con enfermedad establecida. Juntos, los corticosteroides prenatales y el surfactante dan como resultado una reducción aun mayor en la tasa de mortalidad general. Sin embargo, las pruebas aleatorias indican que en poblaciones con alto uso de esteroides prenatales y uso sistemático de CPAP en la sala de parto, el surfactante profiláctico ya no es beneficioso y se relaciona con un mayor riesgo de muerte o BPD (Rojas-Reyes, 2012; Sardesai, 2017). La explotación de diferentes vías menos invasivas de administración de surfactante de rescate a neonatos prematuros que respiran espontáneamente se encuentra actualmente en marcha. Las rutas potenciales incluyen la aplicación de surfactante en la faringe, la nebulización de surfactante o la aplicación a través de una máscara laríngea o un catéter delgado colocado en la tráquea (Kribs, 2016).

■ Prevención

Corticosteroides prenatales

Los NIH (1994, 2000) han llegado a la conclusión de que un tratamiento único con corticosteroides prenatales reduce los índices de RDS y hemorragia intraventricular en neonatos prematuros nacidos entre las 24 y las 34 semanas de gestación (p. 640). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) (2016a) considera que todas las mujeres con riesgo de parto prematuro en este rango de edad gestacional son candidatas potenciales para la terapia. También se puede considerar para mujeres embarazadas a partir de las 23 semanas de gestación que corren el riesgo de tener un parto prematuro dentro de 7 días. Sobre este tema se discute más adelante en el capítulo 42 (p. 823). Más recientemente, se descubrió que la administración de corticosteroides prenatales a mujeres con riesgo de parto prematuro tardío (34 a 36 semanas de gestación) reduce significativamente la tasa de complicaciones respiratorias en neonatos (Gyamfi-Bannerman, 2016).

Amniocentesis para evaluar la madurez pulmonar fetal

En algunos casos, cuando la edad gestacional es incierta, el conocimiento de la madurez pulmonar fetal puede influir en los planes de parto. Un ejemplo es la mujer con un parto por cesárea clásico anterior a la que se planea repetirle la operación y no se puede confirmar la edad gestacional. Se utilizan varias pruebas para asegurar la madurez pulmonar fetal por medio del análisis del líquido amniótico obtenido mediante amniocentesis guiada por ecografía. En el Parkland Hospital, aún se encuentra una indicación ocasional para tales pruebas, sin embargo, el colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a, b) aconseja su uso en la mayoría de estos casos. En cambio, el Colegio recomienda el parto tardío a las "41 semanas de gestación" utilizando la mejor estimación clínica de la edad gestacional (capítulo 10, p. 183).

Si se elige la amniocentesis, la adquisición de líquidos es similar a la descrita para la amniocentesis del segundo trimestre (capítulo 14, p. 292). Las complicaciones que requieren un parto urgente son poco comunes (Zalud, 2008). Tras el análisis, la probabilidad de que se desarrolle RDS en un recién nacido determinado depende de la prueba utilizada y de la edad gestacional fetal. Es importante destacar que la administración de corticosteroides para inducir la maduración pulmonar tiene efectos variables en algunas de estas pruebas. Varner y colegas (2013) han proporcionado una revisión de las opciones de prueba.

De las pruebas bioquímicas durante el trabajo de parto avanzado, la *relación lecitina-esfingomielina* (L/S) fue durante muchos años la prueba de oro estándar. La dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC, *dipalmitoylphosphatidylcholine*), es decir, la *lecitina* y la *esfingomielina* son componentes surfactantes. Antes de las 34 sema-

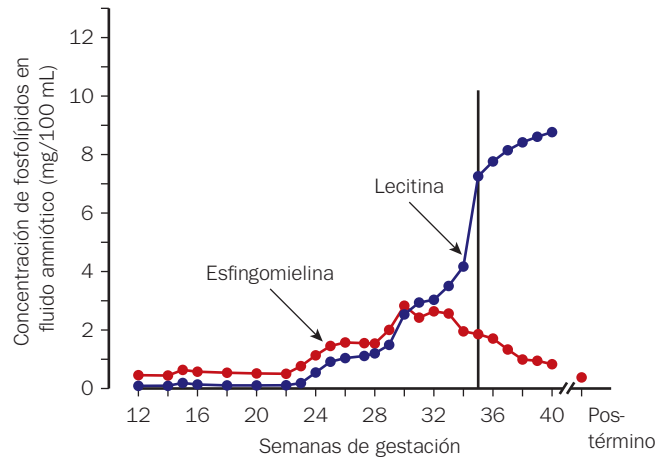


FIGURA 34-1 Cambios en las concentraciones medias de lecitina y esfingomielina en el líquido amniótico durante la gestación en el embarazo normal. (Modificado con permiso de Gluck L, Kulovich MV. Lecithin-sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 1973 Feb 15;115(4):539-546.)

nas, ambas están presentes en el fluido amniótico en concentraciones similares. A las 32 a 34 semanas, la concentración de lecitina en relación con la esfingomielina comienza a aumentar (**figura 34-1**). El riesgo de RDS neonatal es leve cuando la concentración de lecitina es al menos el doble que la de la esfingomielina: relación L/S >2 (Gluck, 1971). Anteriormente, se pensaba que el RDS se desarrollaba a pesar de una relación L/S >2 en los recién nacidos de mujeres con diabetes. Algunos recomiendan que el *fosfatidilglicerol*, otro fosfolípido surfactante, se documente en el líquido amniótico de estas mujeres. Sobre la base de la evidencia actual, no está claro si la diabetes, *per se* o su nivel de control causa resultados falsos positivos de fosfolípidos para la madurez pulmonar fetal (De Luca, 2009).

De las pruebas biofísicas, la de *polarización de fluorescencia* es un ensayo automatizado que mide la relación de surfactante en albúmina en líquido amniótico no centrifugado y da resultados en menos de una hora. Los investigadores descubrieron que el TDx-FLM es igual o superior a la relación L/S, el índice de estabilidad de la espuma o la evaluación del fosfatidilglicerol. Esto incluyó pruebas en embarazos de diabéticas (Karcher, 2005; Varner, 2013). El TDx-FLM II modificado es utilizado por muchos hospitales como su prueba primaria de madurez pulmonar. Los umbrales varían según la edad gestacional (Bennasar, 2009). La *prueba de estabilidad o agitación de la espuma* depende de la capacidad del surfactante en el fluido amniótico, cuando se mezcla adecuadamente con etanol, para generar una espuma estable en la interfaz aire-líquido (Clements, 1972). Los problemas incluyen errores causados por contaminación leve y frecuentes resultados de pruebas falsas negativas. Otras pruebas como la *Lumadex-FSI*, la *polarización fluorescente* (*microviscometry*) y la *absorbencia de fluido amniótico a una longitud de onda de 650 nm* se han utilizado con éxito variable.

El *conteo de cuerpos lamelares* es un método rápido, simple y preciso para evaluar la madurez del pulmón fetal y es comparable a la precisión de la relación TDx-FLM y L/S (Karcher, 2005; Varner, 2013).

ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

Este trastorno intestinal del recién nacido tiene hallazgos clínicos como distensión abdominal, emesis, fleo, aspirados gástricos bilio-

sos y heces con sangre. A menudo hay pruebas radiológicas de *neumotosis intestinal*: gas de la pared intestinal proveniente de bacterias invasoras. Otros hallazgos clásicos mediante imágenes incluyen gas hepatobiliar y neumoperitoneo. La perforación intestinal puede provocar la resección. La enterocolitis necrotizante (NEC) se observa principalmente en recién nacidos con bajo peso al nacer, pero ocasionalmente se encuentra en recién nacidos a término con buen peso. Varias causas hipotéticas incluyen hipotensión perinatal, hipoxia, sepsis, cateterización umbilical, transfusiones de intercambio, transfusiones de sangre y la administración de leche de vaca y soluciones hipertónicas (Neu, 2010). Se cree que la fisiopatología es multifactorial, y la disposición genética, la inmadurez intestinal, el desequilibrio en el tono microvascular, la colonización microbiana anormal en el intestino, la exposición a los alimentos enterales y la mucosa intestinal altamente inmunorreactiva juegan un papel potencial (Caplan, 2017; Neu, 2010).

El tratamiento médico incluye descompresión abdominal, reposo intestinal, antibióticos de amplio espectro y nutrición parenteral. La cirugía se reserva para los recién nacidos con perforación intestinal o deterioro del estado clínico o bioquímico. Los posibles procedimientos quirúrgicos incluyen la colocación de drenaje, laparotomía exploratoria con resección del intestino enfermo o enterostomía con la creación de un estoma (Neu, 2010).

RETINOPATÍA PREMATURA

En 1950, esta afección, antes conocida como *fibroplasia retrolental*, se convirtió en la principal causa de ceguera en este país. Después del descubrimiento de que la enfermedad era una consecuencia de la hiperoxemia, su frecuencia disminuyó, pero comenzó a aumentar de nuevo con las tasas de supervivencia cada vez mayores en los recién nacidos extremadamente prematuros.

Por lo regular, la retina del feto se vasculariza de forma centrífuga desde el nervio óptico a partir del cuarto mes aproximadamente y continúa hasta poco después del nacimiento. Durante la vascularización, el exceso de oxígeno provoca una vasoconstricción retiniana grave con daño endotelial y obliteración de los vasos. A esto le sigue una neovascularización anómala posterior, en la que los nuevos vasos penetran en la retina y se extienden hacia el vítreo. Aquí, son propensos a la pérdida de proteínas o a la irrupción de una hemorragia posterior. Se pueden formar adherencias para desprender la retina. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) desempeña un papel importante en la angiogénesis normal y se regula positivamente durante el desarrollo de la retinopatía prematura (ROP, *retinopathy of prematurity*) (Sharma, 2017). Esta comprensión ha abierto nuevas vías de tratamiento con terapias anti-VEGF.

Se desconocen los niveles precisos de hiperoxemia que pueden mantenerse sin causar ROP. Después del nacimiento, hay una hiperoxia "relativa" en comparación con el contenido de oxígeno en el útero, incluso en recién nacidos no expuestos a concentraciones más altas de oxígeno inspirado. Para comprender mejor el umbral de saturación de oxígeno necesario para minimizar la ROP sin aumentar las tasas de otros resultados adversos, la Red Nacional de Investigación Neonatal (*The Neonatal Research Network*) realizó una prueba aleatoria de oxigenación en 1 316 neonatos nacidos entre las 24 y 27 semanas de gestación (SUPPORT Study Group, 2010a). Los dos rangos objetivos de saturación de oxígeno fueron de 85 a 89% en un brazo y de 91 a 95% en el otro brazo. Estos objetivos fueron empleados comúnmente en unidades de cuidados intensivos neonatales. La muerte antes del alta ocurrió con mayor frecuencia y de manera significativa en el grupo con menor saturación de oxígeno: 20 frente a 16%. Sin embargo, la ROP grave entre los sobrevivientes se desarrolló con menor fre-

cuencia y de forma considerable en el grupo de saturación de oxígeno más bajo: 8.6 frente a 17.9%.

TRASTORNOS CEREBRALES

La lesión del sistema nervioso central crea por lo general diferentes secuelas neuroanatómicas en los recién nacidos prematuros en comparación con aquellos a término (capítulo 33, p. 621). En los recién nacidos prematuros, las lesiones cerebrales detectadas mediante neuroimagen incluyen hemorragia intraventricular, hemorragia cerebelosa, infarto hemorrágico periventricular, leucomalacia quística periventricular y lesión difusa de la sustancia blanca. Todas éstas están fuertemente asociadas con resultados adversos del desarrollo neurológico (Kwon, 2014).

La ecografía craneal sigue siendo el método preferido para detectar anomalías cerebrales frecuentes y eventos agudos. Está disponible y es confiable para detectar anomalías comunes y vigilar el crecimiento del cerebro. Debido a que las lesiones quísticas pueden tardar de 2 a 5 semanas en evolucionar, se obtienen exploraciones en serie durante este tiempo. En aquellos cuyos hallazgos son transitorios y se resuelven en el periodo neonatal, el pronóstico mejora en comparación con los bebés cuyas lesiones permanecen y evolucionan. Sin embargo, al mismo tiempo, entre 4 a 10% de los niños prematuros puede desarrollar parálisis cerebral (CP, *cerebral palsy*) en ausencia de lesiones. Dicho de otra manera, entre 90 a 96% de los recién nacidos prematuros con CP tiene lesiones cerebrales detectables mediante ecografía craneal.

■ Hemorragia intracraneal

Existen cinco categorías principales de hemorragia intracraneal en el neonato (Volpe, 2008). La *hemorragia subaracnoidea primaria* es más común en los prematuros y con frecuencia es benigna. La *hemorragia cerebelosa* también es más frecuente en los recién nacidos prematuros y se reconoce cada vez más como una causa de secuelas graves. La *hemorragia intraventricular* (IVH) se observa casi exclusivamente en recién nacidos prematuros, es relativamente común y puede tener efectos graves. Las *hemorragias subdurales* son más frecuentes en recién nacidos a término y pueden ser graves. La *hemorragia intraparenquimatosa miscelánea* también es más frecuente en los nacidos a término y la preocupación a causa de esta afección es variable.

■ Hemorragia periventricular-intraventricular

En los recién nacidos prematuros, la red capilar de la matriz germinal es frágil por varias razones. Primero, la matriz germinal subependimaria proporciona un apoyo deficiente para los vasos que la atraviesan. En segundo lugar, la anatomía venosa en esta región causa estasis y congestión, lo que hace que los vasos sean sensibles a un estallido si aumenta la presión intravascular. En tercer lugar, la autorregulación vascular está alterada en el recién nacido prematuro (Matsuda, 2006; Verhagen, 2014).

Si los capilares frágiles se rompen en la matriz germinal, la sangre se escapa a los tejidos circundantes y puede extenderse al sistema ventricular y al parénquima cerebral. Este tipo de hemorragia es común en los recién nacidos prematuros, especialmente los nacidos antes de las 32 semanas. Sin embargo, también puede desarrollarse en edades gestacionales posteriores e incluso en recién nacidos a término. La mayoría de las hemorragias se desarrolla dentro de las 72 horas posteriores al nacimiento, pero se han observado hasta los 24 días (Whitelaw, 2011). Debido a que la IVH se reconoce generalmente dentro de los 3 días posteriores al parto, su génesis a menudo se atribuye erróneamente a eventos del nacimiento. Es importante tener en cuenta y conocer que la IVH

también puede ocurrir antes del inicio del trabajo de parto (Achiron, 1993; Nores, 1996).

La patogenia de la IVH es multifactorial e incluye eventos hipóxico-isquémicos, elevaciones de dióxido de carbono, factores anatómicos, inestabilidad de la presión arterial, coagulopatía, factores genéticos y muchos otros (McCrea, 2008; Ment, 2016). Además, el parto prematuro se asocia frecuentemente con una infección, lo que predispone a la activación endotelial, la adherencia de las plaquetas y los trombos (Redline, 2008). La dificultad respiratoria y la ventilación mecánica son factores comúnmente asociados (Sarkar, 2009).

Casi la mitad de las hemorragias son clínicamente silenciosas. La mayoría de las pequeñas hemorragias de la matriz germinal y aquellas confinadas a los ventrículos cerebrales se resuelven sin deterioro. Sin embargo, casi la mitad muestra algún signo de deterioro neurológico (Patra, 2006). Los sobrevivientes de una hemorragia periventricular/intraventricular extensa pueden sufrir discapacidades importantes del desarrollo neurológico (Mukerji, 2015). Las lesiones grandes pueden producir hidrocefalia o áreas quísticas degeneradas denominadas *leucomalacia periventricular* (PVL), lo cual se analiza más adelante. Es importante destacar que la extensión de la PVL se correlaciona con el riesgo de CP (Bassan, 2006).

Incidencia e intensidad

La incidencia de hemorragia ventricular depende de la edad gestacional al nacer. Según la Red de Investigación Neonatal, cerca de 65% de todos los neonatos nacidos antes de las 28 semanas de gestación mostró alguna evidencia de hemorragia o PVL (Stoll, 2010). La incidencia osciló entre 60% en los nacidos a las 23 semanas y sólo 23% en los nacimientos a las 28 semanas. Es importante destacar que la hemorragia intraventricular de grado IV se documentó en 21% de los neonatos con 23 semanas, pero sólo 3% de los que tenían 28 semanas.

La gravedad de la IVH puede evaluarse mediante estudios de neuroimagen. Papile y colaboradores (1978) diseñaron el esquema de clasificación más utilizado para cuantificar la extensión de una lesión y estimar el pronóstico:

- *Grado I*: hemorragia limitada a la matriz germinal
- *Grado II*: hemorragia intraventricular
- *Grado III*: hemorragia con dilatación ventricular
- *Grado IV*: extensión de la hemorragia en el parénquima

Corticosteroides prenatales

Los corticosteroides evitan o reducen la incidencia y la gravedad de la IVH si se administran al menos 24 horas antes del parto (Wei, 2016). La Consensus Development Conference of the NIH (1994) concluyó que dicha terapia reducía las tasas de mortalidad, RDS y IVH en neonatos prematuros nacidos entre las 24 y las 32 semanas de gestación. Una segunda declaración de consenso de los NIH (2000) recomendó que no se administraran ciclos repetidos de corticosteroides (capítulo 42, p. 823).

Posteriormente, la Red de Unidades de Medicina Materno-Fetal (*The Maternal-Fetal Medicine Units Network*) informó que los usos repetidos de corticosteroides se asociaron con algunos resultados favorables en los neonatos pretérmino, pero también con una reducción del peso al nacer y un mayor riesgo de restricción del crecimiento fetal (Wapner, 2006). A partir de la vigilancia de esta cohorte hasta la edad de 2 a 3 años se descubrió que los niños expuestos a los ciclos de esteroides de dosis repetidas frente a los que estaban en un ciclo de dosis únicas no difirieron significativamente en las medidas físicas o neurocognitivas (Wapner, 2007). Sin embargo, era preocupante que existiera un riesgo relativo no

significativo de 5.7 veces mayor de CP en bebés expuestos a múltiples ciclos de esteroides.

Al mismo tiempo, Crowther y colaboradores (2007) informaron el seguimiento de 2 años del Australian Collaborative Trial. En más de 1 100 recién nacidos, la incidencia de CP fue casi idéntica, 4.2 frente a 4.8%, en los que recibieron esteroides de un solo ciclo repetidos, respectivamente. En fecha más reciente, se informó que para los nacidos antes de las 28 semanas de gestación, si habían transcurrido 10 días o más desde la administración de betametasona, la incidencia de IVH grave fue mayor (Liebowitz, 2016).

Las recomendaciones más recientes del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a) son para un ciclo único de corticosteroides para mujeres embarazadas entre 24^{0/7} y 33^{6/7} semanas de gestación que están en riesgo de parto prematuro. Además, señalan que aquellas que recibieron su curso inicial más de 14 días antes y que tienen un riesgo inminente de parto prematuro pueden recibir un segundo ciclo de "rescate". Los corticosteroides prenatales se "consideran" para las 23^{0/7} a 23^{6/7} semanas y no se recomiendan para embarazos <23 semanas (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2017c).

Otros métodos preventivos

Aunque el *sulfato de magnesio* prenatal para las personas con riesgo de parto prematuro no reduce la incidencia de IVH, ofrece protección contra el deterioro del desarrollo neurológico (Crowther, 2007; Doyle, 2009). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b) recomienda su uso para esta indicación, como se explica más adelante en el capítulo 42 (p. 824). No se ha demostrado que la eficacia de la *vitamina K* prenatal y el *fenobarbital*, así como el *fenobarbital* posnatal, reduzcan constantemente la incidencia de IVH (Crowther, 2010a, b; Smit, 2013). Aunque la *vitamina E* redujo las tasas de IVH, el riesgo asociado de sepsis aumentó (Brion, 2003). Un metaanálisis de los muchos ensayos aleatorios de *indometacina* posnatal mostró una reducción en las tasas de IVH, pero ninguna mejora en los índices de muerte o deterioro del desarrollo neurológico (Fowlie, 2010).

Los beneficios del parto por cesárea en comparación con el parto vaginal para reducir las tasas de IVH siguen siendo controvertidos. Un metaanálisis informó que el parto por cesárea para los recién nacidos con muy bajo peso al nacer no tuvo efecto en las tasas de IVH grave, pero sí redujo las tasas generales de IVH (Barzilay, 2016). Se ha informado que el pinzamiento tardío del cordón en comparación con el pinzamiento inmediato reduce el riesgo de IVH en los recién nacidos prematuros (Rabe, 2012).

■ Leucomalacia periventricular

Esta descripción patológica se refiere a áreas quísticas profundas en la materia blanca del cerebro que se desarrollan después de un infarto hemorrágico o isquémico. La isquemia tisular conduce a una necrosis regional. Debido a que el tejido cerebral no se regenera y el recién nacido prematuro tiene una gliosis mínima, estas áreas irreversiblemente dañadas aparecen como quistes ecolucos en los estudios de neuroimagen. En general, requieren al menos 2 semanas para formarse, pero pueden desarrollarse hasta 4 meses después del trastorno inicial. Por tanto, su presencia al nacer puede ayudar a determinar el momento de un evento incitante.

PARÁLISIS CEREBRAL

Este término hace referencia a un grupo de afecciones que se caracterizan por movimientos crónicos o anomalías posturales que son de origen cerebral, surgen temprano en la vida y no son progresivas (Nelson, 2003). La epilepsia y el retraso mental suelen

acompañar a la CP. Su(s) causa(s) es (son) diferente(s) en los bebés prematuros y a término (capítulo 33, p. 622).

Por lo general, la CP se clasifica según el tipo de disfunción neurológica (espástica, discinética o atáxica), así como por el número y la distribución de las extremidades afectadas: cuadriplejía, diplejía, hemiplejía o monoplejía. Los tipos principales y sus frecuencias fueron categorizados por Freeman (1988) y Rosen (1992) y asociados:

- *Cuadriplejía espástica*, que tiene una fuerte asociación con el retraso del desarrollo y los trastornos convulsivos: 20%
- *Diplejía*, que es común en recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer: 30%
- *Hemiplejía*: 30%
- *Tipos de coreoatetoides*: 15%
- *Variedades mixtas*

■ Incidencia

Según los Centros para control de Enfermedades y Prevención (*Centers for Disease Control and Prevention*) (2016), la prevalencia de CP en Estados Unidos es cerca de tres por cada 1 000 niños. En algunos países, la incidencia ha aumentado porque los avances en la atención de los recién nacidos muy prematuros han mejorado su supervivencia, pero no su pronóstico neurológico (O'Callaghan, 2011). Por ejemplo, Moster y colaboradores (2008) presentaron un seguimiento a largo plazo de más de 900 000 nacimientos en Noruega. La tasa de CP fue de 0.1% en los recién nacidos a término no anómalos, pero fue de 9.1% en los nacidos a las 23 a 27 semanas.

■ Riesgos

Hemorragia intraventricular

Varios datos clínicos y patológicos relacionan la CP con la IVH grave asociada (grado III o IV) y la PVL resultante. En un estudio de casi 1 500 neonatos nacidos ≤ 28 semanas, la tasa de PC fue cinco veces mayor en aquellos que tenían hemorragia de grado III o IV en comparación con los que no sufrieron IVH (Bolisetty, 2014).

Isquemia

Los recién nacidos prematuros son más sensibles a la isquemia cerebral y la PVL. Antes de las 32 semanas de gestación, la anatomía vascular del cerebro se compone de dos sistemas. Uno que penetra en la corteza, el *sistema ventriculopedal*. El otro llega hasta los ventrículos, pero luego se curva hacia el *sistema ventriculofugal* (Weindling, 1995). No hay anastomosis vasculares que conecten estos dos sistemas. Por consiguiente, el área entre estos sistemas, a través de la cual los tractos piramidales pasan cerca de los ventrículos cerebrales laterales, es un *área de cuenca vulnerable* a la isquemia. La insuficiencia vascular antes de las 32 semanas que conduce a la isquemia afectaría primero esta área de la cuenca. El daño resultante de las vías piramidales puede causar diplejía espástica. Después de 32 semanas, el flujo vascular se desplaza hacia la corteza y la lesión hipóxica, pasado este tiempo, destruye principalmente la región cortical.

Infección perinatal/inflamación

La PVL se asocia con infección e inflamación. Zupan y colegas (1996) estudiaron 753 bebés nacidos entre las semanas 24 y 32, de los cuales 9% desarrolló PVL. Los nacidos antes de las 28 semanas, los que tuvieron eventos inflamatorios durante los últimos días o semanas antes del parto, y los que se encontraban en ambas situaciones, tuvieron el mayor riesgo. En otro estudio, la PVL se asoció

notablemente con una rotura de membrana prolongada, corioamnionitis e hipotensión neonatal (Perlman, 1996). Bailis y colaboradores (2008) informaron que la inflamación placentaria crónica (y no la aguda) se asoció con la PVL.

La infección fetal puede ser un elemento clave en la ruta entre el nacimiento prematuro y la CP (Burd, 2012; Leviton, 2010). Como se discutió en el capítulo 42 (p. 810), la corioamnionitis es una causa importante de parto prematuro espontáneo. En la ruta propuesta en la **figura 34-2**, la infección prenatal del tracto reproductivo provoca la producción de citocinas como el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 1,6 y 8. Éstas a su vez estimulan la producción de prostaglandinas y el parto prematuro. Los vasos sanguíneos intracraneales del feto prematuro son sensibles a la rotura y el daño, y las citocinas que estimulan el parto prematuro también tienen efectos tóxicos directos sobre los oligodendrocitos y la mielina. La rotura de vasos, la hipoxia tisular y el daño mediado por citocinas dan como resultado la muerte masiva de células neuronales. Se libera glutamato, estimulando los receptores de membrana para permitir que el exceso de calcio ingrese a las neuronas. Los altos niveles de calcio intracelular son tóxicos para la materia blanca, y el glutamato puede ser directamente tóxico para los oligodendrocitos (Khawaja, 2008).

Muchos estudios han demostrado que las infecciones y las citocinas pueden dañar directamente el cerebro inmaduro (Chau, 2014; Yoon, 1997a). El factor de necrosis tumoral y la interleucina 6 se encontraron con mayor frecuencia en los cerebros de los bebés que murieron con PVL (Yoon, 1997b). Las citocinas están notablemente vinculadas a las lesiones de la materia blanca incluso cuando no puede demostrarse la presencia de microorganismos (Yoon, 2000).

Andrews y colegas (2008) proporcionaron datos que plantean preguntas sobre una mayor incidencia de resultados adversos del desarrollo neurológico relacionados con la exposición a la corioamnionitis. En una cohorte nacida entre las 23 y las 32 semanas, estudiaron varios indicadores sustitutos y marcadores directos de la

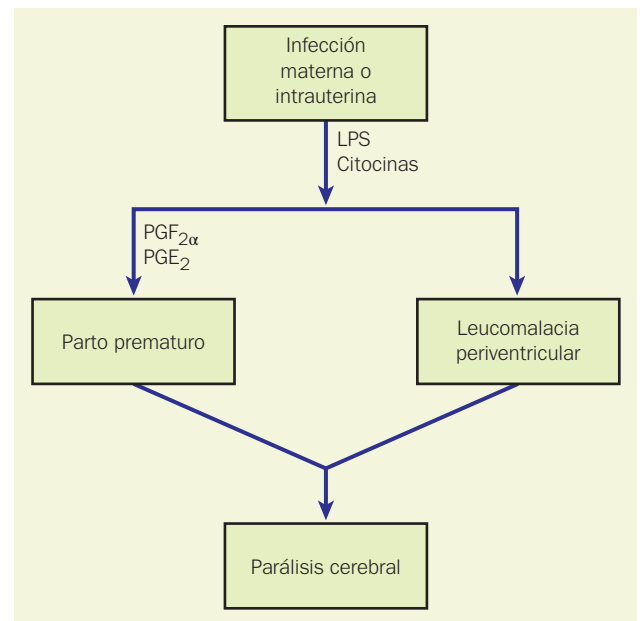


FIGURA 34-2 Representación esquemática de la ruta hipotética entre la infección materna o intrauterina y el parto prematuro o la leucomalacia periventricular. Ambos conducen potencialmente a la parálisis cerebral. LPS, *lipopolysaccharide*: lipopolisacárido; (PG, *prostaglandin*): prostaglandina.

inflamación en el útero. Estos incluyeron hallazgos clínicos, niveles de citocinas, hallazgos histológicos y resultados de cultivos microbianos. Los bebés que se sometieron a pruebas psiconeurológicas integrales tuvieron incidencias similares de CP, cociente de inteligencia (IQ, *intelligence quotient*) con untajes <70, o ambos, independientemente de estos marcadores. Los investigadores interpretaron sus hallazgos para respaldar las prácticas actuales que emplean esfuerzos para retrasar el parto con embarazos prematuros en ausencia de una infección intrauterina manifiesta. Es importante destacar que esto no se aplica al embarazo prematuro en el que se diagnostica la corioamnionitis clínica. De 3 094 individuos nacidos antes de las 33 semanas de gestación, 15% tenía evidencia de corioamnionitis clínica (Soraisham, 2009). En comparación con los bebés no afectados, los casos complicados por infección tuvieron tasas significativamente más elevadas de sepsis de inicio temprano (4.8 frente a 0.9%) y de IVH (22 frente a 12%).

■ Prevención. Neuroprotección

Los beneficios del sulfato de magnesio prenatal y los corticosteroides ya se han descrito. Se han identificado pocos tratamientos específicos para reducir o prevenir la lesión cerebral en el recién nacido prematuro vulnerable. Existe una terapia neuroprotectora potencial con los agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA, *erythropoiesis stimulating agents*), como la eritropoyetina y la darbepoetina. Además de estimular la eritropoyesis, los ESA protegen el cerebro en desarrollo en modelos animales (Wassink, 2017). Los estudios clínicos preliminares son alentadores, y actualmente se están realizando amplias pruebas (Beirer, 2014).

REFERENCIAS

- Achiron R, Pinchas OH, Reichman B, *et al.* Fetal intracranial haemorrhage: clinical significance of in-utero ultrasonic diagnosis. *BJOG* 1993;100:995.
- American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics* 2014;133:171.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Committee Opinion* núm. 677, October 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Committee Opinion* núm. 455, March 2010, Reaffirmed 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Committee Opinion* núm. 560, April 2013, Reaffirmed 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Management of suboptimally dated pregnancies. *Committee Opinion* núm. 688, March 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: With the Society for Maternal-Fetal Medicine. Periviable birth. *Obstetric Care Consensus* 2017c; núm. 6, October.
- Andrews WW, Cliver SP, Biasini F, *et al.* Early preterm birth: association between in utero exposure to acute inflammation and severe neurodevelopmental disability at 6 years of age. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:466.
- Ardell S, Pfister RH, Soll R, *et al.* Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(5):CD000144.
- Bailis A, Maleki Z, Askin F, *et al.* Histopathological placental features associated with development of periventricular leukomalacia in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(6):S43.
- Barzilay E, Gadot Y, Koren G, *et al.* Safety of vaginal delivery in very low birthweight vertex singletons: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(22):3724.
- Bassan H, Venson CB, Limperopoulos C, *et al.* Ultrasonographic features and severity scoring of periventricular hemorrhagic infarction in relation to risk factors and outcome. *Pediatrics* 2006;117:2111.
- Beers MF, Mulugeta S. The biology of the ABCA3 lipid transporter in lung health and disease. *Cell Tissue Res* 2017;367(3):481.
- Beirer R, Peceny MC, Hartenberger CH, *et al.* Erythropoietin concentrations and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatrics* 2006;118:635.
- Bennasar M, Figueras F, Palacio M *et al.* Gestational age-specific cutoff levels of TDx-FLM II for the prediction of neonatal respiratory distress syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2009;25:392.
- Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, *et al.* Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics* 2014;133(1):55.
- Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS, *et al.* Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD003665.
- Burd I, Balakrishnan B, Kannan S, *et al.* Models of fetal brain injury, intra-uterine inflammation, and preterm birth. *Am J Reprod Immunol* 2012; 67(4):287.
- Caplan MS, Fanaroff A. Necrotizing enterocolitis: a historical perspective. *Semin Perinatol* 2017;41(1):2.
- Centers for Disease Control and Prevention. Data and statistics for cerebral palsy. 2016. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/cp/data.html>. 2017; October 23.
- Chau V, McFadden DE, Poskitt KJ, *et al.* Chorioamnionitis in the pathogenesis of brain injury in preterm infants. *Clin Perinatol* 2014;41(1):83.
- Clements JA, Platzker ACG, Tierney DF, *et al.* Assessment of the risk of respiratory distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid. *N Engl J Med* 1972;286:1077.
- Cole FS, Alleyne C, Barks JD *et al.* NIH Consensus Development Conference statement: inhaled nitric-oxide therapy for premature infants. *Pediatrics* 2011;127:363.
- Cools F, Offringa M, Askie LM, *et al.* Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD000104.
- Crowther CA, Crosby DD, Henderson-Smart DJ, *et al.* Phenobarbital prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2010a;1:CD000164.
- Crowther CA, Crosby DD, Henderson-Smart DJ, *et al.* Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2010b;1:CD000229.
- Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, *et al.* Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357:1179.
- Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX, *et al.* Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8:CD000501.
- Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary dysplasia: chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes. *J Clin Med* 2017;6(1).
- De Luca AK, Nakazawa CY, Azevedo BC, *et al.* Influence of glycemic control on fetal lung maturity in gestations affected by diabetes or mild hyperglycemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(9):1036.
- Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, *et al.* Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113:1327.
- Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL, *et al.* Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014a;5:CD001146.
- Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL, *et al.* Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014b;5:CD001145.
- Ferré C, Callaghan W, Olson C *et al.* Effects of maternal age and age-specific preterm birth rates on overall preterm birth rates—United States, 2007 and 2014. *MMWR* 2016;65:1181.
- Fowlie PW, Davis PG, McGuire W, *et al.* Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD000174.
- Freeman JM, Nelson KB. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics* 2016;82:240.
- Gluck L, Kulovich MV. Lecithin-sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:539.
- Gluck L, Kulovich MV, Borer RC Jr, *et al.* Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109:440.
- Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, *et al.* Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med* 2016;374(14):1311.
- Kair LR, Leonard DT, Anderson JM, *et al.* Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Rev* 2012;33(6):255.
- Karcher R, Sykes E, Batton D, *et al.* Gestational age-specific predicted risk of neonatal respiratory distress syndrome using lamellar body count

- and surfactant-to-albumin ratio in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1680.
- Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(2):F153.
- Kribs A. Minimally invasive surfactant therapy and noninvasive respiratory support. *Clin Perinatol* 2016;43(4):755.
- Kwon SH, Vasung L, Ment LR *et al.* The role of neuroimaging in predicting neurodevelopmental outcomes of preterm neonates. *Clin Perinatol* 2014;41(1):257.
- Leviton A, Allred EN, Kuban KC, *et al.* Microbiologic and histologic characteristics of the extremely preterm infant's placenta predict white matter damage and later cerebral palsy. The ELGAN study. *Pediatr Res* 2010;67:95.
- Liebowitz M, Clyman R. Antenatal betamethasone: a prolonged time interval from administration to delivery is associated with an increased incidence of intraventricular hemorrhage before 28 weeks gestation. *J Pediatr* 2016;177:114.
- Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2009 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2013;61(8):1.
- Matsuda T, Okuyama K, Cho K, *et al.* Cerebral hemodynamics during the induction of antenatal periventricular leukomalacia by hemorrhagic hypotension in chronically instrumented fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1057.
- McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol* 2008;35(4):777.
- McCurnin DC, Pierce RA, Chang LY, *et al.* Inhaled NO improves early pulmonary function and modifies lung growth and elastin deposition in a baboon model of neonatal chronic lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L540.
- Ment LR, Aden U, Bauer CR, *et al.* Genes and environment in neonatal intraventricular hemorrhage. *Semin Perinatol* 2016;39(8):592.
- Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, *et al.* Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358:700.
- Mostert D, Lie RT, Markestad T, *et al.* Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008;359:262.
- Moya F, Sinha S, Gadzinowski J, *et al.* One year follow-up of very preterm infants who received lucinactant for prevention of respiratory distress syndrome: results from 2 multicenter randomized controlled trials. *Pediatrics* 2007;119(6):e1361.
- Mukerji A, Shah V, Shah PS, *et al.* Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015;136(6):1132.
- National Institutes of Health. Antenatal corticosteroids revisited. repeat courses. *NIH Consensus Statement* 2000;17(2):1.
- National Institutes of Health. The effects of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *NIH Consensus Statement* 1994;12(2):1.
- Nelson KB. Can we prevent cerebral palsy? *N Engl J Med* 2003;349:1765.
- Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2010;364:255.
- Nores J, Roberts A, Carr S, *et al.* Prenatal diagnosis and management of fetuses with intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174: 424.
- O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, *et al.* Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2001;118:576.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, *et al.* Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529.
- Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, *et al.* Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 149:169, 2006
- Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics* 1996;97:822.
- Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn of the American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics* 2014;133(1):156.
- Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, *et al.* Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD003248.
- Redline RW. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta* 2008;22:S86.
- Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R, *et al.* Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD000510.
- Rosen MG, Dickinson JC. The incidence of cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:417.
- Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, *et al.* Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatr Res* 2017;81(1-2):240.
- Sarkar S, Bhagat I, Dechert R, *et al.* Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short-term neonatal morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage. *Am J Perinatol* 2009;26:419.
- Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, *et al.* Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA* 2012;307(3):275.
- Schmidt B, Roberts RS, Anderson PJ, *et al.* Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity: an 11-year follow-up of the CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2017;171(6):564.
- Schmidt B, Roberts RS, Davis P, *et al.* Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354(20):2112.
- Sharma M, VanderVeen D. Identification and treatment of retinopathy of prematurity: update 2017. *New Reviews* 2017;18(2):e85.
- Smit E, Odd D, Whitelaw A, *et al.* Postnatal phenobarbital for the prevention of intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD001691.
- Soraisham AS, Singhal Nalini, McMillan DD, *et al.* A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:372.e1.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, *et al.* Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126(3):443.
- SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, *et al.* Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010a; 362(21):1959.
- SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, *et al.* Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010b;362(21):1970.
- Tredano M, Griesse M, De Blic J, *et al.* Analysis of 40 sporadic or familial neonatal and pediatric cases with severe unexplained respiratory distress: relationship to SFTPB. *Am J Med Genet A* 2003;119:324.
- Varner S, Sherman C, Lewis D *et al.* Amniocentesis for fetal lung maturity: will it become obsolete? *Rev Obstet Gynecol* 2013;6(3/4):126.
- Verhagen EA, Hummel LA, Bos AF, *et al.* Near-infrared spectroscopy to detect absence of cerebrovascular autoregulation in preterm infants. *Clin Neurophysiol* 2014;125(1):47.
- Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*, 5a. ed. Philadelphia: Saunders; 2008.
- Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, *et al.* Long-term outcomes after repeated doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357:1190.
- Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, *et al.* Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:633.
- Wassink G, Davidson JO, Dhillon SK, *et al.* Partial white and grey matter protection with prolonged infusion of recombinant human erythropoietin after asphyxia in preterm fetal sheep. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;37(3):1080.
- Watterberg KL, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Policy statement—postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2010;126(4):800.
- Wei JC, Catalano R, Profit J, *et al.* Impact of antenatal steroids on intraventricular hemorrhage in very-low-birth weight infants. *J Perinatol* 2016; 36(5):352.
- Weindling M. Periventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia. *BJOG* 1995;102(4):278.
- Wert SE, Whitsett JA, Nogee LM, *et al.* Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediatr Dev Pathol* 2009;12(4):253.
- Whitelaw A. Core concepts: intraventricular hemorrhage. *NeoReviews* 2011; 12(2): e94.
- Yoon BH, Kim CJ, Romero R, *et al.* Experimentally induced intrauterine infection causes fetal brain white matter lesions in rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 1997a;177:797.
- Yoon BH, Romero R, Kim CJ, *et al.* High expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1997b;177:406.
- Yoon BH, Romero R, Park JS, *et al.* Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:675.
- Zalud I, Janas S. Risks of third trimester amniocentesis. *J Reprod Med* 2008; 53(1):45.
- Zupan V, Gonzalez P, Lacaze-Masmonteil T, *et al.* Periventricular leukomalacia: risk factors revisited. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:1061.

CAPÍTULO 35

Muerte fetal

DEFINICIÓN DE MORTALIDAD FETAL 645

CAUSAS DE MUERTE FETAL 645

FACTORES DE RIESGO 646

EVALUACIÓN DEL FETO EN LA MUERTE FETAL 646

ASPECTOS PSICOLÓGICOS 648

MUERTE FETAL ANTERIOR 648

CAMBIOS EN LA TASA DE MUERTE FETAL 649

En los últimos meses de embarazo, la desaparición de los movimientos del feto suele dirigir la atención del paciente a la posibilidad de la muerte fetal. El diagnóstico de esta condición, sin embargo, puede considerarse absoluto sólo después de exámenes repetidos, cuando uno no ha podido escuchar el corazón fetal o percibir los movimientos del niño.

—J. Whitridge Williams (1903)

En la época de Williams, la confirmación absoluta de la muerte fetal era frustrante tanto para el paciente como para el obstetra. Ahora, la ecografía proporciona una confirmación rápida, lo que permite una inducción conveniente del trabajo de parto y el parto. Sin embargo, epidemiológicamente, definir y reportar las muertes fetales fue —y sigue siendo— un desafío. En respuesta, los esfuerzos para estandarizar la definición de la muerte fetal y analizar las variantes de la información para su aplicación en la práctica clínica y la política de la salud pública ahora se están poniendo de relieve. Además, la investigación y la prevención de la muerte fetal en Estados Unidos y en el extranjero se han ampliado. Los esfuerzos globales de la salud pública fueron estimulados en parte por una serie de seis partes en *The Lancet*. Esta compilación se consideró un llamado a la acción después del reconocimiento de que alrededor de 2.65 millones de muertes fetales ocurren cada año y

que 98% de los fetos nacidos muertos procede de países de ingresos medios y bajos (*The Lancet’s Stillbirth Series Steering Committee*, 2011a-f: Comité Directivo de la Serie de *The Lancet* Muerte Fetal, 2011a-f). Desafortunadamente, el progreso en la mejoría de estas tasas ha sido lento, como se describió en las siguientes cinco partes del informe de *The Lancet* sobre el progreso, que enfatizó la necesidad de un liderazgo dedicado, de medir los efectos de las intervenciones y de la investigación de las brechas del conocimiento (*The Lancet’s Ending Preventable Stillbirths Series Study Group*, 2016a-e: Grupo de Estudio de la Serie Final de la Muerte Fetal Prevenible de *The Lancet*, 2016a-e).

En Estados Unidos, se reportan alrededor de 1 millón de pérdidas fetales cada año, y la mayoría ocurre antes de las 20 semanas de gestación. Los datos de mortalidad fetal del sistema de estadísticas vitales nacionales por lo general se presentan para las muertes fetales después del umbral de las 20 semanas (MacDorman, 2015). Utilizando esta definición, el número de muertes fetales en Estados Unidos en 2013 superó ligeramente el número de muertes infantiles (*figura 35-1*). Como se muestra en la *figura 35-2*, las ta-

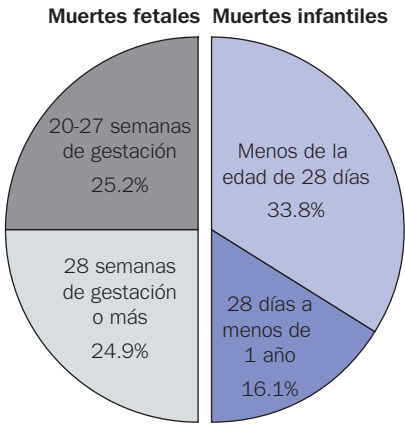


FIGURA 35-1 Distribución porcentual de las muertes fetales a las 20 semanas de gestación o más y de las muertes infantiles: Estados Unidos, 2013. (Datos de MacDorman MF, Reddy UM, Silver RM, et al. Trends in stillbirth by gestational age in the United States, 2006-2012. *Obstet Gynecol* 2015 Dec;126(6):1146-1150.)

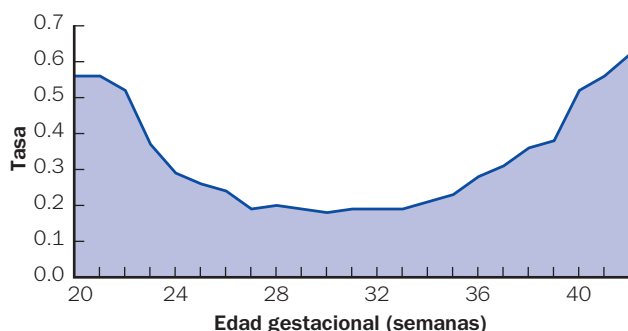


FIGURA 35-2 Tasa de mortalidad fetal prospectiva por 1 000 nacimientos por semanas de gestación: Estados Unidos, 2013. (Redibujado de MacDorman MF, Reddy UM, Silver RM, Trends in stillbirth by gestational age in the United States, 2006-2012. *Obstet Gynecol* 2015 Dec;126(6):1146-1150.)

sas de mortalidad fetal aumentan en las edades gestacionales más tempranas y más tardías, lo que sugiere diferencias etiológicas.

DEFINICIÓN DE MORTALIDAD FETAL

La definición actual de muerte fetal adoptada por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud para el Control y Prevención de las Enfermedades se basa en una definición recomendada por la Organización Mundial de la Salud (MacDorman, 2015). Ésta afirma que “muerte fetal significa muerte antes de la expulsión completa o extracción de la madre de un producto de la concepción humana, independientemente de la duración del embarazo y que no sea una interrupción provocada del embarazo. La muerte está indicada por el hecho de que después de dicha expulsión o extracción, el feto no respira ni muestra ninguna otra evidencia de vida, como latidos del corazón, pulsaciones del cordón umbilical o movimientos definidos de los músculos voluntarios. Los latidos del corazón deben distinguirse de las contracciones cardíacas transitorias; las respiraciones deben distinguirse de los esfuerzos respiratorios fugaces o jadeos”.

Los requisitos para la notificación de las muertes fetales en Estados Unidos están determinados por cada estado y, por tanto, los criterios difieren de manera significativa (capítulo 1, p. 3). La mayoría de los estados obliga a informar sobre las muertes de los fetos que tienen 20 semanas de gestación o más o un peso mínimo al nacer de 350 g (aproximadamente el equivalente a 20 semanas) o alguna combinación de estos dos. Sin embargo, algunos requieren la notificación de muertes fetales en todos los periodos de gestación, y uno establece el umbral en las 16 semanas. Alternativamente, dos estados solicitan el informe de las muertes fetales con un peso al nacer de 500 g, que se aproxima a las 22 semanas. Existe evidencia sustancial de que no se registran en realidad todas las muertes fetales para las cuales se requiere la notificación (MacDorman, 2015). Esto es más probable para aquellas en las edades gestacionales más tempranas.

Las comparaciones de las tasas entre los países están limitadas por los datos incompletos sobre la muerte fetal. Es decir, a nivel internacional, menos de 5% de las muertes neonatales se ha formalizado en la documentación (*The Lancet's Ending Preventable Stillbirths Series Study Group*, 2016d). Además, los análisis comparativos que utilizan el peso al nacer frente a la edad gestacional no proporcionan resultados equivalentes entre los países. Por ejemplo, en Estados Unidos, si la muerte fetal se definiera por un peso de nacimiento ≥ 500 g, la tasa de muerte fetal se reduciría en 40% en comparación con una cohorte definida de 22 semanas de

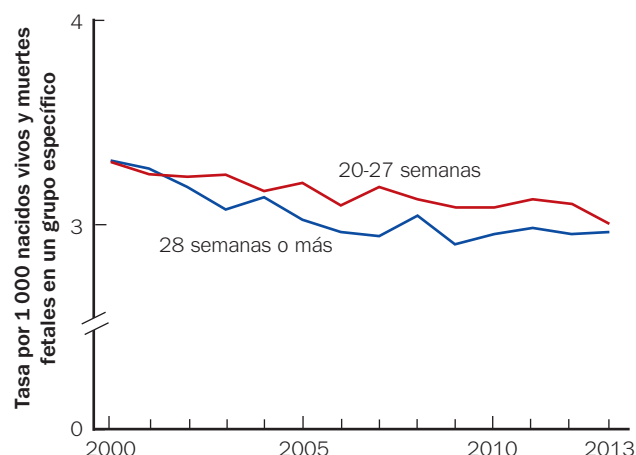


FIGURA 35-3 Tasas de mortalidad fetal por periodo de gestación: Estados Unidos, 2000-2013. (Datos de MacDorman MF, Reddy UM, Silver RM, *et al.* Trends in stillbirth by gestational age in the United States, 2006-2012. *Obstet Gynecol* 2015 Dec;126(6):1146-1150.)

edad (Blencowe, 2016). Para abordar las diferencias de nomenclatura, algunos han pedido cambios en la definición actual (Joseph, 2015).

En general, las tasas de mortalidad fetal en Estados Unidos se han mantenido relativamente sin cambios desde 2006. Sin embargo, la tasa de mortalidad infantil ha disminuido en un 11% y ambas tasas son ahora en esencia iguales (MacDorman, 2015). Por lo regular se describen tres épocas de mortalidad fetal: temprana (menos de 20 semanas de gestación); intermedia (de 20 a 27 semanas), y tardía (28 semanas o más). La tasa de mortalidad fetal de 20 a 27 semanas en el 2013 disminuyó 3% con respecto al año anterior. Entre 2006 y 2012, las tasas se mantuvieron básicamente sin cambios en este grupo de edad. La tasa de mortalidad fetal tardía ha permanecido casi sin cambios desde 2006 (**figura 35-3**).

CAUSAS DE MUERTE FETAL

El Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver (NICHD, *National Institute of Child Health and Human Development*) creó la Red de Investigación Colaborativa de la Muerte Fetal (Stillbirth Collaborative Research Network) para determinar las causas de la muerte fetal en poblaciones diversas, racial y geográficamente, en Estados Unidos. A partir de esto, el Grupo de Redacción de la Red de Investigación Colaborativa de la Muerte Fetal (Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group, 2011b) examinó los motivos de la muerte a las 20 semanas de gestación o más entre 2006 y 2008 en 59 hospitales de atención terciaria y comunitaria en cinco estados. Las evaluaciones estandarizadas incluyeron la autopsia, la histología placentaria y las pruebas de sangre materna o fetales/tejidos, incluido el cariotipado fetal. Las evaluaciones se realizaron en 500 mujeres con 512 muertes fetales. De estas pérdidas, 83% fue antes del parto. Las causas de muerte fetal se dividieron en ocho categorías que se muestran en el **cuadro 35-1**. Estas categorías fueron clasificadas como probables, posibles o desconocidas. Como ejemplo, la diabetes se consideró una *causa probable* si el feto tenía embriopatía diabética con anomalías letales o la madre tenía cetoacidosis diabética. Era una *causa posible* si la madre tenía un control glucémico deficiente y el feto tenía un crecimiento anormal. En general, se identificó una fuente probable o posible en 76% de los casos.

CUADRO 35-1 Causas de 512 muertes fetales en el estudio de la Red de Investigación Colaborativa de Muerte Fetal

Causa	Porcentaje	Ejemplos
Complicaciones obstétricas	29	Desprendimiento, gestación multifetal, rotura de las membranas de 20-24 semanas.
Anomalías placentarias	24	Insuficiencia uteroplacentaria, trastornos vasculares maternos.
Malformaciones fetales	14	Anomalías estructurales mayores y/o anomalías genéticas.
Infección	13	Involucrando al feto o a la placenta.
Anomalías del cordón umbilical	10	Prolapso, estenosis, trombosis.
Trastornos hipertensivos	9	Preeclampsia, hipertensión crónica.
Complicaciones médicas	8	Diabetes, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
Indeterminado	24	No aplicable.

Los porcentajes se han redondeado y totalizan más de 100% porque algunas muertes fetales tienen más de una causa. En general, se identificó una causa en 76% de las muertes fetales. Datos del Grupo de Redacción de la Red de Investigación Colaborativa de la Muerte Fetal (Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group), 2011b.

Este estudio de la red no tiene precedentes en Estados Unidos por varias razones. Era una cohorte poblacional basada en muertes fetales, en las que todos los casos fueron sometidos a evaluación sistemática y exhaustiva. Cada causa asignada de muerte fetal es razonablemente directa y comprensible, excepto por “anomalías placentarias”. Esta categoría contiene “insuficiencia útero-placentaria” y algunas otras entidades placentarias menos definidas. Aparte de esto, las razones principales para la muerte fetal fueron obstétricas y básicamente incluyeron desprendimiento, complicaciones de la gestación multifetal y parto espontáneo o rotura de membranas antes de la viabilidad. Es importante destacar que este estudio ilustró que la evaluación sistemática puede identificar una causa probable en casi tres cuartos de las muertes fetales. Esta tasa es considerablemente más alta que la de la mayoría de los análisis anteriores y sirve para enfatizar la importancia de un examen cuidadoso.

FACTORES DE RIESGO

Muchos factores están asociados con un mayor riesgo de muerte fetal. Entre otros, estos incluyen la edad materna avanzada; raza afroamericana; fumar; uso de drogas ilícitas; enfermedades médicas maternas, como diabetes pregestacional o hipertensión crónica; tecnología de reproducción asistida; nuliparidad; obesidad, y resultados adversos previos al embarazo, como el nacimiento prematuro previo o el recién nacido con restricción en el crecimiento (Reddy, 2010; Varner, 2014).

Dos estudios principales han evaluado si los factores de riesgo de la muerte fetal podrían identificarse antes o poco después de la confirmación del embarazo. En la primera, Reddy y sus colegas (2010) analizaron datos del consorcio NICHD sobre trabajo de parto seguro. En resumen, se analizaron los resultados del embarazo de 206 969 mujeres paridas entre 2002 y 2008 en 19 hospitales en Estados Unidos. Cuando se estudió la distribución de las muertes fetales según la edad gestacional, la tragedia de la muerte fetal ocurrió principalmente en embarazos a término. Estos investigadores concluyeron que sus resultados no apoyaban la vigilancia prenatal de rutina para ningún factor de riesgo demográfico.

El segundo análisis de los factores de riesgo de muerte fetal se incluyó en el estudio de la Red de Investigación Colaborativa de Muerte Fetal descrita con anterioridad. La validez de la predicción de muerte fetal se evaluó en función de los riesgos identificados en el embarazo temprano. Encontraron que los factores de embarazo conocidos al inicio del embarazo representaban sólo una pequeña proporción del riesgo de muerte fetal. Excepto para la muer-

te fetal anterior o la pérdida del embarazo por causas como el parto prematuro o la restricción del crecimiento fetal, otros riesgos tuvieron un valor predictivo limitado (Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group, 2011a). Sharma y asociados (2006) han enfatizado la importancia de la muerte fetal previa como riesgo de recurrencia. Específicamente, el riesgo de muerte fetal fue cinco veces mayor en las mujeres con una muerte fetal previa. En otro informe, el parto prematuro previo, la restricción del crecimiento fetal, la preeclampsia y el desprendimiento placentario se asociaron fuertemente con la muerte fetal posterior (Rasmussen, 2009). El cuadro 35-2 enumera las estimaciones del riesgo de muerte fetal según los factores maternos.

EVALUACIÓN DEL FETO EN LA MUERTE FETAL

Determinar la causa de la muerte fetal ayuda a afrontar la situación materna, ayuda a aliviar cualquier culpa percibida, permite una selección más precisa con respecto al riesgo de recurrencia y puede incitar a una terapia o intervención para prevenir un resultado similar en embarazos posteriores (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016a; Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2016a). La identificación de los síndromes heredados también proporciona información de utilidad para otros miembros de la familia.

Examen clínico

Las pruebas importantes en la evaluación de la muerte fetal son la autopsia neonatal, el análisis cromosómico y el examen de la placenta, el cordón umbilical y las membranas corioamnióticas (Pinar, 2014). Page y colaboradores (2017) encontraron que la patología placentaria y la autopsia fetal son las más útiles. En la figura 35-4 se muestra un algoritmo del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a). Los resultados se documentan en el registro médico y se delinean los eventos prenatales relevantes. Se toman fotografías siempre que sea posible y se puede realizar una radiografía completa del feto, un fetograma. La resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*) posnatal o la ecografía pueden ser especialmente importantes para proporcionar información anatómica si los padres rechazan una autopsia completa (McPherson, 2017; Shruthi, 2017).

Evaluación de laboratorio

Si se realizan autopsias y estudios cromosómicos, se descubre que hasta 35% de los fetos nacidos muertos tiene anomalías estructura-

CUADRO 35-2 Factores estimados de riesgo materno y riesgo de muerte fetal

Condición	Tasa estimada de muerte fetal (por 1 000 nacimientos)	OR ^a
Todos los embarazos	6.4	1.0
Embarazos de bajo riesgo	4.0-5.5	0.86
Trastornos hipertensivos		
Hipertensión crónica	6-25	1.5-2.7
PIH		
Leve	9-51	1.2-4.0
Grave	12-29	1.8-4.4
Diabetes		
Sólo dieta	6-10	1.2-2.2
Insulina + dieta	6-35	1.7-7.0
SLE	40-150	6-20
Enfermedad renal	15-200	2.2-30
Enfermedad de la tiroides	12-20	2.2-3.0
Trombofilia	18-40	2.8-5.0
Colestasis del embarazo	12-30	1.8-4.4
Fumar >10 cigarrillos	10-15	1.7-3.0
Obesidad		
BMI 25-29.9 kg/m ²	12-15	1.9-2.7
BMI >30	13-18	2.1-2.8
Educación (<12 años vs. ≥12 años)	10-13	1.6-2.0
Anterior IUGR (<10%)	12-30	2-4.6
Muerte fetal previa	9-20	1.4-3.2
Gestación multifetal		
Gemelos	12	1.0-2.8
Trillizos	34	2.8-3.7
Edad materna		
35-39 años	11-14	1.8-2.2
≥40 años	11-21	1.8-3.3
Mujeres negras comparadas con mujeres blancas	12-14	2.0-2.2

^a Razón de probabilidad del factor que está presente en comparación con el factor de riesgo que está ausente.

BMI (*body mass index*): índice de masa corporal; IUGR (*intrauterine growth restriction*): restricción del crecimiento intrauterino; PIH (*pregnancy-induced hypertension*): hipertensión inducida por el embarazo; SLE (*systemic lupus erythematosus*): lupus eritematoso sistémico. Adaptado de Fretts, 2005.

les mayores (Faye-Petersen, 1999). Aproximadamente 20% tiene características dismórficas o anomalías esqueléticas, y 8% anomalías cromosómicas (Pauli, 1994; Saller, 1995). En ausencia de dismorfología anatómica, hasta 5% de los fetos nacidos muertos tendrá una anomalía cromosómica (Korteweg, 2008). Aunque el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a) recomendó previamente el cariotipado de todos los fetos nacidos muertos, los avances tecnológicos y de alta resolución en la secuenciación de genomas completos —como el análisis de microarray cromosomal (CMA, *chromosomal microarray analysis*)— ahora están reemplazan-

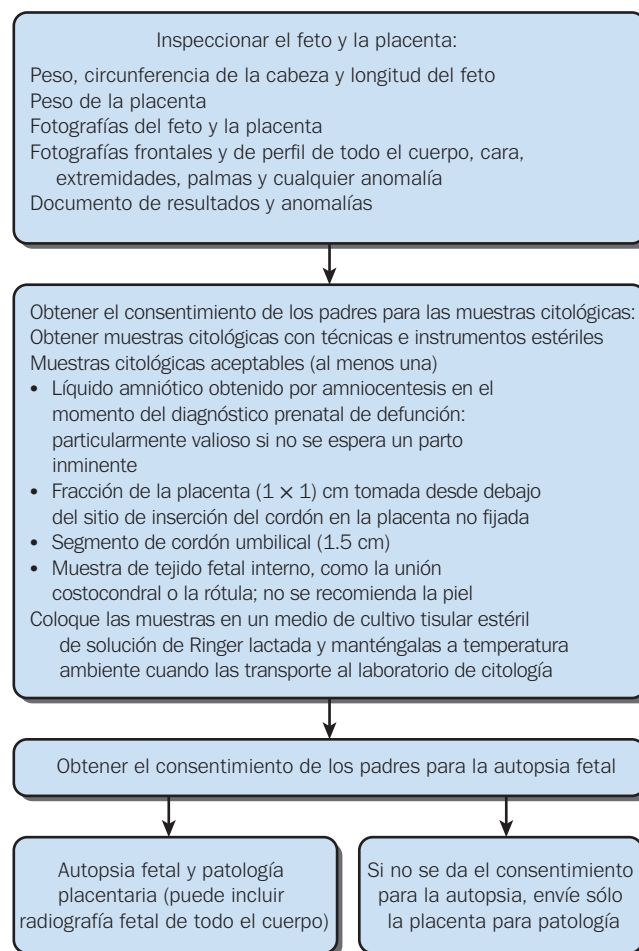


FIGURA 35-4 Diagrama de flujo para la evaluación fetal y placentaria. (Modificado con permiso de ACOG Practice Bulletin No. 102: management of stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2009 Mar;113(3):748-761.)

do el cariotipado estándar para el análisis cromosómico de los fetos nacidos muertos (capítulo 13, p. 271). La CMA no requiere la división de las células y se informa que es más útil en la evaluación de la muerte fetal. Esto es especialmente cierto porque el cultivo de tejido fetal macerado con frecuencia no tiene éxito (Reddy, 2012). Tanto el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016c) como la Sociedad de Medicina Materno-Fetal (2016) avalan ahora el uso de la CMA para los fetos nacidos muertos.

Se debe obtener el consentimiento adecuado para tomar las muestras fetales, incluido el tejido o el líquido obtenido después de la muerte por punción con aguja. Tal como lo describió recientemente el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (2016c), cualquier tipo de tejido fetal o placentario o líquido amniótico puede ser sometido a pruebas genéticas por CMA. Lo ideal es evitar la contaminación con tejido o sangre materna. Si no se puede obtener sangre fetal del cordón umbilical o por punción cardíaca, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (2016a) recomienda al menos una de las siguientes muestras: 1) una fracción placentaria que mide aproximadamente 1 x 1 cm tomada a continuación del sitio de inserción del cordón en el espécimen no fijado; 2) segmento del cordón umbilical de aproximadamente 1.5 cm de largo, o 3) muestra interna de tejido fetal,

como la unión costochondral o la rótula. El tejido se lava con solución salina estéril antes de colocarse en solución de Ringer lactada o medio citogenético estéril. Cabe destacar que la colocación en formalina o alcohol mata las células viables. Si el cariotipado convencional es la única prueba disponible y el momento de la muerte es reciente, se puede obtener líquido amniótico mediante amniocentesis, ya que las células obtenidas de forma estéril proporcionan una mayor probabilidad de crecimiento celular y de un resultado final en comparación con el tejido obtenido después del parto. La sangre materna se obtiene para la tinción de Kleihauer-Betke; para las pruebas de anticuerpos antifosfolípidos y anticoagulantes lúpicos, si están indicadas, y para la medida de la glucosa sérica que permite excluir la diabetes pregestacional (Silver, 2013).

En casos con restricción significativa del crecimiento, con antecedentes familiares o personales de trombosis o con patología placentaria grave, las pruebas de la mutación del factor V de Leiden, la mutación de la protrombina, el nivel de antitrombina y la actividad de las proteínas C y S pueden proporcionar cierta información que podría afectar el manejo del embarazo en el futuro (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016a). La interpretación que se hace de la patología placentaria relevante incluye trastornos que se derivan de la obstrucción de los vasos maternos, que se describen en el capítulo 6. Aunque algunos han recomendado la evaluación rutinaria de las trombofilias hereditarias, no hay evidencia que respalde la eficacia clínica o financiera de la detección en una población no seleccionada. Silver y sus colegas (2016), con datos de la Red de Investigación Colaborativa de la Muerte Fetal, encontraron que la mayoría de las trombofilias maternas y fetales no estaban asociadas con la muerte fetal y realizaron una recomendación contra estas pruebas como rutina.

■ Autopsia

A los padres se les ofrece y se les anima a permitir una autopsia completa. Dicho esto, se puede obtener información valiosa de estudios limitados. Pinar y colaboradores (2012) describieron el protocolo de la autopsia utilizado por la Red de Investigación Colaborativa de la Muerte Fetal. Como alternativa, el examen externo general combinado con la fotografía, la radiografía, la MR, los cultivos bacterianos y el uso selectivo de estudios cromosómicos e histopatológicos a menudo ayudan a la determinación.

Una autopsia completa es más probable que produzca datos valiosos. Un análisis de 400 muertes fetales consecutivas en Gales mostró que la autopsia alteró la presunta causa de muerte en 13% y proporcionó nueva información en otro 26% (Cartlidge, 1995). Otros investigadores han encontrado que los resultados de la autopsia cambiaron las estimaciones de riesgo de recurrencia y el asesoramiento a los padres en un 25 a 50% de los casos (Faye-Petersen, 1999; Silver, 2007). Por ejemplo, Miller y asociados (2016) demostraron recientemente que el examen de la placenta con la autopsia alteró el manejo médico futuro en 45% de los casos.

De acuerdo con la encuesta realizada por Goldenberg y colaboradores (2013), la mayoría de los hospitales no audita las muertes fetales. En otros centros, sin embargo, los registros maternos y los resultados de las autopsias son revisados cada mes por un comité de muerte fetal compuesto por obstetras, especialistas en medicina materno-fetal, neonatólogos, genetistas clínicos y patólogos perinatales. Si es posible, la causa de la muerte se asigna según la evidencia disponible. Lo más importante es que luego se contacta a los padres y se les ofrece asesoramiento sobre la razón de la muerte, el riesgo potencial de recurrencia y las posibles estrategias para evitar la recurrencia.

ASPECTOS PSICOLÓGICOS

La muerte fetal es psicológicamente traumática para una mujer y su familia. Otros factores estresantes son un intervalo de más de 24 horas entre el diagnóstico de la muerte fetal y la inducción del trabajo de parto, no ver a su bebé durante todo el tiempo que desee, no tener recuerdos para evocar y la comunicación deficiente (Radestad, 1996; Siassakos, 2017). Kingdon y sus colegas (2015) resumieron recientemente la importancia de ver y sostener a un feto nacido muerto para el bienestar psicológico de los padres. Como se discutirá en el capítulo 61 (p. 1176), una mujer que experimenta una muerte fetal o un aborto prematuro tiene un mayor riesgo de depresión y debe ser vigilada de cerca (Nelson, 2013).

Nuzum y sus colaboradores (2014) informaron que pocos proveedores de servicios de obstetricia reciben capacitación formal en la atención al duelo perinatal. En el Parkland Hospital, esta atención incluye el tiempo con el bebé, artículos de recuerdo, fotografías, consulta de capellanía e información de apoyo al duelo. La atención se coordina a través de un equipo de enfermería dedicada y afiliado al trabajo de parto y al parto.

MUERTE FETAL ANTERIOR

El **cuadro 35-3** enumera un enfoque resumido para las pacientes con muerte fetal anterior. Es importante destacar que estas recomendaciones se basan sobre todo en evidencia científica limitada o inconsistente o en opiniones de expertos. Desafortunadamente, pocos estudios abordan el manejo de las pacientes afectadas. Aquellas con factores de riesgo modificables para la muerte fetal, como la hipertensión o la diabetes, requieren estrategias de prevención específicas. Dado que la obesidad ha sido identificada como un factor de riesgo para la muerte fetal y otras complicaciones obstétricas, la pérdida de peso preconcepcional parece prudente. Lógicamente, las pacientes con una muerte fetal previa debido a eventos vasculares de la placenta, es decir, insuficiencia placentaria, también tienen un mayor riesgo de resultados perinatales adversos posteriores (Monari, 2016). Según Reddy (2007), debido a que casi la mitad de las muertes fetales está asociada con la restricción del crecimiento, se recomienda la evaluación anatómica ecográfica fetal que comienza en la mitad de la gestación. Esto es seguido por los estudios de crecimiento en serie a partir de las 28 semanas. No se ha demostrado que la suplementación con vitamina C o E en el embarazo reduzca el riesgo de muerte fetal (Rumbold, 2015a, b).

Weeks y asociados (1995) evaluaron las pruebas biofísicas fetales en 300 pacientes cuya única indicación fue la muerte fetal previa. Hubo una muerte fetal posterior, y sólo tres fetos tuvieron los resultados de las pruebas anormales antes de las 32 semanas. En particular, no se encontró ninguna relación entre la edad gestacional del feto en la muerte fetal anterior y la incidencia o el momento de los resultados anormales de las pruebas o el riesgo fetal en el embarazo posterior. Estos investigadores concluyeron que la vigilancia antes del parto debería comenzar a las 32 semanas o más tarde en la mujer por lo demás saludable con antecedentes de muerte fetal. Esta recomendación está respaldada por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a) con la advertencia de que aumenta la tasa de parto prematuro y atrogénico. Si bien las estrategias de conteo de los movimientos fetales se emplean de manera rutinaria como se describe en el capítulo 17 (p. 332), pocos datos indican su uso en la práctica clínica para aquellos con una muerte fetal previa (Mangesi, 2015).

Se recomienda el parto a las 39 semanas de gestación. La inducción del trabajo de parto es adecuada, y la cesárea se elige para aquellos con una contraindicación a la inducción. Este tiempo minimiza las tasas de mortalidad fetal, aunque el grado de re-

CUADRO 35-3 Manejo del embarazo posterior después de la muerte fetal**Visita prenatal antes de la concepción o inicial**

Historia detallada médica y obstétrica
 Revisar la evaluación de la muerte fetal previa
 Determinación del riesgo de recurrencia
 Discutir la recurrencia de complicaciones obstétricas comórbidas
 Dejar de fumar
 Pérdida de peso preconcepcional en mujeres obesas
 Asesoramiento genético si existe una condición genética familiar
 Determinación de diabetes
 Determinación de trombofilia: anticuerpos antifosfolípidos (sólo si la historia lo indica)
 Apoyo y tranquilidad

Primer trimestre

Citas de ecografía
 Examen del primer trimestre: proteína A plasmática asociada al embarazo, gonadotropina coriónica humana y translucencia nucal^a
 Apoyo y tranquilidad

Segundo trimestre

Encuesta anatómica ecográfica fetal a las 18-20 semanas de gestación
 Examen de suero materno (cuádruple) o fetoproteína alfa de marcador único si se elige el examen de primer trimestre^a
 Posibles estudios Doppler de la arteria uterina a las 22-24 semanas de gestación^a
 Apoyo y tranquilidad

Tercer trimestre

Determinación ecográfica para la restricción del crecimiento fetal, a partir de las 28 semanas
 Recuento de patadas a partir de las 28 semanas
 Vigilancia fetal antes del parto que comienza a las 32 semanas o 1-2 semanas antes que la muerte fetal anterior
 Apoyo y tranquilidad

Parto

Inducción electiva a las 39 semanas
 Parto antes de las 39 semanas sólo con maduración pulmonar fetal documentada por amniocentesis

^a Proporciona modificación de riesgos pero no altera el manejo. Modificado de Reddy, 2007.

ducción del riesgo puede ser mayor para las mujeres mayores (Page, 2013).

CAMBIOS EN LA TASA DE MUERTE FETAL

Tras las disminuciones entre 2000 y 2006, la tasa de mortalidad fetal de Estados Unidos se ha mantenido relativamente sin cambios desde 2006 (MacDorman, 2015). La interpretación de estas tasas de mortalidad fetal en el contexto de los cambios en las estrategias nacionales de salud ha generado un debate considerable. Un ejemplo es el esfuerzo por prevenir los partos no indicados por

el médico antes de las 39 semanas y su posterior efecto sobre las tasas de muerte fetal a término. El valor de esta práctica para el resultado neonatal se describe en el capítulo 26 (p. 504). Para analizar si la implementación de esta “regla de las 39 semanas” ha alterado el término de la tasa de muerte fetal, Nicholson y colaboradores (2016) examinaron datos de 45 estados y el Distrito de Columbia durante un periodo de 7 años. La proporción de nacimientos antes de las 39 semanas disminuyó de manera progresiva desde 2007 y 2013, pero la tasa de muerte fetal a largo plazo aumentó. Esto sugirió que la regla de las 39 semanas puede causar daño involuntario. MacDorman y asociados (2015) también evaluaron las tendencias en las tasas de muerte fetal por edades gestacionales en Estados Unidos entre 2006 y 2012. Utilizaron una “tasa de muerte fetal tradicional”, que se calculó utilizando un denominador compuesto por el número de nacidos vivos más el número de muertes fetales a una edad gestacional determinada. Encontraron tasas aumentadas de 24 a 27, 34 a 36 y 38 semanas de gestación. Alternativamente, no se encontraron diferencias en las “tasas de muerte fetal prospectiva”. Estas tasas se calcularon utilizando un denominador compuesto por el número de mujeres embarazadas en una edad gestacional determinada entre las semanas 21 y 42. Las discrepancias en las tasas de muerte fetal parecen deberse principalmente a la disminución en el número de nacimientos pretérmino y en edades gestacionales tempranas.

En resumen, la implementación de la regla de las 39 semanas ha reducido el número de nacimientos electivos antes de las 39 semanas de gestación, aunque una consecuencia no intencionada puede ser un aumento en la muerte fetal a término, en especial entre las mujeres con complicaciones médicas. Little y sus colegas (2015) subrayan la importancia de la inducción antes de las 39 semanas en las mujeres embarazadas con complicaciones para prevenir la muerte fetal. Estos autores realizaron un análisis retrospectivo multiestado de los partos a término tempranos (37^{0/7} a 38^{6/7} semanas) de 2005 a 2011. Notaron una disminución en el número de partos de término temprano durante este tiempo, pero no un cambio significativo en el término de las tasas de muerte fetal. Sin embargo, hubo un aumento de 25% en la tasa de partos prematuros entre las mujeres con diabetes, y esto se atribuyó a los clínicos que aplicaron incorrectamente las políticas de partos de término temprano en las mujeres de alto riesgo. Sin lugar a dudas, la vigilancia continua de las tasas de muerte fetal está justificada para los embarazos de alto y bajo riesgos a nivel estatal y nacional.

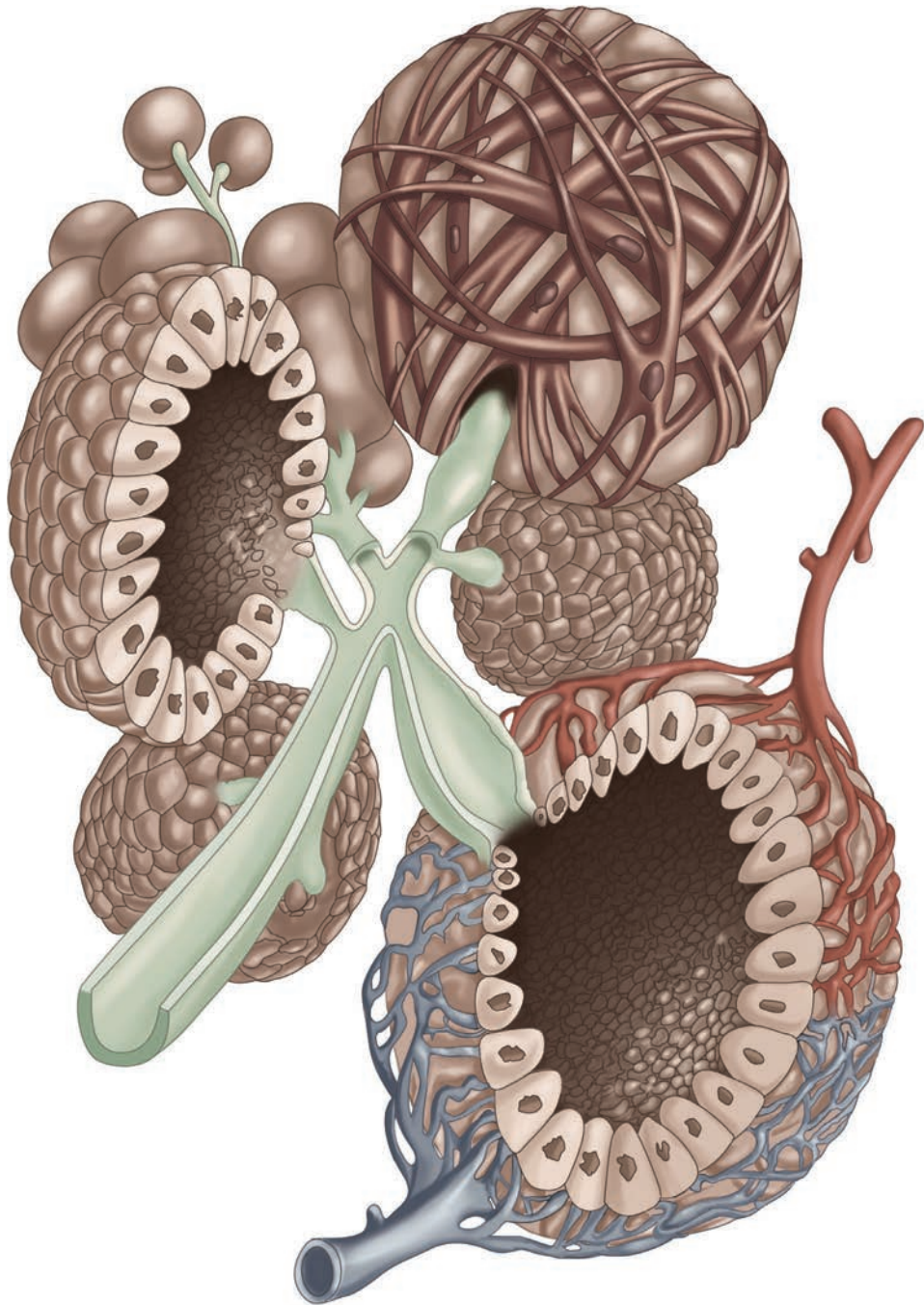
REFERENCIAS

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of stillbirth. *Practice Bulletin* núm. 102, March 2009, Reaffirmed 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Microarrays and next-generation sequencing technology: the use of advanced genetic diagnostic tools in obstetrics and gynecology. *Committee Opinion* núm. 682, December 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. *Practice Bulletin* núm. 162, May 2016c.
- Blencowe H, Cousens S, Bianchi JF, et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4(2):e98.
- Cartledge PH, Stewart JH. Effect of changing the stillbirth definition on evaluation of perinatal mortality rates. *Lancet* 1995;346:486.
- Faye-Petersen OM, Guinn DA, Wenstrom KD, et al. Value of perinatal autopsy. *Obstet Gynecol* 1999;94(6):915.
- Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(6):1923.
- Goldenberg RL, Farrow V, McClure EM, et al. Stillbirth: knowledge and practice among U.S. obstetrician-gynecologists. *Am J Perinatol* 2013;30 (10):813.
- Joseph KS, Kinniburgh B, Hutcheon JA, et al. Rationalizing definitions and procedures for optimizing clinical care and public health in fetal death and stillbirth. *Obstet Gynecol* 2015;125(4):784.

- Kingdon C, Givens JL, O'Donnell E, *et al.* Seeing and holding Baby: systematic review of clinical management and parental outcomes after stillbirth. *Birth* 2015;42(3):206.
- Korteweg FJ, Bouman K, Erwich JJ, *et al.* Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths. *Obstet Gynecol* 2008;111:865.
- Little SE, Zera CA, Clapp MA, *et al.* A multi-state analysis of early-term delivery trends and the association with term stillbirth. *Obstet Gynecol* 2015;126(6):1138.
- MacDorman MF, Gregory EC. Fetal and perinatal mortality, United States, 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64(8):1.
- MacDorman MF, Reddy UM, Silver RM, *et al.* Trends in stillbirth by gestational age in the United States, 2006-2012. *Obstet Gynecol* 2015;126(6):1146.
- Mangesi L, Hofmeyr GJ, Smith V, *et al.* Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10: CD004909.
- McPherson E, Nestoridi E, Heinke D, *et al.* Alternatives to autopsy for fetal and early neonatal (perinatal) deaths: insights from the Wisconsin stillbirth service program. *Birth Defects Res* September 12, 2017 [Epub ahead of print].
- Miller ES, Minturn L, Linn R, *et al.* Stillbirth evaluation: a stepwise assessment of placental pathology and autopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:115.
- Monari F, Pedrielli G, Vergani P, *et al.* Adverse perinatal outcome in subsequent pregnancy after stillbirth by placental vascular disorders. *PLoS One* 2016;11(5):e0155761.
- Nelson DB, Freeman MP, Johnson NL, *et al.* A prospective study of postpartum depression in 17,648 parturients. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(12):1155.
- Nicholson JM, Kellar LC, Ahmad S, *et al.* US term stillbirth rates and the 39-week rule: a cause for concern? *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:621.
- Nuzum D, Meaney S, O'Donoghue K, *et al.* The impact of stillbirth on consultant obstetrician gynaecologists: a qualitative study. *BJOG* 2014; 121:1020.
- Page JM, Christiansen-Lindquist L, Thorsten V, *et al.* Diagnostic Tests for Evaluation of Stillbirth: Results From the Stillbirth Collaborative Research Network. *Obstet Gynecol* 2017;129(4):699.
- Page JM, Snowden JM, Cheng YW, *et al.* The risk of stillbirth and infant death by each additional week of expectant management stratified by maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(4):375.e1.
- Pauli RM, Reiser CA. Wisconsin Stillbirth Service Program: II. Analysis of diagnoses and diagnostic categories in the first 1,000 referrals. *Am J Med Genet* 1994;50:135.
- Pinar H, Goldenberg RL, Koch MA, *et al.* Placental findings in singleton stillbirths. *Obstet Gynecol* 2014;123:325.
- Pinar H, Koch MA, Hawkins H, *et al.* The stillbirth collaborative research network postmortem examination protocol. *Am J Perinatol* 2012;29:187.
- Radestad I, Steineck G, Nordin C, *et al.* Psychological complications after stillbirth—influence of memories and immediate management: population based study. *BMJ* 1996;312:1505.
- Rasmussen S, Irgens LM, Skjaerven R, *et al.* Prior adverse pregnancy outcome and the risk of stillbirth. *Obstet Gynecol* 2009;114(6):1259.
- Reddy UM. Prediction and prevention of recurrent stillbirth. *Obstet Gynecol* 2007;110:1151.
- Reddy UM, Laughon SK, Sun L, *et al.* Prepregnancy risk factors for antepartum stillbirth in the United States. *Obstet Gynecol* 2010;116:1119.
- Reddy UM, Page GP, Saade GR, *et al.* Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med* 2012;367(23):2185.
- Rumbold A, Ota E, Hori H, *et al.* Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015a;9:CD004069.
- Rumbold A, Ota E, Nagata C, *et al.* Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015b;9:CD004072.
- Saller DN Jr, Lesser KB, Harrel U, *et al.* The clinical utility of the perinatal autopsy. *JAMA* 1995;273:663.
- Sharma PP, Salihu HM, Oyelese Y, *et al.* Is race a determinant of stillbirth recurrence? *Obstet Gynecol* 2006;107(2Pt1):391.
- Shruthi M, Gupta N, Jana M, *et al.* Comparative study of conventional and virtual autopsy using postmortem MRI in the phenotypic characterization of stillbirths and malformed fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* March 13, 2017 [Epub ahead of print].
- Siassakos D, Jackson S, Gleeson K, *et al.* All bereaved parents are entitled to good care after stillbirth: a mixed-methods multicentre study (INSIGHT). *BJOG* July 31, 2017 [Epub ahead of print].
- Silver RM. Fetal death. *Obstet Gynecol* 2007;109:153.
- Silver RM, Parker CB, Reddy UM, *et al.* Antiphospholipid antibodies in stillbirth. *Obstet Gynecol* 2013;122(3):641.
- Silver RM, Saade GR, Thorsten V, *et al.* Factor V Leiden prothrombin G20210A, and methylene tetrahydrofolate reductase mutations and stillbirth: the Stillbirth Collaborative Research Network. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:468.
- Society for Maternal-Fetal Medicine. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series núm. 41, October 2016.
- Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Association between stillbirth and risk factors known at pregnancy confirmation. *JAMA* 2011a;306(22):2469.
- Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Causes of death among stillbirths. *JAMA* 2011b;306(22):2459.
- The Lancet's Ending Preventable Stillbirths Series Study Group. Stillbirths: economic and psychosocial consequences. *Lancet* 2016a;387:604.
- The Lancet's Ending Preventable Stillbirths Series Study Group. Stillbirths: ending preventable deaths by 2030. *Lancet* 2016b;387:703.
- The Lancet's Ending Preventable Stillbirths Series Study Group. Stillbirths: progress and unfinished business. *Lancet* 2016c;387:574.
- The Lancet's Ending Preventable Stillbirths Series Study Group. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet* 2016d;387:587.
- The Lancet's Ending Preventable Stillbirths Series Study Group. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet* 2016e;387:691.
- The Lancet's Stillbirths Series Steering Committee. Stillbirths: how can health systems deliver for mothers and babies? *Lancet* 2011a;377:1610.
- The Lancet's Stillbirths Series Steering Committee. Stillbirths: the vision for 2020. *Lancet* 2011b;377:1798.
- The Lancet's Stillbirths Series Steering Committee. Stillbirths: the way forward in high-income countries. *Lancet* 2011c;377:1703.
- The Lancet's Stillbirths Series Steering Committee. Stillbirths: what difference can we make and at what cost? *Lancet* 2011d;377:1523.
- The Lancet's Stillbirths Series Steering Committee. Stillbirths: where? When? Why? How to make the data count? *Lancet* 2011e;377:1448.
- The Lancet's Stillbirths Series Steering Committee. Stillbirths: why they matter. *Lancet* 2011f;377:1353.
- Varner JW, Silver RM, Rowland Hogue CJ, *et al.* Association between stillbirth and illicit drug use and smoking during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;123:113.
- Weeks JW, Asrat T, Morgan MA, *et al.* Antepartum surveillance for a history of stillbirth: when to begin? *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:486.

SECCIÓN 10

EL PUERPERIO



CAPÍTULO 36

El puerperio

INVOLUCIÓN DEL TRACTO REPRODUCTIVO 652

TRACTO URINARIO 654

PERITONEO Y PARED ABDOMINAL 655

VOLUMEN DE SANGRE Y SANGRE 655

LACTANCIA Y LACTANCIA MATERNA 656

ATENCIÓN EN EL HOSPITAL 659

CUIDADOS EN EL HOGAR 663

Aunque los cambios que se producen durante el puerperio se consideran fisiológicos, están muy cerca de lo patológico, en la medida en que en ninguna otra circunstancia se produce un metabolismo tisular tan marcado y rápido sin apartarse de un estado de salud.

—J. Whitridge Williams (1903)

La palabra *puerperio* se deriva del latín: *puer* (niño) y *parus* (resultado). En la actualidad, define el tiempo después del parto durante el cual los cambios anatómicos y fisiológicos maternos inducidos por el embarazo regresan al estado no gestacional. Su duración es comprensiblemente inexacta, pero se considera que está entre 4 y 6 semanas. Aunque es mucho menos complejo en comparación con el embarazo, el puerperio tiene cambios apreciables como lo dijo Williams (1903), y algunos de estos pueden ser molestos o preocupantes para la nueva madre. Kanotra y sus colegas (2007) analizaron los desafíos que enfrentan las mujeres de 2 a 9 meses después del parto. El Sistema de Vigilancia de Evaluación

de Riesgo de Embarazo (PRAMS, *The Pregnancy Risk Assessment Surveillance System*) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (2016) enumeró las preocupaciones de las nuevas madres que se muestran en el [cuadro 36-1](#). Al menos un tercio de estas mujeres sintió la necesidad de apoyo social y 25% tenía preocupaciones con la lactancia materna.

INVOLUCIÓN DEL TRACTO REPRODUCTIVO

■ Canal del parto

El retorno de los tejidos en el canal de parto al estado de no embarazado comienza poco después del parto. La vagina y su salida disminuyen gradualmente de tamaño, pero rara vez recuperan sus dimensiones nulíparas. La rugosidad comienza a reaparecer a la tercera semana, pero es menos prominente que antes. El himen está representado por varios pequeños cabos de tejido que cicatrizan para formar las *carúnculas mirtiformes*. El epitelio vaginal refleja el estado hipoestrogénico y no comienza a proliferar hasta las 4 a 6 semanas. Este momento suele coincidir con la reanudación de la producción de estrógeno ovárico. Las laceraciones o el estiramiento del perineo durante el parto pueden llevar a la relajación de la salida vaginal. Algunos daños en el suelo pélvico pueden ser inevitables, y el parto predispone a la incontinencia urinaria y al prolapso de los órganos pélvicos.

■ Útero

La hipertrofia significativa y la remodelación de los vasos pélvicos hacen posible el aumento masivo del flujo sanguíneo uterino necesario para mantener el embarazo. Después del parto, su calibre disminuye de manera gradual hasta aproximadamente el del estado pregestacional. Dentro del útero puerperal, los vasos sanguíneos más grandes se obliteran por cambios hialinos. Gradualmente son reabsorbidos y reemplazados por otros más pequeños. Sin embargo, los vestigios menores de los vasos más grandes pueden persistir durante años.

Durante el parto, el margen del cuello uterino dilatado que corresponde al orificio externo, puede estar lacerado. La abertura cervical se contrae lentamente, y durante unos días inmediatamente

CUADRO 36-1 Evaluación del riesgo de embarazo Sistema de vigilancia (PRAMS)^a Preocupaciones planteadas por mujeres en los primeros 2 a 9 meses posparto

Preocupaciones	Porcentaje
Necesidad de apoyo social	32
Problemas de lactancia	24
Educación inadecuada sobre el cuidado de recién nacidos	21
Ayuda con depresión posparto	10
Necesidad percibida de hospitalización prolongada	8
Necesidad de cubrir seguro de maternidad después del parto	6

^a Centro para control y prevención de enfermedades 2016. Datos de Kanotra S, D'Angelo D, Phares TM, et al. Challenges faced by new mothers in the early postpartum period: an analysis of comment data from the 2000 Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS) survey. *Matern Child Health J* 11(6):549, 2007.

después del parto, admite dos dedos con mucha facilidad. Al final de las primeras semanas, esta abertura se reduce, el cuello aumenta su espesor y se reforma el canal endocervical. El orificio cervical externo no reanuda completamente su apariencia pregrávida. Permanece más amplio, y típicamente las depresiones endocervicales en el sitio de las laceraciones se vuelven permanentes. Estos cambios son características de un útero de parida (figura 36-1). El epitelio cervical también se somete a cambios considerables. Esto realmente puede ser beneficioso porque casi la mitad de las mujeres tiene regresión de displasia de alto grado después del parto (Ah-doot, 1998; Kaneshiro, 2005).

Después del parto, el fondo del útero contraído se encuentra ligeramente por debajo del ombligo. Consiste principalmente en miometrio cubierto por serosa y alineado internamente por decidua. El segmento uterino inferior, notablemente atenuado, se contrae y retrae, pero no con tanta fuerza como el cuerpo uterino. Durante las próximas semanas, el segmento menor se convierte de una subestructura claramente distinta lo bastante grande como para acomodar la cabeza del feto en un istmo uterino apenas perceptible localizado entre el cuerpo y el orificio cervical interno. Con inmediatez después del parto, las paredes anterior y posterior que se encuentran en una aposición cercana, tienen cada una de 4 a 5 cm de espesor (Buhimschi, 2003). En este momento, el útero pesa casi 1 000 g.

La involución miometrial es una característica de destrucción o deconstrucción verdaderamente notable la cual comienza tan pronto como 2 días después del parto (Williams, 1931). El número total de miocitos no disminuye de manera apreciable, sino que su tamaño es el que disminuye de manera notable. Como destaca Hytten

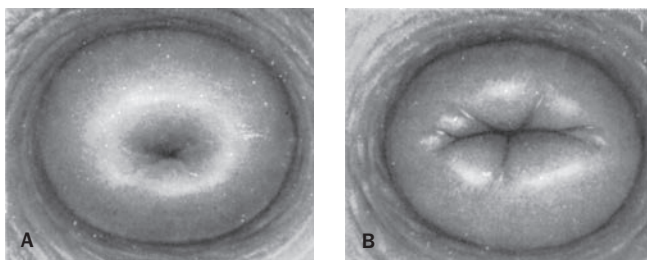


FIGURA 36-1 Apariencia común de úteros nulíparo (A) y parido (B).

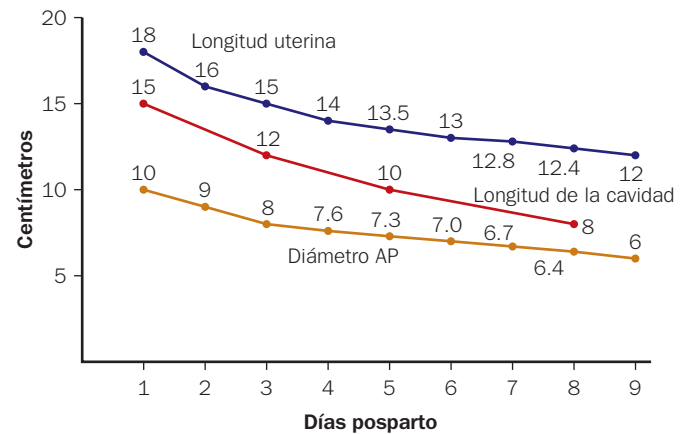


FIGURA 36-2 Mediciones ecográficas de involución uterina durante los primeros 9 días posparto. AP = anteroposterior. (Tomado de Hytten F. *The Clinical Physiology of the Puerperium*. London: Farrand Press; 1995.)

(1995), la calidad de los estudios que describen el grado de disminución del peso uterino después del parto es deficiente. Las mejores estimaciones muestran que el útero pesa cerca de 500 g por 1 semana después del parto, alrededor de 300 g por 2 semanas y, a las 4 semanas, la involución se completa y el útero pesa casi 100 g. Después de cada parto sucesivo, el útero suele ser un poco más grande que antes del embarazo más reciente.

Hallazgos ecográficos

La involución uterina y la rápida disipación de tamaño progresan en la primera semana (figura 36-2). Desde el punto de vista ecográfico, el útero y el endometrio vuelven al tamaño pregrávido a las 8 semanas después del parto (Bae, 2012; Steinkeler, 2012). En un estudio de 42 púerperas normales, Tekay y Jouppila (1993) identificaron fluido en la cavidad endometrial en 78% de las mujeres a las 2 semanas, 52% a las 3 semanas, 30% a las 4 semanas y 10% a las 5 semanas. Belachew y colaboradores (2012) utilizaron ecografía tridimensional y observaron tejido intracavitario en un tercio el día 1, en 95% en el día 7, en 87% en el día 14 y en 28% en el día 28. Al día 56, la pequeña cavidad estaba vacía. Sohn y asociados (1988) describieron los resultados de la ecografía Doppler que mostraban una resistencia vascular de la arteria uterina en continuo aumento durante los primeros 5 días después del parto. Weintraub y sus colegas (2013) postularon que la involución uterina puede ser diferente en mujeres preeclámplicas porque es más probable que presenten muescas diastólicas tempranas en la velocimetría de la arteria uterina.

Decidua y regeneración endometrial

Debido a que la separación de la placenta y las membranas involucra la capa esponjosa, la decidua basal no se desprende. La decidua *in situ* varía de manera notable en su grosor, tiene un borde dentado irregular y está infiltrada con sangre, especialmente en el sitio placentario. Dentro de 2 o 3 días después del parto, la decidua restante se diferencia en dos capas. La capa superficial se vuelve necrótica y se desprende en los loquios. La capa basal adyacente al miometrio permanece intacta y es la fuente de un nuevo endometrio.

La regeneración endometrial es rápida, excepto en el sitio placentario. Dentro de una semana más o menos, la superficie libre queda cubierta por el epitelio, y Sharman (1953) identificó endometrio totalmente restaurado en todas las muestras de biopsia obtenidas a partir del día 16 en adelante. La endometritis histoló-

gica es parte del proceso reparativo normal. Además, los cambios inflamatorios microscópicos característicos de la salpingitis aguda se observan en casi la mitad de las mujeres entre los 5 y los 15 días, sin embargo, no se cree que estos hallazgos reflejen una infección (Andrews, 1951).

Aspectos clínicos

Dolores posparto. Varios hallazgos clínicos surgen con la involución uterina. En las primíparas, el útero tiende a permanecer tónicamente contraído después del parto. En las multíparas, a menudo se contrae vigorosamente a intervalos y da lugar a *dolores posteriores* que son similares, pero más suaves que las contracciones de parto. Estos son más pronunciados a medida que aumenta la paridad y empeoran cuando el recién nacido succiona, probablemente debido a la liberación de oxitocina (Holdcroft, 2003). Por lo general, los dolores posparto disminuyen en intensidad y se vuelven leves al tercer día. Se han encontrado dolores posparto inusualmente graves y persistentes en mujeres con infecciones uterinas posparto.

Loquios. Al inicio del puerperio, el desprendimiento de tejido decidual da como resultado una secreción vaginal de cantidad variable. La secreción se denomina *loquios* y contiene eritrocitos, decídua rallada, células epiteliales y bacterias. Durante los primeros días después del parto, hay sangre suficiente para colorearlo de rojo, *loquios rojos*. Después de 3 o 4 días, los loquios se tornan progresivamente de color pálido, *loquios serosos*. Después de casi el décimo día, debido a una mezcla de leucocitos y un contenido reducido de líquido, los loquios toman un color blanco o amarillento claro, *loquios alba*. La duración promedio de la secreción local es de 24 a 36 días (Fletcher, 2012). Debido a este componente leucocitario esperado, las preparaciones salinas de loquios para evaluación microscópica en casos de sospecha de metritis puerperal son típicamente poco informativas y no se recomiendan.

■ Involución del sitio placentario

La extrusión completa del sitio placentario toma hasta 6 semanas. Con inmediatez después del parto, el sitio placentario es casi del tamaño de la palma de la mano. A las pocas horas de la expulsión, normalmente contiene muchos vasos trombosados que finalmente se organizan. Al final de la segunda semana, es de 3 a 4 cm de diámetro.

La involución del sitio placentario es un proceso de exfoliación que es impulsado en gran parte por el debilitamiento del sitio de implantación por la nueva proliferación endometrial (Williams, 1931). Así, la involución no es simplemente absorción *in situ*. La exfoliación consiste tanto en la extensión como en el "crecimiento hacia abajo" del endometrio desde los márgenes del sitio placentario, así como el desarrollo de tejido endometrial desde las glándulas y el estroma que queda a la profundidad de la decídua basal después de la separación placentaria. Anderson y Davis (1968) llegaron a la conclusión de que la exfoliación del sitio placentario se debe al desprendimiento de tejidos superficiales infartados y necróticos seguidos de un proceso de remodelación.

Subinvolución

En algunos casos, la involución uterina se ve obstaculizada por una infección, la retención de fragmentos de la placenta u otras causas. Dicha subinvolución se acompaña de intervalos variados de loquios prolongados, así como de sangrado uterino irregular o excesivo. Durante el examen bimanual, el útero es más grande y más blando de lo que cabría esperar. Con el sangrado, la ecografía pélvica puede ayudar a excluir la placenta retenida o, con menos frecuencia, las malformaciones vasculares como la fuente

(Iraha, 2017). La metilergonovina (Methergine), 0.2 mg por vía oral cada 3 a 4 horas por 24 a 48 horas, es recomendada por muchos, pero su eficacia es cuestionable. Si hay infección, la terapia antimicrobiana por lo general conduce a una buena respuesta. En un estudio anterior, Wager y colaboradores (1980) informaron que un tercio de estos casos tardíos de metritis posparto es causado por *Chlamydia trachomatis*. Para una infección leve, la terapia empírica con azitromicina o doxiciclina por lo general requiere resolución independientemente de la etiología bacteriana. En la institución de los autores, las opciones orales comunes tomadas de 7 a 10 días incluyen doxiciclina, 100 mg dos veces al día; azitromicina, 500 mg dos veces al día, o ampicilina-clavulanato (Augmentin), 875 mg dos veces al día. La metritis grave se trata con los antibióticos de amplio espectro intravenosos enumerados en el cuadro 37-2.

Otra causa de subinvolución es la remodelación incompleta de las arterias uteroplacentarias (Andrew, 1989; Kavalir, 2012). Estos vasos no intervenidos están llenos de trombosis y carecen de un revestimiento endotelial. Los trofoblastos perivasculares también se identifican en las paredes de los vasos, lo que sugiere una interacción aberrante entre las células uterinas y los trofoblastos.

Hemorragia posparto tardía

La *hemorragia posparto secundaria* se define como hemorragia 24 horas a 12 semanas después del parto. Clínicamente preocupante, la hemorragia uterina se desarrolla dentro de 1 a 2 semanas en quizás 1% de las mujeres. Este sangrado con mayor frecuencia es el resultado de una involución anormal del sitio de la placenta. En ocasiones es causado por la retención de un fragmento placentario o por un pseudoaneurisma de la arteria uterina. Por lo general, los productos retenidos sufren necrosis con el depósito de fibrina y eventualmente pueden formar un llamado *pólipo placentario*. A medida que la escara del pólipo se separa del miometrio, la hemorragia puede ser enérgica. Como se analizó en el capítulo 56 (p. 1090), la hemorragia posparto tardía también puede ser causada por la enfermedad de Von Willebrand u otras coagulopatías hereditarias (Lipe, 2011).

En la experiencia de los autores se ha encontrado que pocas mujeres con hemorragia tardía han retenido fragmentos placentarios. Por tanto, ellos y otros no realizan el legrado de manera habitual (Lee, 1981). Otra preocupación es que el legrado puede empeorar el sangrado al expulsar parte del sitio de implantación. Por consiguiente, en una paciente estable, si el examen ecográfico muestra una cavidad vacía, se administra oxitocina, metilergonovina o un análogo de la prostaglandina. La dosificación adecuada se encuentra en el cuadro 20-2 (p. 392). Se agregan antimicrobianos si se sospecha una infección uterina. Si se observan grandes coágulos en la cavidad uterina con ecografía, se considera un legrado de succión *suave*. De lo contrario, el legrado se lleva a cabo sólo si el sangrado apreciable persiste o se repite después del tratamiento médico.

TRACTO URINARIO

La hiperfiltración glomerular inducida por el embarazo normal persiste durante el puerperio, pero vuelve a la línea de base antes del embarazo previo a 2 semanas (Hladunewich, 2004). Los uréteres dilatados y las células renales vuelven a su estado pregestacional a las 2 a 8 semanas después del parto. Debido a este sistema colector dilatado, junto con la orina residual y la bacteriuria en una vejiga traumatizada, la infección sintomática del tracto urinario sigue siendo una preocupación en el puerperio.

Funnell y sus colegas (1954) utilizaron cistoscopia inmediatamente después del parto y describieron diversos grados de hemo-

rragia submucosa y edema. El traumatismo de la vejiga está más estrechamente asociado con la duración del parto y, por tanto, hasta cierto punto es un acompañamiento normal del parto vaginal. Después del parto, la vejiga tiene una mayor capacidad y una relativa insensibilidad a la presión intravesical. Por consiguiente, la distensión excesiva, el vaciado incompleto y el exceso de orina residual son frecuentes (Buchanan, 2014; Mulder, 2014). La retención urinaria aguda también es más común con la analgesia narcótica (Kandadai, 2014). Su manejo se discute en la página 660.

Es inusual que la incontinencia urinaria se manifieste durante el puerperio. Dicho esto, se ha prestado mucha atención al potencial para el desarrollo posterior de la incontinencia urinaria y otros trastornos del suelo pélvico en los años posteriores al parto. Una discusión más detallada se encuentra en el capítulo 30 (p. 568).

PERITONEO Y PARED ABDOMINAL

Los ligamentos anchos y redondos requieren un tiempo considerable para recuperarse del estiramiento y el aflojamiento durante el embarazo. Como resultado de la rotura de las fibras elásticas en la piel y la distensión prolongada por parte del útero gestante, la pared abdominal permanece blanda y flácida. Si el abdomen es inusualmente flácido o colgante, una faja normal suele ser satisfactoria. Una liga abdominal es otra medida temporal. Se requieren varias semanas para que estas estructuras vuelvan a la normalidad y la recuperación se ayuda con el ejercicio. Estos pueden iniciarse en cualquier momento posterior al parto vaginal. Después del parto por cesárea, es razonable un intervalo de 6 semanas para permitir que la fascia sane y el dolor abdominal disminuya. Las estrías abdominales plateadas se desarrollan comúnmente como *estrías gravídicas* (capítulo 4, p. 53). A excepción de éstas, la pared abdominal por lo general recupera su apariencia pregestacional. Sin embargo, cuando los músculos permanecen atónicos, la pared abdominal también permanece relajada. Puede producirse una marcada separación de los músculos rectos del abdomen (diástasis de los rectos).

VOLUMEN DE SANGRE Y SANGRE

■ Cambios hematológicos y de coagulación

La leucocitosis y trombocitosis marcadas pueden ocurrir durante y después del parto. El recuento de glóbulos blancos a veces alcanza 30 000/ μ L, con el aumento predominantemente debido a los granulocitos. Existe una linfopenia relativa y una eosinopenia absoluta. Por lo normal, durante los primeros días posparto, la concentración de hemoglobina y el hematócrito fluctúan moderadamente. Los revisamos de manera rutinaria el primer día después del parto o antes, si está indicado. Si caen muy por debajo de los niveles presentes justo antes del parto, se ha perdido una cantidad considerable de sangre.

Al final del embarazo, los valores de laboratorio que evalúan la coagulación están alterados (Kenny, 2014). Estos cambios se tratan en el capítulo 4 (p. 59) y se enumeran en el Apéndice (p. 1256). Muchos persisten variablemente en el puerperio. Por ejemplo, un nivel de fibrinógeno en plasma notablemente aumentado se mantiene al menos durante la primera semana y, por tanto, también lo es una tasa de sedimentación elevada. La hipercoagulabilidad parece ser mayor y se refleja en la probabilidad de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en las 12 semanas posteriores al parto (Kamel, 2014). Esto se muestra en la [figura 36-3](#) y se explica con más detalle en el capítulo 52 (p. 1004).

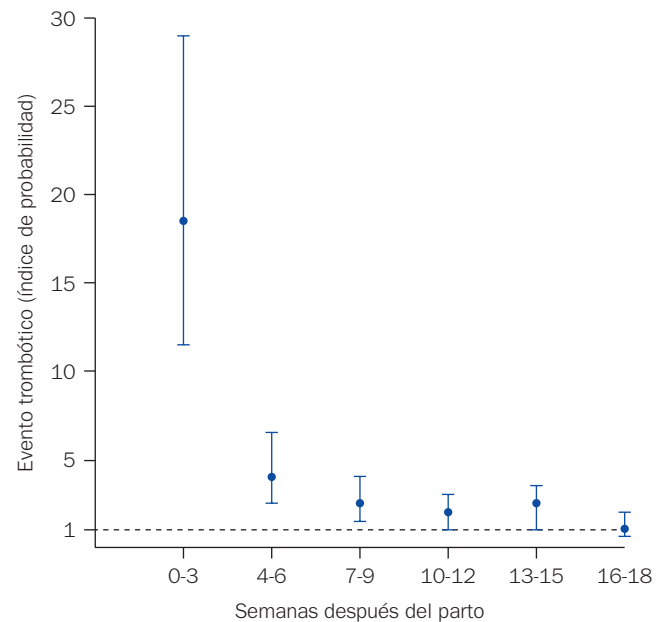


FIGURA 36-3 Riesgo de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar después del parto. (Datos de Kamel H, Navi B, Sriram N, et al. Risk of a Thrombotic Event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med* 2014;370:1307.)

■ Hipervolemia inducida por el embarazo

Cuando la cantidad de sangre alcanzada por la hipervolemia normal del embarazo se pierde como hemorragia posparto, la mujer casi inmediatamente recupera su volumen de sangre no gestacional (capítulo 41, p. 756). Si se ha perdido menos en el momento del parto, el volumen de sangre por lo general regresa a su nivel de no embarazo 1 semana después del parto. El gasto cardiaco generalmente permanece elevado durante 24 a 48 horas después del parto y disminuye a valores no gestacionales en 10 días (Robson, 1987). Los cambios en la frecuencia cardiaca siguen este patrón, y la presión arterial regresa de manera similar a los valores no gestacionales ([figura 36-4](#)). En consecuencia, la resistencia vascular sistémica permanece en el rango más bajo característico del embarazo durante 2 días después del parto y luego comienza a aumentar constantemente a los valores normales no gestacionales (Hibbard, 2014). A pesar de esto, Morris y sus colaboradores (2015)

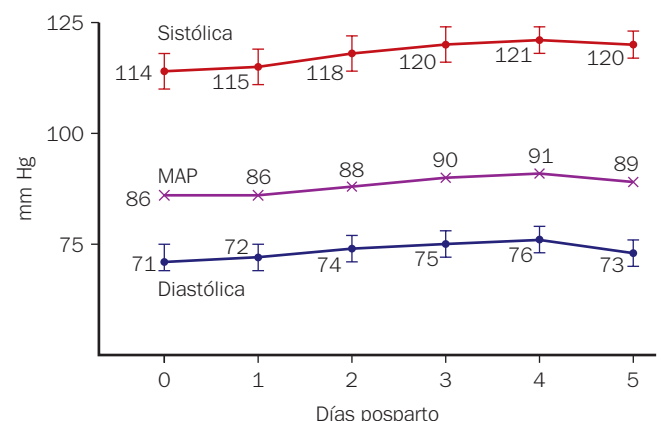


FIGURA 36-4 Durante el puerperio temprano, la presión arterial normalmente se eleva hacia valores no gestacionales. MAP (mean arterial pressure): presión arterial media.

encontraron que la reducción de la rigidez arterial persiste después del embarazo. Sugieren un efecto del embarazo significativamente favorable en la remodelación cardiovascular materna que puede representar un mecanismo por el cual el riesgo de preeclampsia se reduce en embarazos posteriores.

■ **Diuresis posparto**

El embarazo normal se asocia con un aumento apreciable en la retención de sodio y agua extracelular, y la diuresis posparto es una reversión fisiológica de este proceso. Chesley y colaboradores (1959) demostraron una disminución en el espacio de sodio de casi 2 L durante la primera semana después del parto. Esto también se corresponde con la pérdida de la hipervolemia residual del embarazo. En la preeclampsia, la retención patológica de líquido anteparto y su diuresis posparto puede ser prodigiosa (capítulo 40, p. 744).

La diuresis posparto da como resultado una pérdida de peso relativamente rápida de 2 a 3 kg que es aditiva a los 5 a 6 kg incurridos por el parto y la pérdida normal de sangre. Es probable que la pérdida de peso del embarazo en sí sea máxima al final de la segunda semana posparto. De ello se deduce que cualquier aumento de peso residual en comparación con los valores pregestacionales probablemente representa reservas de grasa que persistirán. De acuerdo con Schauburger y sus asociados (1992), las mujeres se acercan a su peso gestacional autoinformado 6 meses después del parto, pero aún conservan un excedente promedio de 1.4 kg (3 lb).

LACTANCIA Y LACTANCIA MATERNA

■ **Anatomía de los senos y productos secretores**

Cada glándula mamaria o seno maduro se compone de 15 a 25 lóbulos. Están preparados radialmente y separados entre sí por cantidades variables de grasa. Cada lóbulo está formado por varios lóbulos que a su vez están compuestos por numerosos alvéolos. Cada alvéolo está provisto de un pequeño conducto que se une a otros para formar un solo conducto más grande para cada lóbulo, como se muestra en la **figura 36-5**. Estos *conductos lactíferos* se abren por separado en el pezón, donde pueden distinguirse como orificios diminutos pero distintos. El epitelio secretor alveolar sintetiza los diferentes componentes de la leche.

Después del parto, los senos comienzan a secretar *calostro* que es un líquido de color amarillo limón intenso. Por lo general, se puede expresar desde los pezones en el segundo día posparto. En comparación con la leche madura, el calostro es rico en componentes inmunológicos y contiene más minerales y aminoácidos (Ballard, 2013). También tiene más proteínas, gran parte de las cuales es globulina, pero menos azúcar y grasa. La secreción persiste durante 5 días a 2 semanas, con una conversión gradual de “transición” a leche madura por 4 a 6 semanas. El contenido de calostro de inmunoglobulina A (IgA, *immunoglobulin A*) ofrece a los recién nacidos protección contra patógenos entéricos. Otros factores de resistencia del huésped que se encuentran en el calostro y la leche incluyen el complemento, macrófagos, linfocitos, lactoferrina, lactoperoxidasa y lisozimas.

La leche madura es un fluido biológico complejo y dinámico que incluye grasas, proteínas, carbohidratos, factores bioactivos, minerales, vitaminas, hormonas y muchos productos celulares (**cuadro 36-2**). Las concentraciones y el contenido de la leche humana cambian incluso durante un solo alimento y están influenciados por la dieta materna y la edad, la salud y las necesidades del recién nacido. Una madre lactante produce fácilmente 600 mL de

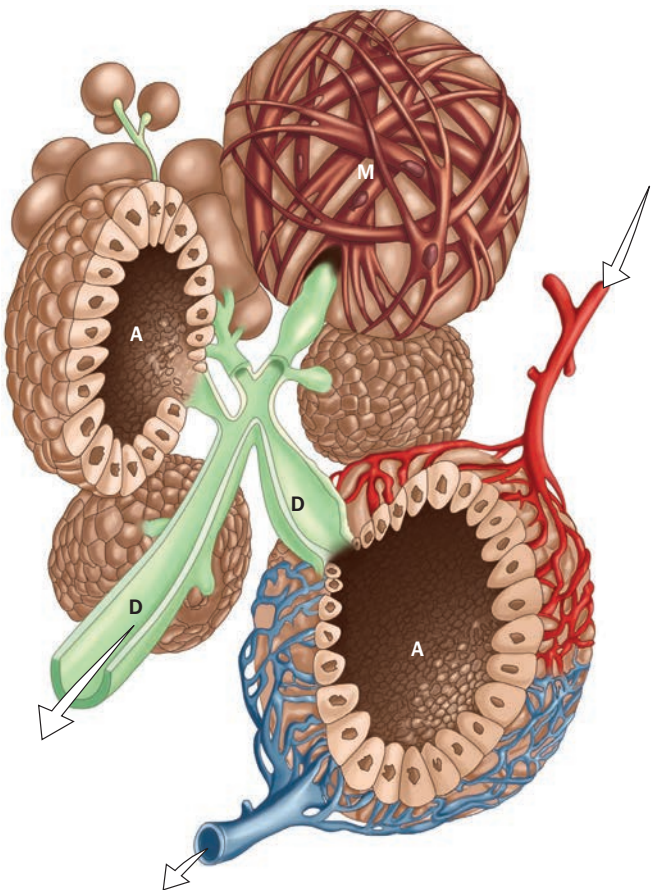


FIGURA 36-5 Esquema del sistema ductal y alveolar durante la lactancia. Tenga en cuenta las fibras mioepiteliales (M) que rodean el exterior del alvéolo superior. Las secreciones de los elementos glandulares se extruyen en el lumen de los alvéolos (A) y son expulsadas por las células mioepiteliales hacia el sistema ductal (D) que se vacía a través del pezón. El suministro de sangre arterial al alvéolo se identifica por la flecha superior derecha y el drenaje venoso por la flecha de abajo.

CUADRO 36-2 Composición promedio de la leche materna humana	
Grasa	g/100 mL
Total	4.2
Ácidos grasos	Traza
PUFA	0.6
Colesterol	0.016
Proteína	g/100 mL
Total	1.1
Caseína	0.3
α-Lactalbúmina	0.3
Lactoferrina	0.2
Carbohidratos	g/100 mL
Lactosa	7
Oligosacáridos	0.5

PUFA (Polyunsaturated fatty acids) ácidos grasos poliinsaturados.

leche por día, y el aumento de peso de la gestación materna tiene poco impacto en su cantidad o calidad. La leche es isotónica con el plasma, y la lactosa representa la mitad de la presión osmótica. Los aminoácidos esenciales se derivan de la sangre, y los aminoácidos no esenciales se derivan en parte de la sangre o se sintetizan en la glándula mamaria. La mayoría de las proteínas de la leche son únicas e incluyen alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina y caseína. Los ácidos grasos se sintetizan en los alvéolos a partir de la glucosa y se secretan mediante un proceso de tipo apocrino. La mayoría de las vitaminas se encuentra en la leche humana, pero en cantidades variables. La vitamina K está casi ausente y, por tanto, se administra una dosis intramuscular al recién nacido (capítulo 33, p. 626). El contenido de vitamina D es bajo: 22 IU/mL, y la Academia Americana de Pediatría (*American Academy of Pediatrics*) (Wagner, 2008) también recomienda la suplementación para recién nacidos.

El suero es suero de leche y se ha demostrado que contiene grandes cantidades de interleucina-6 (Saito, 1991). La leche humana tiene una proporción de suero a caseína de 60:40, considerada ideal para la absorción. La prolactina parece ser secretada activamente en la leche materna. Se identificó el *factor de crecimiento epidérmico* (EGF, *Epidermal growth factor*) y, debido a que no se destruye por las enzimas proteolíticas gástricas, se puede absorber para promover el crecimiento y la maduración de la mucosa intestinal del recién nacido (McCleary, 1991). Otros componentes críticos en la leche humana incluyen lactoferrina, melatonina, oligosacáridos y ácidos grasos esenciales.

■ Endocrinología de la lactancia

Los mecanismos humorales y neurales precisos involucrados en la lactancia son complejos. La progesterona, el estrógeno y el lactógeno placentario, así como la prolactina, el cortisol y la insulina, parecen actuar en coordinación para estimular el crecimiento y desarrollo del aparato secretor de leche (Stuebe, 2014). Con el parto, los niveles séricos maternos de progesterona y estrógeno disminuyen abrupta y profundamente. Esta gota elimina la influencia inhibitoria de la progesterona en la producción de alfa-lactoalbúmina y estimula la lactosa sintasa para aumentar la lactosa láctea. La retirada de progesterona también permite que la prolactina actúe sin oposición en su estimulación de la producción de alfa-lactoalbúmina. La activación de los receptores de detección de calcio (CaSR, *calcium-sensing receptors*) en las células epiteliales mamarias regula a la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP, *parathyroid hormone-related protein*) y aumenta el transporte de calcio a la leche (Vanhouten, 2013). La serotonina también se produce en las células epiteliales mamarias y tiene un papel en el mantenimiento de la producción de leche (Collier, 2012).

La intensidad y la duración de la lactancia posterior están controladas, en gran parte, por el estímulo repetitivo de la lactancia y el vaciado de la leche materna. La prolactina es esencial para la lactancia, y las mujeres con necrosis hipofisaria extensa (*síndrome de Sheehan*) no lactan (capítulo 58, p. 1133). Aunque los niveles de prolactina en plasma disminuyen después del parto a niveles más bajos que durante el embarazo, cada acto de succión provoca un aumento en los niveles (Pang, 2007). Presumiblemente, un estímulo del seno reduce la liberación de dopamina, también conocida como *factor inhibidor de la prolactina*, del hipotálamo. A su vez, esto induce de manera transitoria el aumento de la secreción de prolactina.

La pituitaria posterior secreta oxitocina de manera pulsátil. Esto estimula la expresión de la leche de un seno lactante al provocar la contracción de las células mioepiteliales en los alvéolos y en los pequeños conductos lácteos (véase figura 36-5). La eyec-

ción de leche, o el *descenso*, es un reflejo iniciado en especial por la succión que estimula la pituitaria posterior para liberar oxitocina. El reflejo puede incluso ser provocado por un llanto infantil y puede ser inhibido por el miedo o el estrés materno (Stuebe, 2014).

■ Consecuencias inmunológicas de la lactancia materna

La leche humana contiene varias sustancias inmunológicas protectoras, incluidas la IgA secretora y los factores de crecimiento. Los anticuerpos en la leche humana están específicamente dirigidos contra antígenos ambientales maternos como la *Escherichia coli* (Iyengar, 2012). Según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (Perrine, 2015), la lactancia materna disminuye la incidencia de infecciones de oído, respiratorias y gastrointestinales; enterocolitis necrotizante, y síndrome de muerte infantil súbita.

Se ha prestado mucha atención al papel de los linfocitos de la leche materna en los procesos inmunológicos neonatales. La leche contiene linfocitos T y B, pero los linfocitos T parecen diferir de los que se encuentran en la sangre. Específicamente, los linfocitos T de la leche están compuestos casi de manera exclusiva por células que exhiben antígenos de membrana específicos. Estas células T de memoria parecen ser una vía para que el neonato se beneficie de la experiencia inmunológica materna.

■ Amamantamiento

La leche materna es un alimento ideal para los recién nacidos, ya que proporciona nutrientes específicos para la edad, factores inmunológicos y sustancias antibacterianas. La leche también contiene factores que actúan como señales biológicas para promover el crecimiento y la diferenciación celular. En el **cuadro 36-3** se muestra una lista de las ventajas de la lactancia materna. Tanto para la madre como para el bebé, los beneficios de la lactancia materna son a largo plazo. Por ejemplo, las mujeres que amamantan tienen un menor riesgo de cáncer de mama y de reproducción, y sus hijos han aumentado la inteligencia adulta independientemente de una amplia gama de posibles factores sorprendentes (Jong, 2012; Kramer, 2008). La lactancia materna se asocia con una disminución de la retención de peso después del parto (Baker, 2008). Además, las tasas de síndrome de muerte súbita del lactan-

CUADRO 36-3 Ventajas de la lactancia materna

Nutricional
Inmunológico
De desarrollo
Psicológico
Social
Económico
Medioambiental
Crecimiento y desarrollo óptimo
Disminución de los riesgos de enfermedades agudas y crónicas

Datos de American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care. 8a ed. Elk Grove Village: AAP; 2017.

CUADRO 36-4 Diez pasos para una lactancia exitosa

1. Tener una política de lactancia escrita que se comunique de manera regular a todo el personal de atención médica
2. Capacitar a todo el personal en las habilidades necesarias para implementar esta política
3. Informar a todas las mujeres embarazadas sobre los beneficios y el manejo de la lactancia materna
4. Ayudar a las madres que inician la lactancia materna una hora después del nacimiento
5. Mostrar a las madres cómo amamantar y cómo mantener la lactancia, incluso si deberían separarse de sus bebés
6. Alimentar a los recién nacidos con leche materna, a menos que esté médicamente indicado, y en ningún caso proporcionar leche materna sustituta, biberones o chupetes de forma gratuita o de bajo costo
7. Practicar alojamiento en habitación, lo que permite que las madres y los recién nacidos permanezcan juntos las 24 horas del día
8. Fomentar la lactancia materna a libre demanda
9. No dar chupetes artificiales a los recién nacidos que estén amamantando
10. Ayudar a comenzar los grupos de apoyo a la lactancia materna y hacerles referencia a las madres

Adaptado con permiso de la Organización Mundial de la Salud. Protecting, promoting and supporting breast-feeding: the special role of maternity services. Geneva, World Health Organization; 1989.

te son significativamente más bajas entre los lactantes amamantados. Bartek y sus colegas (2013) estiman que una tasa de amamantamiento del 90% durante 12 meses ahorraría más de \$3 mil millones anuales en el exceso de costos de morbilidad infantil y materna. Por todas estas razones, la Academia Americana de Pediatría (2017) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a, 2017b) apoyan las recomendaciones de lactancia materna exclusiva de la Organización Mundial de la Salud (2011) hasta los 6 meses.

El Cirujano General del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (2011) enumera algunas barreras para la lactancia materna y sugiere medios prácticos para superarlas. Las iniciativas educativas que incluyen orientación entre padres y compañeros pueden mejorar estas tasas (Pisacane, 2005; Wolfberg, 2004). La iniciativa Hospital Amigo del Niño (*The Baby Friendly Hospital Initiative*) es un programa internacional para aumentar las tasas de lactancia materna exclusiva y extender su duración. Se basa en la Organización Mundial de la Salud (1989) *Diez pasos para una lactancia exitosa* (cuadro 36-4). En todo el mundo, casi 20 000 hospitales son designados como “amigos del niño”, sin embargo, sólo de 10 a 15% de los hospitales en Estados Unidos están designados para ellos (Centers for Disease Control and Prevention, 2014; Perrine, 2015). Forrester-Knauss y colaboradores (2013) describieron las tendencias exitosas hacia la lactancia materna exclusiva en Suiza durante 9 años en los que se implementó una Iniciativa Hospital Amigo del Niño. En un gran estudio de población realizado en Estados Unidos, menos de dos tercios de los recién nacidos a término fueron amamantados exclusivamente al momento del alta (McDonald, 2012).

Hay disponibles, varios recursos individuales para madres que amamantan que incluyen información en línea de la Academia Americana de Pediatría (<http://www.aap.org>) y La Liga de la Le-

che Internacional (Leche League International) (<http://www.llli.org>).

■ Cuidado de las mamas

Los pezones requieren un poco de atención aparte de la limpieza y la atención a las fisuras de la piel. Los pezones fisurados hacen la lactancia dolorosa, y pueden tener una influencia perjudicial sobre la producción de leche. Estas grietas también proporcionan un portal de entrada para las bacterias piógenas. Debido a que la leche seca puede acumularse e irritar los pezones, lavar la areola con agua y jabón suave es útil antes y después de amamantar. Cuando los pezones están irritados o fisurados, algunos recomiendan lanolina tópica y un protector del pezón durante 24 horas o más. Aunque faltan pruebas específicas que respalden esta práctica, el dolor del pezón por lo general desaparece a los 10 días (Dennis, 2014). Si la fisura es grave, no se debe permitir que el recién nacido amamante el lado afectado. En su lugar, el pecho se vacía de manera regular con una bomba hasta que las lesiones se curen. La mala adherencia del neonato al pecho puede crear tales fisuras. Por ejemplo, el recién nacido puede tomar en su boca sólo el pezón que luego es forzado contra el paladar duro durante la succión. Idealmente, el pezón y la areola se toman para distribuir uniformemente las fuerzas de succión. Además, la fuerza del paladar duro contra los senos lactíferos ayuda a su eficaz vaciado, mientras que el pezón se coloca más cerca del paladar blando.

■ Contraindicaciones para la lactancia materna

Amamantar está contraindicado en mujeres que toman drogas ilegales o no controlan su consumo de alcohol; tener un infante con galactosemia; tener una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); tener tuberculosis activa, no tratada; tomar ciertos medicamentos; o están recibiendo tratamiento para el cáncer de mama (American Academy of Pediatrics, 2017; Faupel-Badger, 2013). La lactancia materna ha sido reconocida durante algún tiempo como un modo de transmisión del VIH y está prohibida en los países desarrollados en los que, de lo contrario, se dispone de una nutrición adecuada. Otras infecciones virales no contraindican la lactancia materna. Por ejemplo, con la infección por citomegalovirus materno, tanto el virus como los anticuerpos están presentes en la leche materna. Y, aunque el virus de la hepatitis B se excreta en la leche, la lactancia materna no está contraindicada si se administra inmunoglobulina contra la hepatitis B a los recién nacidos de madres afectadas. La infección por hepatitis C materna no es una contraindicación porque no se ha demostrado que la lactancia transmita la infección (Society for Maternal Fetal Medicine, 2017). Las mujeres con el virus del herpes simple activo pueden amamantar a sus bebés si no hay lesiones en los senos y si hay atención especial en el lavado de las manos antes de amamantar.

■ Medicamentos secretados en la leche

La mayoría de los medicamentos administrados a la madre se secretan en la leche materna, aunque la cantidad ingerida por el bebé por lo general es pequeña. Muchos factores influyen en la excreción del fármaco e incluyen la concentración en plasma, el grado de unión a proteínas, el pH en plasma y la leche, el grado de ionización, la solubilidad de los lípidos y el peso molecular (Rowe, 2013). La relación entre la concentración de fármaco en la

leche materna y la del plasma materno es la *relación de concentración de fármaco de leche al plasma*. Idealmente, para minimizar la exposición infantil, la selección de medicamentos debería favorecer aquellos medicamentos con una vida media más corta, una absorción oral más deficiente y una menor solubilidad en los lípidos. Si se requieren múltiples dosis diarias de medicamentos, la madre toma cada una después de la alimentación más cercana. Los medicamentos de dosis única diaria se pueden tomar justo antes del intervalo más largo de sueño del bebé, por lo general a la hora de acostarse (Spencer, 2002).

Sólo unos pocos medicamentos están absolutamente contraindicados durante la lactancia (Berlin, 2013; Bertino, 2012). Los medicamentos citotóxicos pueden interferir con el metabolismo celular y potencialmente causar supresión inmune o neutropenia, afectar el crecimiento y, al menos en teoría, aumentar el riesgo de cáncer infantil. Los ejemplos incluyen ciclofosfamida, ciclosporina, doxorubicina, metotrexato y micofenolato. Si un medicamento presenta una preocupación, entonces debe determinarse la importancia de la terapia. Se debe determinar si existe una alternativa más segura o si la exposición neonatal se puede minimizar si la dosis del medicamento se toma inmediatamente después de cada lactancia (American Academy of Pediatrics, 2017). Finalmente, se deben evitar las drogas recreativas como la marihuana y el alcohol (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a). Los datos sobre medicamentos individuales están disponibles en el sitio web de los Institutos Nacionales de la Salud, LactMed que se puede encontrar en toxnet.nlm.nih.gov

Los isótopos radiactivos de cobre, galio, indio, yodo, sodio y tecnecio aparecen rápidamente en la leche materna. Se recomienda consultar con un especialista en medicina nuclear antes de realizar un estudio de diagnóstico con estos isótopos (capítulo 46, p. 908). El objetivo es utilizar un radionúclido con el menor tiempo de excreción en la leche materna. La madre debe bombear sus senos antes del estudio y almacenar suficiente leche en un congelador para alimentar al bebé. Después del estudio, ella debe bombear sus senos para mantener el flujo de leche, pero desechar toda la leche producida durante el tiempo en que la radiactividad está presente. Esto varía de 15 horas a 2 semanas, dependiendo del isótopo utilizado. Es importante destacar que el yodo radiactivo se concentra y persiste en la tiroides. Sus consideraciones especiales se discuten en el capítulo 63 (p. 1201).

■ Congestión mamaria

Esto es común en mujeres que no amamantan. Se caracteriza por fugas de leche y dolor en los senos que alcanzan su punto máximo de 3 a 5 días después del parto (Spitz, 1998). Hasta la mitad de las mujeres afectadas requiere analgesia para aliviar el dolor en los senos, y hasta 10% reporta dolor intenso por hasta 14 días.

La evidencia es insuficiente para respaldar firmemente cualquier tratamiento específico (Mangesi, 2016). Dicho esto, los senos pueden apoyarse con un sostén, una liga para el pecho o un sostén deportivo que se ajuste bien. Las compresas frías y los analgésicos orales de 12 a 24 horas ayudan a aliviar el malestar. En general, los agentes farmacológicos u hormonales no se recomiendan para suprimir la lactancia.

La fiebre causada por la congestión mamaria era común antes del Renacimiento de la lactancia materna. En un estudio, Almeida y Kitay (1986) informaron que 13% de las puerperas tenía fiebre por congestión que oscilaba entre 37.8 y 39 °C. La fiebre rara vez persiste por más de 4 a 16 horas. La incidencia y la gravedad de la congestión y de la fiebre asociada con ella son mucho menores si las mujeres amamantan. Se deben excluir otras causas de fiebre, en especial las debidas a infecciones. De éstas, la *mastitis* es la in-

fección del parénquima mamario. Es relativamente común en mujeres que lactan y se analiza en el capítulo 37 (p. 675).

■ Otros problemas con la lactancia

Con los *pezones invertidos*, los conductos lactíferos se abren de manera directa a una depresión en el centro de la areola. Con estos pezones deprimidos, la lactancia es difícil. Si la depresión no es profunda, a veces la leche puede extraerse con un extractor de leche. Si en cambio el pezón está muy invertido, se hacen intentos diarios durante los últimos meses de embarazo para extraer o “provocar” el pezón con los dedos.

A lo largo del surco mamario embrionario anterior, se pueden desarrollar senos extra: *polimastia* o pezones adicionales: *politelia*. También llamada *línea de la leche*, esta línea se extiende desde la axila hasta la ingle de manera bilateral. En algunas mujeres, se pueden encontrar restos de tejido mamario accesorio en el monte de Venus o vulva (Wagner, 2013). En la población general, la incidencia de tejido mamario adicional varía de 0.22 a 6% (Loukas, 2007). Estos senos pueden ser tan pequeños como para confundirlos con lunares pigmentados, o si no tienen un pezón, con una linfadenopatía o lipoma. La polimastia no tiene importancia obstétrica, aunque en ocasiones el agrandamiento de estos senos adicionales durante el embarazo o la congestión mamaria posparto pueden ocasionar molestia y ansiedad a la paciente.

El *galactocele* es un conducto lácteo que se obstruye con las secreciones que se producen. La cantidad está normalmente limitada, pero un exceso puede formar una masa fluctuante, un galactocele que puede causar síntomas de presión y tener la apariencia de un absceso. Puede resolverse espontáneamente o requerir aspiración.

Entre los individuos, el volumen de leche secretada varía notablemente. Esto no depende de la salud materna en general, sino del desarrollo glandular de los senos. En raras ocasiones, hay una falta completa de secreción mamaria: *agalactia*. Otras veces, la secreción mamaria es excesiva: *poligalactia*.

ATENCIÓN EN EL HOSPITAL

Durante 2 horas después del parto, la presión arterial y el pulso se toman cada 15 minutos, o con mayor frecuencia si está indicado. La temperatura se evalúa cada 4 horas durante las primeras 8 horas y luego al menos cada 8 horas (American Academy of Pediatrics, 2017). Se controla la cantidad de sangrado vaginal y se palpa el fondo para asegurar que esté bien contraído. Si se detecta relajación, se debe masajear el útero a través de la pared abdominal hasta que permanezca contraído. En ocasiones también se requieren uterotónicos. La sangre puede acumularse dentro del útero sin sangrado externo. Esto puede detectarse temprano por agrandamiento uterino durante la palpación del fondo en las primeras horas posteriores al parto. Debido a que la probabilidad de una hemorragia significativa es mayor inmediatamente después del parto, incluso en los nacimientos normales, el útero se vigila de cerca durante al menos 1 hora después del parto. La hemorragia posparto se describe en el capítulo 41 (p. 758). Si se usó analgesia regional o anestesia general para el trabajo de parto o el parto, la madre debe ser observada en un área de recuperación debidamente equipada y con personal.

Las mujeres están fuera de la cama dentro de unas pocas horas después del parto. Un asistente debe estar presente por lo menos la primera vez, en caso de que la mujer se convierta en sincopal. Las numerosas ventajas confirmadas de la deambulación temprana incluyen menos complicaciones de la vejiga, estreñimiento menos frecuente y tasas reducidas de tromboembolismo venoso puerpe-

ral. Como se discutió en la página 655, la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar son comunes en el puerperio (véase figura 36-3). En una auditoría de mujeres puerperales en el Parkland Hospital, se encontró que la frecuencia de tromboembolismo venoso era de 0.008% después de un parto vaginal y 0.04% después del parto por cesárea. Se atribuye esta baja incidencia a la deambulación temprana. Los factores de riesgo y otras medidas para disminuir la frecuencia de tromboembolismo se analizan en el capítulo 52 (p. 1004).

No hay restricciones dietéticas para las mujeres que han tenido un parto vaginal. Dos horas después del parto vaginal sin complicaciones, a una mujer se le permite comer. Con la lactancia materna, el nivel de calorías y proteínas consumidas durante el embarazo aumenta ligeramente según lo recomendado por la Junta de Alimentos y Nutrición del Consejo Nacional de Investigación (capítulo 9, p. 167). Si la madre no amamanta, los requisitos dietéticos son los mismos que para una mujer no embarazada. Se recomienda la administración oral de suplementos de hierro durante al menos 3 meses después del parto y la evaluación del hematócrito en la primera visita posparto.

Como se señaló anteriormente, las bajas profundas en los niveles de estrógeno siguen a la eliminación de la placenta. Como reminiscencia de la menopausia, las mujeres después del parto pueden experimentar sofocos, en especial durante la noche. Es importante destacar que la temperatura de la paciente se evalúa para diferenciar estos eventos vasomotores fisiológicos de la infección.

En mujeres con migraña, el hipoestrogenismo dramático puede desencadenar dolores de cabeza. Es importante destacar que los dolores de cabeza intensos deben diferenciarse del dolor de cabeza espinal o las complicaciones hipertensivas. El cuidado varía según la gravedad de la migraña. Los dolores de cabeza leves pueden responder a analgésicos como el ibuprofeno o el paracetamol. De manera alternativa, Midrin combina mucato de isometepeteno, que es un agente simpaticomimético; dicloralfenazona que es un sedante suave, y acetaminofeno, lo cual es compatible con la lactancia materna. Para dolores de cabeza más intensos, se pueden usar narcóticos orales o sistémicos. En lugar de Midrin, un triptán, como el sumatriptán (Imitrex), puede aliviar eficazmente los dolores de cabeza al causar vasoconstricción intracraneal.

■ Atención perineal

Se instruye a la mujer para que limpie la vulva de la parte anterior a la posterior, de la vulva hacia el ano. Una compresa fría aplicada al perineo puede ayudar a reducir el edema y la incomodidad durante las primeras 24 horas si hay una laceración perineal o una episiotomía. La mayoría de las mujeres también parece obtener una medida de alivio con la aplicación periódica de un aerosol anestésico local. *El dolor extenso perineal, vaginal o rectal siempre requiere una inspección y palpación cuidadosas.* Las molestias intensas por lo general indican un problema, como un hematoma dentro del primer día aproximadamente y una infección después del tercer o cuarto día (capítulo 37, p. 674 y capítulo 41, p. 764). Comenzando alrededor de 24 horas después del parto, se puede usar calor húmedo provisto por baños de asiento tibios para reducir el malestar local. Es permitido baños en tina después de un parto sin complicaciones. La incisión de la episiotomía por lo regular está firmemente curada y casi asintomática en la tercera semana.

En raras ocasiones, el cuello uterino y a veces una parte del cuerpo uterino, pueden sobresalir de la vulva después del parto. Esto se acompaña de grados variables de prolapso de la pared vaginal anterior y posterior. Los síntomas incluyen una masa palpable en o más allá del introito, dificultades de evacuación o presión. La prociencia puerperal en lo usual mejora con el tiempo a medida que el peso del útero disminuye con la involución. Co-

mo medida temporal en aquellos con prolapso pronunciado, el útero se puede reponer y mantener en posición con un pesario adecuado.

Las venas hemorroidales suelen estar congestionadas a término. La trombosis es común y puede ser promovida por pujos de la segunda etapa. El tratamiento incluye anestésicos de aplicación tópica, baños tibios y agentes suavizantes de heces. Con frecuencia se usan preparaciones tópicas sin receta que contienen corticosteroides, astringentes o fenilefrina, pero no hay estudios aleatorizados que apoyen su eficacia en comparación con el tratamiento conservador.

■ Función de la vejiga

En la mayoría de las unidades de suministro, los líquidos intravenosos se infunden durante el parto y cerca de una hora después del parto. La oxitocina, en dosis que tiene un efecto antidiurético, suele administrarse después del parto y es frecuente el llenado rápido de la vejiga. Además, tanto la sensación de la vejiga como la capacidad de vaciarse espontáneamente pueden disminuir por la analgesia local o por conducción, por traumatismo en la vejiga, por episiotomía o laceraciones, o por parto vaginal quirúrgico. Por tanto, la retención urinaria y la sobredistensión vesical son comunes en el puerperio temprano. La incidencia en más de 5 500 mujeres estudiadas con un escáner de vejiga fue del 5.1% (Buchanan, 2014). En otro estudio, Musselwhite y colaboradores (2007) informaron retención en 4.7% de las mujeres que tenían analgesia epidural de parto. Los factores de riesgo que aumentaron la probabilidad de retención fueron: primiparidad, parto por cesárea, laceración perineal, parto inducido por oxitocina o aumentado, parto vaginal quirúrgico, cateterismo durante el parto y duración del parto >10 horas.

La prevención de la sobredistensión vesical exige observación después del parto para garantizar que la vejiga no se llene en exceso y que se vacíe de manera adecuada con cada vaciado. La vejiga agrandada se puede palpar de manera suprapúbica, o es evidente indirectamente abdominal, ya que eleva el fondo por encima del ombligo. Se ha estudiado el uso de un sistema automatizado de ecografía con escáner de vejiga para detectar altos volúmenes de vejiga y, por tanto, retención urinaria posparto (Buchanan, 2014; Van Os, 2006).

Si una mujer no ha vaciado la vejiga dentro de las 4 horas posteriores al parto, es probable que no pueda hacerlo. Si tiene problemas para vaciarla inicialmente, también es probable que tenga más problemas. Se completa un examen para hematomas perineales y del tracto genital. Con una vejiga sobredistendida, se debe dejar un catéter permanente hasta que los factores que causan la retención hayan disminuido. Incluso sin una causa demostrable, por lo general es mejor dejar el catéter en su lugar durante al menos 24 horas. Esto evita la recurrencia y permite la recuperación del tono y la sensación de vejiga normales.

Cuando se retira el catéter, se completa una prueba de evacuación para demostrar la capacidad de hacerlo adecuadamente. Si una mujer no puede vaciar después de 4 horas, debe ser cateterizada y medirse el volumen de orina. Si son más de 200 mL, la vejiga no está funcionando de manera adecuada y el catéter se deja por otras 24 horas. Aunque es raro, si la retención persiste después de un segundo ensayo de evacuación, se puede elegir un catéter permanente y una bolsa para la pierna, y el paciente regresa en 1 semana para un ensayo de evacuación ambulatoria. La autocateterización intermitente es otra opción (Mulder, 2017).

Durante un ensayo de evacuación, si se obtienen menos de 200 mL de orina, se puede extraer el catéter y luego controlar la vejiga clínicamente como ya se describió. Harris y colaboradores (1977) informaron que 40% de estas mujeres desarrolló bacteriuria

y, por consiguiente, una dosis única o un curso corto de terapia antimicrobiana contra los uropatógenos es razonable después de que se retira el catéter.

■ Dolor, estado de ánimo y conocimiento

El malestar y sus causas después del parto por cesárea se consideran en el capítulo 30 (p. 585). Durante los primeros días después del parto vaginal, la madre puede sentirse incómoda debido a las secuelas, la episiotomía y las laceraciones, la congestión mamaria y, a veces, el dolor de cabeza posterior a la punción. Los analgésicos leves que contienen codeína, aspirina o paracetamol, preferiblemente en combinación, se administran tan frecuentemente como cada 4 horas durante los primeros días.

Es importante evaluar a la mujer después del parto, para detectar depresión (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b). Es bastante común que una madre muestre algún grado de estado de ánimo deprimido unos días después del parto. Denominada *melancolía posparto*, esta es probablemente la consecuencia de varios factores. Estos incluyen la decepción emocional que sigue a la excitación y los temores experimentados durante el embarazo y el parto, las molestias del puerperio temprano, la fatiga por la falta de sueño, la ansiedad por la capacidad de brindar atención adecuada a los recién nacidos y los problemas de imagen corporal. En la mayoría de las mujeres, el tratamiento efectivo incluye anticipación, reconocimiento y tranquilidad. Este trastorno suele ser leve y autolimitado de 2 a 3 días, aunque a veces dura hasta 10 días. Si estos estados de ánimo persisten o empeoran, se realiza una evaluación de los síntomas de depresión mayor (capítulo 61, p. 1176). La idea suicida o infanticida se trata con emergencia. Debido a que la depresión posparto mayor se repite en al menos una cuarta parte de las mujeres en embarazos posteriores, algunas recomiendan la profilaxis farmacológica a partir del embarazo tardío o inmediatamente después del parto.

Por último, los cambios hormonales posparto en algunas mujeres pueden afectar la función cerebral. Bannbers y sus colegas (2013) compararon una medida de la función ejecutiva en mujeres posparto y controles y observaron una disminución funcional en sujetos posparto.

■ Problemas neuromusculares

Neuropatías obstétricas

La presión sobre las ramas del plexo del nervio lumbosacro durante el parto puede manifestarse como una neuralgia intensa o dolores como calambres que se extienden hacia abajo en una o ambas piernas tan pronto como la cabeza desciende hacia la pelvis. Si el nervio se lesiona, el dolor puede continuar después del parto y pueden producirse grados variables de pérdida sensorial o parálisis muscular. En algunos casos, hay caída del pie que puede ser secundaria a una lesión a nivel del plexo lumbosacro, el nervio ciático o el nervio fibular (peroneo) común (Bunch, 2014). Los componentes del plexo lumbosacro atraviesan el borde pélvico y se pueden comprimir con la cabeza fetal o con fórceps. Los nervios fibulares comunes pueden comprimirse externamente cuando las piernas se colocan en estribos, en especial durante el parto prolongado en la segunda etapa.

La neuropatía obstétrica es relativamente infrecuente. Wong y colaboradores (2003) evaluaron más de 6 000 puérperas y encontraron que alrededor del 1% tenía una lesión nerviosa confirmada. Las neuropatías cutáneas femorales laterales fueron las más comunes (24%), seguidas de neuropatías femorales (14%). Un déficit motor acompañó a un tercio de las lesiones. La nuliparidad, el trabajo de parto prolongado en la segunda etapa y el empuje por una larga duración en la posición semiFowler fueron

factores de riesgo. La duración media de los síntomas fue de 2 meses y el rango fue de 2 semanas a 18 meses.

Las lesiones nerviosas con parto por cesárea incluyen los nervios iliohipogástrico e ilioinguinal (Rahn, 2010). Estos se discuten con más detalles en el capítulo 2 (p. 15).

■ Lesiones musculoesqueléticas

El dolor en la faja pélvica, las caderas o las extremidades inferiores puede seguir a las lesiones por estiramiento o desgarro sufridos en el parto normal o difícil. La resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*) a menudo es informativa (Miller, 2015). Un ejemplo es el hematoma muscular piriforme que se muestra en la **figura 36-6**. La mayoría de las lesiones se resuelve con agentes antiinflamatorios y fisioterapia. En raras ocasiones, puede haber piomiositis séptica, como en el caso de un absceso del músculo iliopsoas (Nelson, 2010; Young, 2010).

La separación de la sínfisis del pubis o de una de las sincondrosis sacroiliacas durante el parto produce dolor y una marcada interferencia con la locomoción (**figura 36-7**). Las estimaciones de la frecuencia de este evento varían ampliamente de 1 en 600 a 1 en 30 000 partos (Reis, 1932; Taylor, 1986). En experiencia de los autores, las separaciones sintomáticas no son frecuentes. Su inicio del dolor suele ser agudo durante el parto, pero los síntomas pueden manifestarse antes del parto o hasta 48 horas después del mismo (Snow, 1997). En los casos sospechosos, la radiografía es típicamente seleccionada. La distancia normal de la articulación sinfisaria es de 0.4 a 0.5 cm, y la separación sinfisaria >1 cm es diagnóstica para la diástasis. El tratamiento por lo general es conservador, con reposo en una posición de decúbito lateral y una liga pélvica ajustada apropiadamente (Lasbleiz, 2017). La cirugía es en ocasiones necesaria en algunas separaciones sinfisarias de más de 4 cm (Kharrazi, 1997). El riesgo de recurrencia es alto en el embarazo posterior y Culligan y sus colegas (2002) recomiendan considerar el parto por cesárea.

En casos raros, las fracturas del sacro o la rama púbica son causadas incluso por partos sin complicaciones (Alonso-Burgos, 2007; Speziali, 2015). Como se discutirá en el capítulo 58 (p. 1129), estos últimos son más probables con la osteoporosis asociada con la heparina o la terapia con corticosteroides (Cunningham, 2005).

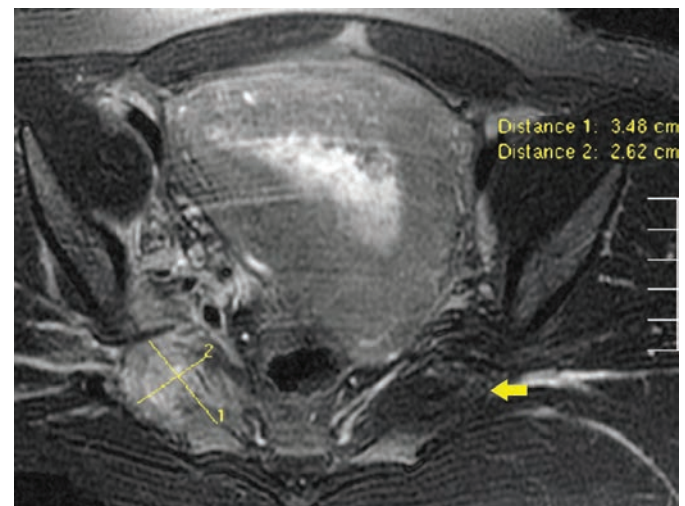


FIGURA 36-6 La masa no homogénea del músculo piriforme derecho consistente con un hematoma (medidas del cursor amarillo) se compara con el músculo piriforme izquierdo de apariencia normal (flecha amarilla).



FIGURA 36-7 Separación de la sínfisis púbica encontrada en el primer día después del parto vaginal de un recién nacido de 2 840 g. La paciente tenía dolor sobre el hueso púbico y dolor con la deambulaci3n. Se not3 un modo de andar arrastrando los pies, y tuvo dificultad con la elevaci3n de la pierna cuando estaba en posici3n supina. La paciente fue tratada con fisioterapia y analg3sicos. Se aplic3 una liga p3lvica y se proporcion3 un andador rodante. Mejor3 con mucha rapidez y fue dada de alta en su domicilio el d3a 5 posoperatorio.

En casos raros pero graves, la osteomielitis bacteriana, *osteitis p3blica*, puede ser devastadora. Lawford y colaboradores (2010) informaron un caso de este tipo que caus3 un edema vulvar masivo.

■ Inmunizaciones

A la mujer con D negativo que no est3 isoimmunizada y cuyo reci3n nacido tiene D-positivo se le administran 300 µg de inmunoglobulina anti-D poco tiempo despu3s del parto (capítulo 15, p. 305). Las mujeres que a3n no son inmunes a la rubeola o la varicela son excelentes candidatas para la vacunaci3n antes del alta (Swamy, 2015). Aquellas que no hayan recibido una vacuna contra el t3tanos/la difteria o la influenza deben recibirlas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017c). Morgan y sus colegas (2015) informaron que la implementaci3n de una alerta de mejores pr3cticas en el registro m3dico electr3nico se asoci3 con una tasa de inmunizaci3n contra el t3tanos/difteria del 97% en el Parkland Hospital. La vacunaci3n tambi3n se discute en el capítulo 9 (p. 171).

■ Alta hospitalaria

Despu3s de un parto vaginal sin complicaciones, la hospitalizaci3n rara vez se justifica durante m3s de 48 horas. Una mujer debe recibir instrucciones sobre los cambios fisiol3gicos puerperales normales anticipados, incluidos los patrones de loquios, la p3rdida de peso por diuresis y el descenso de la leche. Tambi3n debe recibir instrucciones sobre fiebre, sangrado vaginal excesivo o dolor en las piernas, hinchaz3n o sensibilidad. Los dolores de cabeza persistentes, la falta de aliento o el dolor en el pecho justifican una preocupaci3n inmediata.

La duraci3n de la estancia hospitalaria despu3s del trabajo de parto y el parto ahora est3 regulada por la ley federal (capítulo 32, p. 616). En la actualidad, las normas son las estad3as en el hospital hasta 48 horas despu3s del parto vaginal sin complicaciones y has-

ta 96 horas despu3s del parto por ces3rea no complicada (American Academy of Pediatrics, 2017; Blumenfield, 2015). El alta hospitalaria anterior es aceptable para mujeres seleccionadas adecuadamente si lo desean.

■ Anticoncepci3n

Durante la estad3a en el hospital, se realiza un esfuerzo concertado para brindar educaci3n en planificaci3n familiar. Se discuten varias formas de anticoncepci3n a lo largo del capítulo 38 y los procedimientos de esterilizaci3n en el capítulo 39.

Las mujeres que no est3n amamantando tienen un regreso de la menstruaci3n por lo general dentro de las 6 a 8 semanas. A veces, sin embargo, es dif3cil asignar cl3nicamente una fecha espec3fica al primer periodo menstrual despu3s del parto. Una minor3a de mujeres sangra cantidades peque3as o moderadas de forma intermitente, comenzando poco despu3s del parto. La ovulaci3n ocurre a una media de 7 semanas, pero var3a de 5 a 11 semanas (Perez, 1972). Dicho esto, se ha descrito la ovulaci3n antes de los 28 d3as (Hytten, 1995). Por tanto, la concepci3n es posible durante el puerperio de 6 semanas definido artificialmente. *Las mujeres que se vuelven sexualmente activas durante el puerperio, y que no desean concebir, deben iniciar la anticoncepci3n.* Kelly y asociados (2005) informaron que para el tercer mes despu3s del parto, 58% de las adolescentes hab3a reanudado las relaciones sexuales, pero s3lo 80% de ellas estaba usando anticonceptivos. Debido a esto, muchos recomiendan anticonceptivos reversibles de acci3n prolongada: LARC (Baldwin, 2013).

Las mujeres que amamantan ovulan mucho menos con frecuencia comparadas con las que no lo hacen, pero la variaci3n es grande. El momento de la ovulaci3n depende de la variaci3n biol3gica individual y la intensidad de la lactancia materna. Las mujeres que amamantan pueden primero menstruar tan pronto como en el segundo mes o tan tarde como en el mes 18 despu3s del parto. Campbell y Gray (1993) analizaron muestras diarias de orina para determinar el momento de la ovulaci3n en 92 mujeres lactantes. Como se muestra en la **figura 36-8**, la lactancia materna en general, retrasa la reanudaci3n de la ovulaci3n, aunque como ya se enfatiz3, no siempre la previene. Otros hallazgos en su estudio incluyeron lo siguiente:

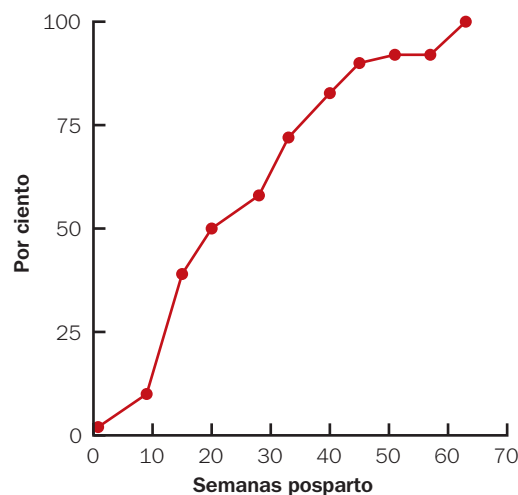


FIGURA 36-8 Proporci3n acumulativa de mujeres que amamantan que ovularon durante las primeras 70 semanas despu3s del parto. (Datos de Campbell OM, Gray RH. Characteristics and determinants of postpartum ovarian function in women in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 169:55, 1993.)

1. La reanudación de la ovulación estuvo marcada con frecuencia por el retorno del sangrado menstrual normal.
2. Episodios de lactancia que duran 15 minutos, siete veces al día, reanudación de la ovulación retrasada.
3. La ovulación puede ocurrir sin sangrado.
4. El sangrado puede ser anovulatorio.
5. El riesgo de embarazo en las mujeres que amamantan es de aproximadamente 4% por año.

Para la mujer que está amamantando, los anticonceptivos de progestágeno solo, como las píldoras de progestágeno, la medroxi-progesterona de depósito o los implantes de progestágeno, no afectan la calidad ni la cantidad de leche. El éxito con el anillo vaginal liberador de progesterona también se ha descrito (Carr, 2016). Estos pueden ser iniciados en cualquier momento durante el puerperio. Los anticonceptivos de estrógeno y progestina probablemente reducen la cantidad de leche materna, pero en las circunstancias adecuadas, también pueden ser utilizados por mujeres que amamantan. Estos métodos hormonales se discuten en el capítulo 38.

CUIDADOS EN EL HOGAR

■ Coito

No hay datos basados en evidencia que guíen la reanudación del coito después del parto, y las prácticas son individualizadas (Minig, 2009). Después de 2 semanas, el coito se puede reanudar *según el deseo y la comodidad*. Barrett y sus colegas (2000) informaron que casi 90% de las 484 mujeres primíparas estudiadas, reanudó la actividad sexual a los 6 meses. Y aunque el 65% de estos problemas fue reportado, sólo 15% lo discutió con un proveedor de atención médica.

El coito demasiado pronto puede ser desagradable, si no francamente doloroso, y esto puede estar relacionado con incisiones de episiotomía o laceraciones graves. En un estudio de mujeres sin episiotomía, sólo 0.4% de las que tenían desgarros de primer o segundo grado tenía dispareunia (Ventolini, 2014). A la inversa, en primíparas con episiotomía, 67% tenía disfunción sexual a los 3 meses, 31% a los 6 meses y 15% a los 12 meses (Chayachinda, 2015). La dispareunia también fue común después del parto por cesárea (McDonald, 2015).

Después del parto, el epitelio vulvovaginal es delgado y muy poca lubricación sigue a la estimulación sexual. Esto se debe al estado hipoestrogénico posterior al parto que dura hasta que se reanuda la ovulación. Puede ser particularmente problemático en mujeres en periodo de lactancia que son hipoestrogénicas durante muchos meses después del parto (Palmer, 2003). Para el tratamiento, pequeñas cantidades de crema tópica de estrógeno se pueden aplicar diariamente durante varias semanas a los tejidos vulvares. Además, los lubricantes vaginales se pueden utilizar con el coito.

Este mismo adelgazamiento del epitelio vulvovaginal puede conducir a disuria. El estrógeno tópico puede ofrecerse nuevamente una vez que se excluye la cistitis.

■ Morbilidad materna tardía

En conjunto, la morbilidad materna mayor y menor es sorprendentemente común en los meses posteriores al parto. En una encuesta de 1 249 madres británicas seguidas por hasta 18 meses, 3% requirió la readmisión hospitalaria dentro de las 8 semanas (Glazener, 1995; Thompson, 2002). Los problemas de salud más leves durante las primeras 8 semanas se informaron en 87% (cuadro 36-5). Además, casi tres cuartos continuaron teniendo varios problemas hasta 18 meses. Los practicantes deben estar conscientes de estos problemas potenciales en sus pacientes convalecientes.

CUADRO 36-5 Morbilidad puerperal reportada por 8 semanas

Morbilidad	Porcentaje ^a
Fatiga	59
Problemas en los senos	36
Anemia	25
Dolor en la espalda	24
Hemorroides	23
Dolor de cabeza	22
"Depresión"	21
Estreñimiento	20
Dehiscencia de sutura	16
Secreción vaginal	15

^a En el 87% de todas las mujeres, al menos un síntoma fue reportado. Datos de Glazener CM, Abdalla M, Stroud P, *et al.* Postnatal maternal morbidity: extent, causes, prevention and treatment. BJOG 1995;102:282

■ Cuidado de seguimiento

Durante el alta, las mujeres que tuvieron un parto vaginal sin complicaciones pueden reanudar la mayoría de las actividades, incluidos el baño, la conducción y las funciones domésticas. Jimenez y Newton (1979) tabularon información intercultural sobre 202 sociedades de diversas regiones geográficas internacionales. Después del parto, la mayoría de las sociedades no restringió la actividad laboral, y casi la mitad esperaba un regreso a sus deberes completos en 2 semanas. Wallace y sus colegas (2013) informaron que 80% de las mujeres que trabajaron durante el embarazo reanudó el trabajo 1 año después del parto. A pesar de esto, Tulman y Fawcett (1988) informaron que sólo la mitad de las madres recuperó su nivel habitual de energía a las 6 semanas. Las mujeres que dieron a luz por vía vaginal tenían el doble de probabilidades de tener niveles de energía normales en este momento en comparación con las que tuvieron un parto por cesárea. Idealmente, el cuidado y la crianza del bebé deben ser proporcionados por la madre con amplia ayuda del padre.

La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) recomiendan una visita posparto entre 4 y 6 semanas. Esto ha demostrado ser bastante satisfactorio para identificar anomalías más allá del puerperio inmediato e iniciar prácticas anticonceptivas.

REFERENCIAS

- Ahdoot D, Van Nostrand KM, Nguyen NJ, *et al.* The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1116.
- Almeida OD Jr, Kitay DZ. Lactation suppression and puerperal fever. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:940.
- Alonso-Burgos A, Royo P, Diaz L, *et al.* Labor-related sacral and pubic fractures. *J Bone Joint Surg* 2007;89:396.
- American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129(3):e827.
- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Perinatal Care*. 8a. ed. Elk Grove Village: AAP;2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Breastfeeding in underserved women: increasing initiation and continuation of breastfeeding. *Committee Opinion* núm. 570, August 2013, Reaffirmed 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for perinatal depression. *Committee Opinion* núm. 630, May 2015, Reaffirmed 2016b.

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Marijuana use during pregnancy and lactation. Committee Opinion núm. 722, October 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Optimizing support for breastfeeding as part of obstetric practice. Committee Opinion núm. 658, February 2016, Reaffirmed 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. *Committee Opinion* núm. 718, September 2017c.
- Anderson WR, Davis J. Placental site involution. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102:23.
- Andrew AC, Bulmer JN, Wells M, *et al.* Subinvolution of the uteroplacental arteries in the human placental bed. *Histopathology* 1989;15:395.
- Andrews MC. Epithelial changes in the puerperal fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol* 1951;62:28.
- Bae HS, Ahn KH, Oh MJ, *et al.* Postpartum uterine involution: sonographic changes in the endometrium between 2 and 6 weeks postpartum related to delivery mode and gestational age at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39(6):727.
- Baker JL, Gamborg M, Heitmann BL, *et al.* Breastfeeding reduces postpartum weight retention. *Am J Clin Nutr* 2008;88(6):1543.
- Baldwin MK, Edelman AB. The effect of long-acting reversible contraception on rapid repeat pregnancy in adolescents: a review. *J Adolesc Health* 2013; 52(4 Suppl):S47.
- Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(1):49.
- Bannbers E, Gingnell M, Engman J, *et al.* Prefrontal activity during response inhibition decreases over time in the postpartum period. *Behav Brain Res* 2013;241:132.
- Barrett G, Pendry E, Peacock J, *et al.* Women's sexual health after childbirth. *BJOG* 2000;107:186.
- Bartek MC, Stuebe AM, Schwarz EB, *et al.* Cost analysis of maternal disease associated with suboptimal breastfeeding. *Obstet Gynecol* 2013; 122:111.
- Belachew J, Axelsson O, Mulic-Lutvica A, *et al.* Longitudinal study of the uterine body and cavity with three-dimensional ultrasonography in the puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(10):1184.
- Berlin CM Jr, van den Anker JN. Safety during breastfeeding: drugs, foods, environmental chemicals, and maternal infections. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013;18(1):13.
- Bertino E, Varalda A, Di Nicola P, *et al.* Drugs and breastfeeding: instructions for use. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(Suppl 4):78.
- Blumenfield YJ, El-sayed YY, Lyell DJ, *et al.* Risk factors for prolonged postpartum length of stay following cesarean delivery. *Am J Perinatol* 2015;32:825.
- Buchanan J, Beckmann M. Postpartum voiding dysfunction: identifying the risk factors. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014;54(1):41.
- Buhimschi CS, Buhimschi IA, Malinow AM, *et al.* Myometrial thickness during human labor and immediately postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:553.
- Bunch K, Hope E. An uncommon case of bilateral peroneal nerve palsy following delivery: a case report and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014;746480.
- Campbell OM, Gray RH. Characteristics and determinants of postpartum ovarian function in women in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:55.
- Carr SL, Gaffield ME, Dragoman MV, *et al.* Safety of the progesterone-releasing vaginal ring (PVR) among lactating women. *Contraception* 2016; 94(3):253.
- Centers for Disease Control and Prevention. Breastfeeding Report Card—United States, 2014. Disponible en: <http://www.cdc.gov/breastfeeding/data/reportcard.htm>. Consultado en March 2016;27.
- Centers for Disease Control and Prevention. PRAMS, the Pregnancy Risk Assessment Monitoring System. 2016. Disponible en: <http://www.cdc.gov/PRAMS/index.htm>. Consultado en March 27, 2016.
- Chayachinda C, Titapant V, Ungkanungdech A, *et al.* Dyspareunia and sexual dysfunction after vaginal delivery in Thai primiparous women with episiotomy. *J Sex Med* 2015;12(5):1275.
- Chesley LC, Valenti C, Uichano L, *et al.* Alterations in body fluid compartments and exchangeable sodium in early puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 1959;77:1054.
- Collier RJ, Hernandez LL, Horseman ND, *et al.* Serotonin as a homeostatic regulator of lactation. *Domest Anim Endocrinol* 2012;43(2):161.
- Culligan P, Hill S, Heit M, *et al.* Rupture of the symphysis pubis during vaginal delivery followed by two subsequent uneventful pregnancies. *Obstet Gynecol* 2002;100:1114.
- Cunningham FG. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353(18):1975.
- Dennis CL, Jackson K, Watson J, *et al.* Interventions for treating painful nipples among breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12:CD007366.
- Faupel-Badger JM, Arcaro KF, Balkam JJ, *et al.* Postpartum remodeling, lactation, and breast cancer risk: summary of a National Cancer Institute-sponsored workshop. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(3):166.
- Fletcher S, Grotegut CA, James AH, *et al.* Lochia patterns among normal women: a systematic review. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;21(12):1290.
- Forrester-Knauss C, Merten S, Weiss C, *et al.* The Baby-Friendly Hospital Initiative in Switzerland: trends over a 9-year period. *J Hum Lact* 2013; 29(4):510.
- Funnell JW, Klawans AH, Cottrell TL, *et al.* The postpartum bladder. *Am J Obstet Gynecol* 1954;67:1249.
- Glazener CM, Abdalla M, Stroud P, *et al.* Postnatal maternal morbidity: extent, causes, prevention and treatment. *BJOG* 1995;102:282.
- Harris RE, Thomas VL, Hui GW, *et al.* Postpartum surveillance for urinary tract infection: patients at risk of developing pyelonephritis after catheterization. *South Med J* 1977;70:1273.
- Hibbard JU, Schroff SG, Cunningham FG, *et al.* Cardiovascular alterations in normal and preeclamptic pregnancy. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4a. ed. Amsterdam: Academic Press; 2014.
- Hladunewich MA, Lafayette RA, Derby GC, *et al.* The dynamics of glomerular filtration in the puerperium. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286:F496.
- Holdcroft A, Snidvongs S, Cason A, *et al.* Pain and uterine contractions during breast feeding in the immediate post-partum period increase with parity. *Pain* 2003;104:589.
- Hytten F. *The Clinical Physiology of the Puerperium*. London: Farrand Press; 1995.
- Iraha Y, Okada M, Toguchi M, *et al.* Multimodality imaging in secondary postpartum or postabortion hemorrhage: retained products of conception and related conditions. *Jpn J Radiol* October 19, 2017 [Epub ahead of print].
- Iyengar SR, Walker WA. Immune factors in breast milk and the development of atopic disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(6):641.
- Jimenez MH, Newton N. Activity and work during pregnancy and the postpartum period: a cross-cultural study of 202 societies. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:171.
- Jong DE, Kikkert HR, Fidler V, *et al.* Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of infant formula on cognition and behavior at 9 years of age. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(12):1102.
- Kamel H, Navi B, Sriram N, *et al.* Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med* 2014;370:1307.
- Kandakai P, Kandakai V, Saini J, *et al.* Acute urinary retention after cesarean delivery: a case-control study. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2014; 20(5):276.
- Kaneshiro BE, Acoba JD, Holzman J, *et al.* Effect of delivery route on natural history of cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(5): 1452.
- Kanotra S, D'Angelo D, Phares TM, *et al.* Challenges faced by new mothers in the early postpartum period: an analysis of comment data from the 2000 Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS) survey. *Matern Child Health J* 2007;11(6):549.
- Kavalar R, Arko D, Fokter Dovnik N, *et al.* Subinvolution of placental bed vessels: case report and review of the literature. *Wien Klin Wochenschr* 2012;124(19-20):725.
- Kelly LS, Sheeder J, Stevens-Simon C, *et al.* Why lightning strikes twice: postpartum resumption of sexual activity during adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005;18:327.
- Kenny LC, McCrae KR, Cunningham FG, *et al.* Platelets, coagulation, and the liver. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4a. ed. Amsterdam: Academic Press; 2014.
- Kharrazi FD, Rodgers WB, Kennedy JG, *et al.* Parturition-induced pelvic dislocation: a report of four cases. *J Orthop Trauma* 1997;11:277.
- Kramer MS, Aboud F, Mironova E, *et al.* Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(5):578.
- Lasbleiz J, Sevestre FX, Moquet PY, *et al.* Using an elastic band device after a severe obstetric pubic symphyseal separation: clinical and imaging evaluation. *Obstet Gynecol* 2017;130(3):625.
- Lawford AM, Scott K, Lust K, *et al.* A case of massive vulvar oedema due to septic pubic symphysis complicating pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010;50(6):576.

- Lee CY, Madrazo B, Drukker BH, *et al.* Ultrasonic evaluation of the postpartum uterus in the management of postpartum bleeding. *Obstet Gynecol* 1981;58:227.
- Lipe BC, Dumas MA, Ornstein DL, *et al.* Von Willebrand disease in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25(2):335.
- Loukas M, Clarke P, Tubbs RS, *et al.* Accessory breasts: a historical and current perspective. *Am Surg* 2007;73(5):525.
- Mangesi L, Zakarija-Grkovic I. Treatments for breast engorgement during lactation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;6:CD006946.
- McCleary MJ. Epidermal growth factor: an important constituent of human milk. *J Hum Lact* 1991;7:123.
- McDonald EA, Gartland D, Small R, *et al.* Dyspareunia and childbirth: a prospective cohort study. *BJOG* 2015;122:672.
- McDonald SD, Pullenayegum E, Chapman B, *et al.* Prevalence and predictors of exclusive breastfeeding at hospital discharge. *Obstet Gynecol* 2012;119(6):1171.
- Miller JM, Low LK, Zielinski R, *et al.* Evaluating maternal recovery from labor and delivery: bone and levator ani injuries. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:188e1.
- Minig L, Trimble EL, Sarsotti C, *et al.* Building the evidence base for postoperative and postpartum advice. *Obstet Gynecol* 2009;114(4):892.
- Morgan JL, Baggari SR, Chung W, *et al.* Association of a Best-Practice Alert and prenatal administration with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccination rates. *Obstet Gynecol* 2015;126(2):333.
- Morris EA, Hale SA, Badger GJ, *et al.* Pregnancy induces persistent changes in vascular compliance in primiparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(5):633.e1.
- Mulder FE, Hakvoort RA, de Bruin JP, *et al.* Comparison of clean intermittent and transurethral indwelling catheterization for the treatment of overt urinary retention after vaginal delivery: a multicentre randomized controlled clinical trial. *Int Urogynecol J* August 30, 2017 [Epub ahead of print].
- Mulder FE, Hakvoort RA, Schoffemeer MA, *et al.* Postpartum urinary retention: a systematic review of adverse effects and management. *Int Urogynecol J* 2014;25(12):1605.
- Musselwhite KL, Faris P, Moore K, *et al.* Use of epidural anesthesia and the risk of acute postpartum urinary retention. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:472.
- Nelson DB, Manders DB, Shivvers SA, *et al.* Primary iliopsoas abscess and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;116(2 Pt 2):479.
- Palmer AR, Likis FE. Lactational atrophic vaginitis. *J Midwifery Womens Health* 2003;48:282.
- Pang WW, Hartmann PE Initiation of human lactation: secretory differentiation and secretory activation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2007;12:211.
- Perez A, Vela P, Masnick GS, *et al.* First ovulation after childbirth: the effect of breastfeeding. *Am J Obstet Gynecol* 1972;114:1041.
- Perrine CG, Galuska DA, Dohack JL, *et al.* Vital signs: improvements in maternity care policies and practices that support breastfeeding—United States, 2007-2013. *MMWR* 2015;64:1112.
- Pisacane A, Continisio GI, Aldinucci M, *et al.* A controlled trial of the father's role in breastfeeding promotion. *Pediatrics* 2005;116:e494.
- Rahn DD, Phelan JN, Roshanravan SM, *et al.* Anterior abdominal wall nerve and vessel anatomy: clinical implications for gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(3):234.e1.
- Reis RA, Baer JL, Arens RA, *et al.* Traumatic separation of the symphysis pubis during spontaneous labor: with a clinical and x-ray study of the normal symphysis pubis during pregnancy and the puerperium. *Surg Gynecol Obstet* 1932;55:336.
- Robson SC, Dunlop W, Hunter S, *et al.* Haemodynamic changes during the early puerperium. *BMJ (Clin Res Ed)* 1987;294:1065.
- Rowe H, Baker T, Hale TW, *et al.* Maternal medication, drug use and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am* 2013;6(1):275.
- Saito S, Maruyama M, Kato Y, *et al.* Detection of IL-6 in human milk and its involvement in IgA production. *J Reprod Immunol* 1991;20:267.
- Schauberger CW, Rooney BL, Brimer LM, *et al.* Factors that influence weight loss in the puerperium. *Obstet Gynecol* 1992;79:424.
- Sharman A. Postpartum regeneration of the human endometrium. *J Anat* 1953; 87:1.
- Snow RE, Neubert AG. Peripartum pubic symphysis separation: a case series and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:438.
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Hughes BL, Page CM, *et al.* Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol* August 4, 2017 [Epub ahead of print].
- Sohn C, Fendel H, Kesternich P, *et al.* Involution-induced changes in arterial uterine blood flow [German]. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1988; 192:203.
- Spencer JP, Gonzalez LS III, Barnhart DJ, *et al.* Medications in the breastfeeding mother. *Am Fam Physician* 2002;65(2):170.
- Speziali A, Tei MM, Placella G, *et al.* Postpartum sacral stress fracture. *Case Rep Orthop* 2015;2015:704393.
- Spitz AM, Lee NC, Peterson HB, *et al.* Treatment for lactation suppression: little progress in one hundred years. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1485.
- Steinkeler J, Coldwell BJ, Warner MA, *et al.* Ultrasound of the postpartum uterus. *Ultrasound Q* 2012;28(2):97.
- Stuebe AM. Enabling women to achieve their breastfeeding goals. *Obstet Gynecol* 2014;123:643.
- Swamy G, Heine RP. Vaccinations for pregnant women. *Obstet Gynecol* 2015; 125:212.
- Taylor RN, Sonson RD. Separation of the pubic symphysis. An underrecognized peripartum complication. *J Reprod Med* 1986;31:203.
- Tekay A, Jouppila P. A longitudinal Doppler ultrasonographic assessment of the alterations in peripheral vascular resistance of uterine arteries and ultrasonographic findings of the involuting uterus during the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(1 Pt 1):190.
- Thompson JF, Roberts CL, Currie M, *et al.* Prevalence and persistence of health problems after childbirth: associations with parity and method of birth. *Birth* 2002;29:83.
- Tulman L, Fawcett J Return of functional ability after childbirth. *Nurs Res* 1988;37:77.
- U.S. Department of Health and Human Services. Executive summary: the Surgeon General's call to action to support breastfeeding. 2011. Disponible en: <http://www.surgeongeneral.gov/library/calls/breastfeeding/executivesummary.pdf>. Consultado en March 27, 2016.
- Van Os AF, Van der Linden PJ. Reliability of an automatic ultrasound system in the post partum period in measuring urinary retention. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:604.
- Vanhouten JN, Wysolmerski JJ. The calcium-sensing receptor in the breast. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27(3):403.
- Ventolini G, Yaklic JL, Galloway ML, *et al.* Obstetric vulvar lacerations and postpartum dyspareunia. *J Reprod Med* 2014;59(11-12):560.
- Wager GP, Martin DH, Koutsky L, *et al.* Puerperal infectious morbidity: relationship to route of delivery and to antepartum Chlamydia trachomatis infection. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:1028.
- Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122(5):1142.
- Wagner IJ, Damitz LA, Carey E, *et al.* Bilateral accessory breast tissue of the vulva: a case report introducing a novel labiaplasty technique. *Ann Plast Surg* 2013;70(5):549.
- Wallace M, Saurel-Cubizolles MJ. EDEN mother-child cohort study group. Returning to work one year after childbirth: data from the mother-child cohort EDEN. *Matern Child Health* 2013; 17(8):1432.
- Weintraub AY, Aricha-Tamir B, Steiner N, *et al.* Postpartum uterine artery Doppler velocimetry among patients following a delivery complicated with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2013;32(4):450.
- Williams JW. *Obstetrics*. New York: D. Appleton;1903.
- Williams JW. Regeneration of the uterine mucosa after delivery with especial reference to the placental site. *Am J Obstet Gynecol* 1931;22:664.
- Wolfberg AJ, Michels KB, Shields W, *et al.* Dads as breastfeeding advocates: results from a randomized controlled trial of an educational intervention. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:708.
- Wong CA, Scavone BM, Dugan S, *et al.* Incidence of postpartum lumbosacral spine and lower extremity nerve injuries. *Obstet Gynecol* 2003; 101:279.
- World Health Organization. Exclusive breastfeeding for six months best for babies everywhere. 2011. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/breastfeeding_20110115/en/. Consultado en March 27, 2016.
- World Health Organization. Protecting, promoting and supporting breastfeeding: the special role of maternity services. *Geneva, World Health Organization*, 1989.
- Young OM, Werner E, Sfakianaki AK, *et al.* Primary psoas muscle abscess after an uncomplicated spontaneous vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2010;116(2 Pt 2):477.

CAPÍTULO 37

Complicaciones puerperales

INFECCIÓN PÉLVICA PUERPERAL	666
INFECCIONES DE LAS MAMAS	675

Uno no puede dejar de impresionarse con la gran proporción de pacientes cuyos problemas se han originado por afecciones febriles durante el puerperio, que en muchos casos se debieron claramente a la negligencia de las precauciones asépticas por parte del obstetra o partera.

—J. Whitridge Williams (1903)

Aunque la mujer que recientemente dio a luz es susceptible de varias complicaciones en potencia graves, la infección de los órganos pélvicos sigue siendo la fuente más importante de morbilidad y mortalidad maternas. Otras infecciones incluyen mastitis y abscesos mamarios. Dicho esto, las complicaciones puerperales incluyen muchas de éstas encontradas durante el embarazo. Por ejemplo, como se discutirá en el capítulo 52 (p. 1004), el tromboembolismo venoso durante el puerperio corto de 6 semanas es tan frecuente como durante las 40 semanas previas al parto. Otros temas y cuidados puerperales se discuten en el capítulo 36.

INFECCIÓN PÉLVICA PUERPERAL

Tradicionalmente, el término *infección puerperal* describe cualquier infección bacteriana del tracto genital después del parto. Estas in-

fecciones, así como la preeclampsia y la hemorragia obstétrica, constituyeron la tríada letal de las causas de muerte materna antes y durante el siglo xx. Por fortuna, debido a los antimicrobianos efectivos, la mortalidad materna por infección se ha vuelto poco común. Creanga y asociados (2017) informaron los resultados del Sistema de Vigilancia de la Mortalidad por Embarazo que contenía las muertes maternas relacionadas con el embarazo en Estados Unidos desde 2011 hasta 2013. La infección causó 12.7% de las muertes relacionadas con el embarazo y fue la segunda causa principal. En un análisis similar de la población de Carolina del Norte desde 1991 hasta 1999, Berg y sus colaboradores (2005) informaron que 40% de las muertes maternas relacionadas con la infección se podían prevenir.

■ Fiebre puerperal

Varios factores infecciosos y no infecciosos pueden causar fiebre puerperal, una temperatura de 38.0 °C (100.4 °F) o superior. *La mayoría de las fiebres persistentes después del parto son causadas por una infección del tracto genital.* Utilizando esta definición conservadora de fiebre, Filker y Monif (1979) informaron que sólo alrededor de 20% de las pacientes febriles dentro de las primeras 24 horas después del parto vaginal fueron con posterioridad diagnosticadas con una infección pélvica. Esto fue en contraste con 70% de aquellas después del parto por cesárea. Se debe enfatizar que las fiebres por picos de 39 °C o más desarrollados dentro de las primeras 24 horas después del parto pueden estar asociadas con una infección pélvica virulenta causada por el estreptococo del grupo A, que se analiza en la página 667.

Otras causas de la fiebre puerperal incluyen la congestión mamaria; infecciones del tracto urinario, de laceraciones perineas-

les y de episiotomía o incisiones abdominales, y complicaciones respiratorias después del parto por cesárea (Maharaj, 2007). Aproximadamente 15% de las pacientes que no amamantan desarrollan fiebre posparto por la *congestión mamaria*. Como se explicó en el capítulo 36 (p. 659), la incidencia de fiebre es menor en las mujeres que amamantan. La “fiebre de los senos” rara vez supera los 39 °C en los primeros días posteriores al parto y generalmente dura más de 24 horas. Las *infecciones urinarias* son poco frecuentes después del parto debido a la diuresis normal encontrada en ese momento. La *pielonefritis* aguda tiene un cuadro clínico variable. El primer signo de infección renal puede ser fiebre, seguido más tarde por sensibilidad en el ángulo costovertebral, náuseas y vómitos. La *atelectasia* después del parto abdominal es causada por la hipoventilación y se previene mejor mediante la tos y la respiración profunda en un horario fijo después de la cirugía. Se cree que la fiebre asociada con la atelectasia proviene de la flora normal que prolifera en forma distal obstruyendo los tapones mucosos.

■ Infección uterina

La infección uterina posparto o sepsis puerperal ha sido llamada indistintamente *endometritis*, *endometriometritis* y *endoparametritis*. Debido a que la infección implica no sólo la decidua sino también el miometrio y los tejidos parametriales, se prefiere el término inclusivo *metritis con celulitis pélvica*.

Factores predisponentes

La vía del parto es el factor de riesgo más significativo para el desarrollo de la infección uterina (Burrows, 2004; Koroukian, 2004). En la Investigación Confidencial Francesa sobre Muertes Maternas, Deneux-Tharaux y colaboradores (2006) citaron una tasa de mortalidad relacionada con la infección casi 25 veces mayor con la cesárea *versus* el parto vaginal. Las tasas de rehospitalización por complicaciones de la herida y metritis aumentaron significativamente en las pacientes que se sometieron a un parto por cesárea primitiva planificada en comparación con las que tenían un parto vaginal planificado (Declercq, 2007).

Las pacientes que parieron por vía vaginal en el Parkland Hospital tienen una incidencia de metritis de 1 a 2%. Para las mujeres con alto riesgo de infección debido a la rotura de la membrana, el trabajo de parto prolongado y los múltiples exámenes cervicales, la frecuencia de metritis después del parto vaginal es de 5 a 6%. Si se asocia una corioamnionitis intraparto, el riesgo de infección uterina persistente aumenta a 13% (Maberry, 1991). Estas cifras son similares a las reportadas por una cohorte de más de 115 000 pacientes de la Red de Unidades de Medicina Materno-Fetal en las cuales la tasa general de infección pélvica se aproximó a 5% (Grobman, 2015).

Debido a la significativa morbilidad después de la histerotomía, se recomienda la profilaxis antimicrobiana perioperatoria de dosis única para todas las pacientes que se someten a cesárea (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b). La profilaxis antimicrobiana ha contribuido a disminuir más la incidencia y la gravedad de las infecciones poscesárea en el parto que cualquier otra intervención en los últimos 30 años. Tales prácticas disminuyen el riesgo de infección pélvica puerperal en un 65 a 75% (Smaill, 2010).

La magnitud del riesgo se ejemplifica a partir de informes previos al inicio de la profilaxis antimicrobiana. Cunningham y sus asociados (1978) describieron una incidencia general de 50% en todas las pacientes que se sometieron a cesárea en el Parkland Hospital. Los factores de riesgo importantes para la infección después de la cirugía incluían el trabajo de parto prolongado, la rotura de la membrana, los exámenes cervicales múltiples y el monito-

reo fetal interno. Las mujeres con todos estos factores a quienes no se les administró profilaxis perioperatoria tuvieron una tasa de infección pélvica grave poscesárea de 90% (DePalma, 1982).

En general, se acepta que la infección pélvica es más frecuente en mujeres con un estatus socioeconómico más bajo (Maharaj, 2007). Excepto en casos extremos que por lo regular no se ven en este país, es probable que la anemia o la mala nutrición predispongan a la infección. La *colonización bacteriana* del tracto genital inferior con ciertos microorganismos, por ejemplo, estreptococos del grupo B, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Gardnerella vaginalis* se ha asociado con un aumento del riesgo de infección posparto (Andrews, 1995; Jacobson, 2002; Watts, 1990). Otros factores asociados con un mayor riesgo de infección incluyen la anestesia general, el parto por cesárea para gestación múltiple, la edad materna joven y nuliparidad, inducción del parto prolongada, obesidad y líquido amniótico teñido de meconio (Acosta, 2012; Leth, 2011; Siriwachirachai, 2014; Tsai, 2011).

Microbiología

La mayoría de las infecciones pélvicas femeninas son causadas por bacterias autóctonas del tracto genital. En los últimos 25 años, ha habido informes de estreptococos hemolíticos β del grupo A que causan un síndrome del choque séptico y una infección potencialmente mortal (Castagnola, 2008; Nathan, 1994). La rotura prematura de las membranas es un factor de riesgo importante en estas infecciones (Anteby, 1999). En las revisiones de Crum (2002) y Udagawa (1999) y sus colaboradores, las mujeres en las que la infección por estreptococos del grupo A se manifestó antes, durante o dentro de las 12 horas del parto tuvieron una tasa de mortalidad materna de casi 90% y fetal de más de 50%. En los últimos 10 años, las infecciones de la piel y tejidos blandos, debidas a las cepas adquiridas de *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) resistente a la meticilina se han vuelto comunes (capítulo 64, p. 1223). Aunque esta variante no es una causa frecuente de metritis puerperal, a menudo está implicada en infecciones de la incisión abdominal (Anderson, 2007; Patel, 2007). Rotas y colaboradores (2007) informaron una paciente con celulitis de la episiorrafia por CA-MRSA y neumonía necrotizante hematogena diseminada.

Patógenos comunes. Las bacterias responsables de la mayoría de las infecciones del tracto genital femenino se enumeran en el **cuadro 37-1**. La mayor parte de estas infecciones son polimicrobia-

CUADRO 37-1 Bacterias comúnmente responsables de las infecciones genitales femeninas

Aerobios

Cocos grampositivos: estreptococos de los grupos A, B y D, enterococos, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*

Bacterias gramnegativa: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*

Gramvariable: *Gardnerella vaginalis*,

Otras

Mycoplasma y *Chlamidia*, *Neisseria gonorrhoe*

Anaerobios

Cocos: especies de peptostreptococos y peptococos

Otras: *Clostridium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Mobiluncus*

nas, lo que aumenta la sinergia bacteriana. Otros factores que promueven la virulencia son los hematomas y el tejido desvitalizado. Aunque el cuello uterino y la vagina albergan de manera rutinaria este tipo de bacterias, la cavidad uterina suele ser estéril antes de la rotura del saco amniótico. Como consecuencia del trabajo de parto, el parto y las manipulaciones asociadas, el líquido amniótico y el útero se contaminan con bacterias anaeróbicas y aeróbicas. Las citocinas intraamnióticas y la proteína C reactiva también son marcadores de infección (Combs, 2013; Marchocki, 2013). En estudios realizados antes del empleo de la profilaxis antimicrobiana, Gilstrap y Cunningham (1979) cultivaron líquido amniótico obtenido en el parto por cesárea en pacientes en trabajo de parto con membranas rotas por más de 6 horas. Todos tenían crecimiento bacteriano, y en promedio, cada espécimen contenía 2.5 organismos. Los organismos anaeróbicos y los aeróbicos se identificaron en 63%, los anaerobios solos en 30% y los aerobios solos en 7%. Los anaerobios incluyeron especies de *Peptostreptococcus* y *Peptococcus* en un 45%, especies de bacteroides en un 9% y especies de *Clostridium* en un 3%. Los aerobios incluyeron *Enterococos* en un 14%, estreptococos del grupo B en 8% y *Escherichia coli* en 9% de los aislados. Sherman y colaboradores (1999) demostraron posteriormente que los aislamientos bacterianos en el parto por cesárea se correlacionaban con los que se tomaron de pacientes con metritis a los 3 días después del parto. Los estreptococos del grupo B, *E. coli* y enterococos son algunos de los aislados de hemocultivos más comunes con metritis (Cape, 2013; O'Higgins, 2014). Aunque importante debido a la gravedad de las infecciones que causan, los clostridiales rara vez causan infecciones puerperales (Chong, 2016).

El papel de otros organismos en la etiología de estas infecciones no está claro. Las observaciones de Chaim y colaboradores (2003) sugieren que cuando la colonización cervical de *U. urealyticum* es intensa puede contribuir al desarrollo de metritis. Para agregar evidencia a estas observaciones, Tita y colaboradores (2016) informaron recientemente que la profilaxis antimicrobiana de espectro extendido basada en la azitromicina redujo las infecciones posoperatorias de parto por cesárea de 12 a 6% en comparación con los agentes de betalactámicos administrados solos. Las infecciones por clamidia se han relacionado con metritis indolente de inicio tardío (Ismail, 1985). Finalmente, Jacobsson y colaboradores (2002) informaron un riesgo triple de infección puerperal en un grupo de mujeres suecas en las que se identificó vaginosis bacteriana en el embarazo temprano (capítulo 65, p. 1245).

Cultivos bacterianos. Los cultivos de rutina del tracto genital obtenidos antes del tratamiento tienen poco uso clínico y agregan costos significativos. Del mismo modo, los hemocultivos de rutina rara vez modifican el cuidado. En dos estudios anteriores realizados antes de la profilaxis perioperatoria, los hemocultivos fueron positivos en 13% de las pacientes con metritis poscesárea en el Parkland Hospital y en 24% en las del hospital del condado de Los Ángeles (Cunningham, 1978; DiZerega, 1979). En un estudio finlandés posterior, Kankuri y colaboradores (2003) identificaron bacteriemia en sólo 5% de casi 800 pacientes con sepsis puerperal. Los hemocultivos pueden ser razonables en aquellas con picos de temperatura extremadamente altos que pueden significar una infección virulenta con estreptococos del grupo A.

Patogenia y curso clínico

La infección puerperal después del parto vaginal involucra principalmente el sitio de implantación placentaria, la decidua y el miometrio adyacente, o laceraciones cervicovaginales. La patogenia de la infección uterina después del parto por cesárea es la de una incisión quirúrgica infectada. Las bacterias que colonizan el cue-

llo uterino y la vagina obtienen acceso al líquido amniótico durante el parto. Después del parto, invaden el tejido uterino desvitalizado. La celulitis parametrial sigue con la infección del tejido conjuntivo fibroareolar retroperitoneal pélvico. Con el tratamiento temprano, la infección es contenida dentro de los tejidos parametrial y paravaginal, pero puede extenderse profundamente hacia la pelvis.

La fiebre es el criterio más importante para el diagnóstico de metritis posparto. Intuitivamente, se cree que el grado de fiebre es proporcional al grado de infección y al síndrome de sepsis. Las temperaturas suelen ser de 38 a 39 °C. Los escalofríos que acompañan a la fiebre sugieren bacteriemia o endotoxemia. Las mujeres por lo general se quejan de dolor abdominal, y la sensibilidad parametrial se obtiene en el examen abdominal y el examen vaginal bimanual. La leucocitosis puede variar de 15 000 a 30 000 células/ μ L, pero recuerde que el suministro en sí aumenta el recuento de leucocitos (Hartmann, 2000). Aunque se puede desarrollar un olor desagradable, muchas mujeres tienen loquios de olor desagradable sin evidencia de infección, y viceversa. Algunas otras infecciones, en particular las causadas por los estreptococos hemolíticos β del grupo A, pueden estar asociadas con loquios escasos e inodoros (Anderson, 2014).

Tratamiento

Si se desarrolla metritis no extensa después del parto vaginal, entonces el tratamiento con un agente antimicrobiano oral o intramuscular puede ser suficiente (Meaney-Delman, 2015). Sin embargo, para infecciones moderadas a intensas, está indicada la terapia intravenosa con un régimen antimicrobiano de amplio espectro. La mejora sigue de 48 a 72 horas en casi 90% de las pacientes tratadas con uno de los diversos regímenes que se analizan a continuación. La fiebre persistente después de este intervalo exige una búsqueda cuidadosa de las causas de la infección pélvica refractaria. Éstas incluyen un flemón parametrial, un área de celulitis intensa; una incisión abdominal o absceso pélvico o hematoma infectado, y tromboflebitis pélvica séptica. Según la experiencia de los autores, la fiebre persistente rara vez se debe a bacterias resistentes a los antimicrobianos o debido a los efectos secundarios de los medicamentos. La paciente puede ser dada de alta después de haber estado afebril durante al menos 24 horas, y no se necesita más terapia antimicrobiana oral (French, 2004; Mackeen, 2015).

Elección de antimicrobianos. Aunque la terapia es empírica, el tratamiento inicial después del parto por cesárea se dirige contra los elementos de la flora mixta que se muestran en el cuadro 37-1. Para las infecciones posteriores al parto vaginal, hasta 90% de las pacientes responde a regímenes como la ampicilina más la gentamicina. Por el contrario, la cobertura anaeróbica se incluye para las infecciones después del parto por cesárea (cuadro 37-2).

En 1979, DiZerega y sus colaboradores compararon la efectividad de la clindamicina más la gentamicina con la de la penicilina G más la gentamicina para el tratamiento de infecciones pélvicas después del parto por cesárea. Las pacientes a las cuales se les administró el régimen de clindamicina-gentamicina tuvieron una tasa de respuesta de 95%, y la mayoría todavía considera que este es el estándar por el cual se miden otras (French, 2004; Mackeen, 2015). Porque los cultivos enterocócicos pueden ser persistentemente positivos a pesar de esta terapia estándar, algunos agregan la ampicilina al régimen de clindamicina-gentamicina, ya sea en un inicio o si no hay respuesta entre 48 y 72 horas (Brumfield, 2000).

Muchas autoridades recomiendan que los niveles de la gentamicina en suero sean monitoreados periódicamente. En el Parkland

CUADRO 37-2 Regímenes antimicrobianos para infecciones pélvicas después del parto por cesárea

Régimen	Comentarios
Clindamicina + gentamicina	“Estándar de oro”, 90-97% de eficacia, con monodosis de gentamicina una vez al día MÁS Ampicilina agregada al régimen con síndrome de sepsis o sospecha de infección enterocócica
Clindamicina + aztreonam	Gentamicina sustituida por insuficiencia renal
Penicilinas de amplio espectro	Piperacilina, piperacilina tazobactam, ampicilina/sulbactam, ticarcilina, clavulánico
Cefalosporina	Cefotetán cefoxitina, cefotaxima
Vancomicina	Adicionado a otros regímenes por sospecha de infección por <i>Staphylococcus aureus</i>
Metronidazol + ampicilina + gentamicina	El metronidazol tiene una excelente cobertura anaeróbica
Carbapenem	Imipenem/cilastatina, meropenem, ertapenem reservado para indicaciones especiales

Hospital, no se hace de modo rutinario si la paciente tiene una función renal normal. La dosificación diaria y la dosificación múltiple con la gentamicina proporcionan niveles séricos adecuados, y ambos métodos tienen tasas de curación similares (Livingston, 2003). Debido a la potencial nefrotoxicidad y ototoxicidad con la gentamicina en el caso de una filtración glomerular disminuida, algunos han recomendado una combinación de la clindamicina y una cefalosporina de segunda generación para tratar a estas pacientes. Otros recomiendan una combinación de la clindamicina y el aztreonam, que es un compuesto del monobactam con actividad similar a los aminoglucósidos.

Los espectros de los *antimicrobianos betalactámicos* incluyen actividad contra muchos patógenos anaeróbicos. Algunos ejemplos incluyen las cefalosporinas como la cefoxitina, el cefotetán, la cefotaxima y la ceftriaxona, así como penicilinas de espectro extendido como la piperacilina, la ticarcilina y la mezlocilina. Los antimicrobianos betalactámicos son intrínsecamente seguros y, a excepción de las reacciones alérgicas, están libres de toxicidad importante. Los *inhibidores de la betalactamasa*, el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam se han combinado con la ampicilina, la amoxicilina, la ticarcilina y la piperacilina para extender su espectro. El metronidazol tiene una actividad *in vitro* superior contra la mayoría de los anaerobios. Este agente administrado con la ampicilina y un aminoglucósido brinda cobertura contra la mayoría de los organismos encontrados en infecciones pélvicas graves. El metronidazol también se usa para tratar la colitis por *clostridium difficile*.

El *imipenem* y otros antimicrobianos similares están en la familia del carbapenem. Estos ofrecen una cobertura de amplio espectro contra la mayoría de los organismos asociados con metritis. El imipenem se usa en combinación con la *cilastatina*, que inhibe su metabolismo renal. Los hallazgos preliminares con el ertapenem indicaron resultados subóptimos (Brown, 2012). Parece razonable, tanto desde el punto de vista médico como económico, reservar estos medicamentos para infecciones no obstétricas graves.

La *vancomicina* es un glucopéptido antimicrobiano activo contra las bacterias grampositivas. Esta se usa en lugar de la terapia con betalactámicos para un paciente con una reacción alérgica de tipo 1 y se administra para las presuntas infecciones debidas a *Staphylococcus aureus* y para tratar la colitis por *C. difficile* (capítulo 54, p. 1048).

Profilaxis perioperatoria

El uso de profilaxis antimicrobiana perioperatoria es frecuente en obstetricia. Aun así, ningún estudio riguroso ha evaluado propor-

cionar profilaxis después del parto vaginal quirúrgico o la extracción manual de la placenta (Chongsomchai, 2014; Liabsuetrakul, 2017). Pero, como se discutió, la profilaxis antimicrobiana en el momento del parto por cesárea ha reducido de manera notable las tasas posoperatorias de infección pélvica y de herida. Numerosos estudios han demostrado que los antimicrobianos profilácticos reducen la tasa de infección pélvica en un 70 a 80% (Chelmow, 2001; Dinsmoor, 2009; Smaill, 2014). El beneficio observado se aplica tanto a la cesárea electiva como a la no electiva y también incluye una reducción en las tasas de infección de incisión abdominal.

La profilaxis de dosis única con una dosis de 2 g de ampicilina o una cefalosporina de primera generación es ideal. Ambos igualan la eficacia de los agentes de amplio espectro o los regímenes de dosis múltiples (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b). Para las mujeres obesas, la evidencia apoya una dosis de 3 g de cefazolina para alcanzar concentraciones tisulares óptimas (Swank, 2015). La profilaxis de espectro extendido con la azitromicina agregada a la profilaxis de dosis única estándar redujo aún más las tasas de metritis poscesárea (Sutton, 2015; Ward, 2016). Como se señaló con anterioridad, Tita y sus colaboradores (2016) informaron que la infección uterina posoperatoria se redujo de 12 a 6% con la adición de la azitromicina a la cefazolina. A las pacientes que se conoce están colonizadas con MRSA se les administra la vancomicina además de una cefalosporina (capítulo 64, p. 1223).

Es controvertido si la tasa de infección se reduce aún más si el antimicrobiano se administra antes de la incisión en la piel comparado con la administración posterior al pinzamiento del cordón umbilical (Baaqeel, 2013; Macones, 2012; Sun, 2013). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b) concluyó que la evidencia favorece la administración previa al parto. La antisepsia de la piel abdominal perioperatoria previa a la cirugía con la clorhexidina-alcohol es superior al yodo-alcohol para prevenir infecciones en el sitio quirúrgico (Tuuli, 2016). Se pueden obtener efectos beneficiosos aditivos mediante la limpieza vaginal preoperatoria con enjuague con povidona y yodo o la aplicación de gel de metronidazol (Haas, 2014; Reid, 2011; Yildirim, 2012).

Otros métodos de profilaxis. Varios estudios han abordado el valor de los cultivos cervicovaginales prenatales. Estos se obtienen con la esperanza de identificar patógenos que podrían ser erradicados para disminuir la incidencia de trabajo de parto prematuro, corioamnionitis e infecciones puerperales. Desafortunadamente, el tratamiento de infecciones vaginales asintomáticas no ha demostrado prevenir estas complicaciones. Carey y colaboradores (2000)

no informaron efectos beneficiosos para las pacientes tratadas por vaginosis bacteriana asintomática. Klebanoff y sus colaboradores (2001) informaron una tasa de infección posparto similar en aquellas tratadas por infección por *Trichomonas vaginalis* asintomáticas en el segundo trimestre en comparación con las tratadas con placebo.

Las maniobras técnicas realizadas para alterar la tasa de infección posparto se han estudiado con el parto por cesárea. Por ejemplo, permitir que la placenta se separe de forma espontánea en comparación con la extracción manual reduce el riesgo de infección. No siendo así con el cambio de guantes por parte del equipo quirúrgico después del alumbramiento (Atkinson, 1996). La exteriorización del útero para cerrar la histerotomía puede disminuir la morbilidad febril (Jacobs-Jokhan, 2004). No se ha demostrado que la dilatación cervical y del segmento inferior mecánico posterior al parto sean eficaces (Liabsuetrakul, 2011). No se encontraron diferencias en las tasas de infección posoperatoria cuando se compararon los cierres uterinos con uno o dos planos de sutura (Hauth, 1992). De manera similar, las tasas de infección no se vieron afectadas apreciablemente por el cierre *versus* el no cierre del peritoneo (Bamigboye, 2014; Tulandi, 2003). Es importante destacar que, aunque el cierre del tejido subcutáneo en pacientes obesas no disminuye la tasa de infección de la herida, si reduce la incidencia de dehiscencia de la herida (Chelmow, 2004). De igual modo, el cierre de la piel con grapas *versus* sutura tiene una mayor incidencia de dehiscencia de la piel no infectada (Mackeen, 2012; Tuuli, 2011).

■ Complicaciones de las infecciones uterinas y pélvicas

En más del 90% de las pacientes, la metritis responde al tratamiento antimicrobiano dentro de las 48 a 72 horas. En algunos de los restantes, puede surgir cualquiera de varias complicaciones. Éstas incluyen infecciones de herida, infecciones pélvicas complejas como flemones o abscesos y tromboflebitis pélvica séptica (Jaiyeoba, 2012). Al igual que con otros aspectos de las infecciones puerperales, la profilaxis antimicrobiana perioperatoria disminuye notablemente la incidencia y la gravedad de estas complicaciones.

■ Infecciones de la incisión abdominal

La infección de la herida es una causa común de fiebre persistente en mujeres tratadas por metritis. Los factores de riesgo de infección incisional incluyen obesidad, diabetes, terapia con corticosteroides, inmunosupresión, anemia, hipertensión y hemostasia inadecuada con formación de hematoma. Si se administran antimicrobianos profilácticos, la incidencia de infección de la herida abdominal después del parto por cesárea varía de 2 a 10% según los factores de riesgo (Andrews, 2003; Chaim, 2000). De las experiencias de los autores en el Parkland Hospital, la incidencia se acerca a 2%.

Los abscesos incisionales que se desarrollan después del parto por cesárea por lo general causan fiebre persistente o que comienza aproximadamente el cuarto día. En muchos casos, se habían administrado antimicrobianos para tratar la infección pélvica, pero la fiebre persistía. La herida es eritematosa y drena pus. Aunque los organismos que causan infecciones en la herida son por lo regular los mismos que los aislados del líquido amniótico en el parto por cesárea, los patógenos adquiridos en el hospital también pueden ser causales (Owen, 1994).

El tratamiento incluye antimicrobianos y drenaje quirúrgico y desbridamiento de tejido desvitalizado. Esto típicamente requiere analgesia espinal o anestesia general. La fascia es con cuidado

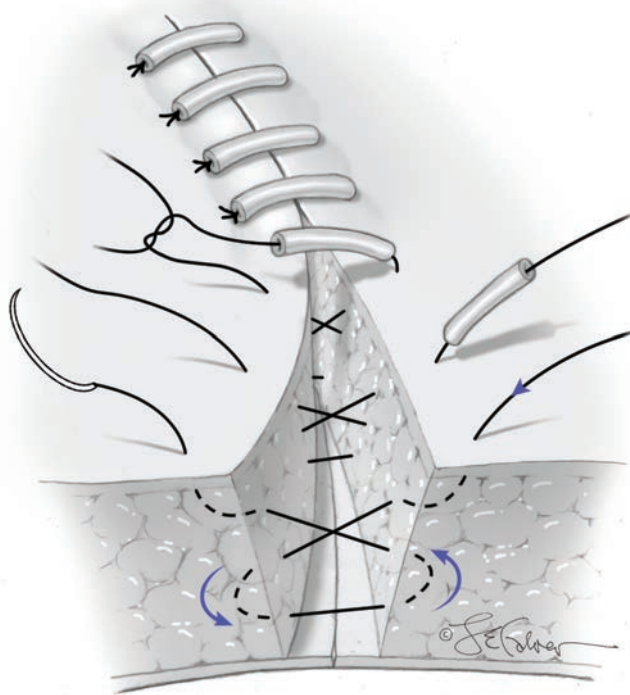


FIGURA 37-1 Técnica de cierre de la herida abdominal secundaria. (Reproducido con permiso de Worley KC. Postoperative complications. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. [eds.]. *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw Hill Education; 2017.)

inspeccionada para documentar la integridad. El cuidado local de la herida se realiza dos veces al día. Antes de cada cambio de apósito, el procedimiento de analgesia se adapta al tamaño y la ubicación de la herida, y son adecuadas las vías de dosificación oral, intramuscular o intravenosa. También se puede añadir lidocaína tópica. Se retira el tejido necrótico y se vuelve a vendar la herida con una gasa húmeda. A los 4 a 6 días, el tejido sano de granulación suele estar presente, y el cierre entero secundario de las capas abiertas casi siempre se puede lograr (Wechter, 2005). Como se muestra en la figura 37-1, una sutura de polipropileno o nailon del calibre apropiado entra de 2 a 3 cm desde un borde de la herida. Cruza la herida para incorporar el grosor completo de la misma y emerge a 3 cm del otro borde de la herida. Estos se colocan en serie para cerrar la abertura. En la mayoría de los casos, las suturas pueden retirarse a los 10 días posteriores al procedimiento.

Cierre de herida por vacío asistido

Este sistema fue diseñado para aplicar presión negativa a una interfase de una herida que promovería la cicatrización de la misma. La técnica se conoce de forma variable como *cierre por vacío asistido* (VAC, *vacuum-assisted closure*); *presión negativa tópica* (TNP, *topical negative pressure*) y *terapia de herida por presión negativa* (NPWT, *negative-pressure wound therapy*). Varios sistemas están disponibles y son ampliamente aceptados a pesar de la escasa evidencia formal de la eficacia clínica (Echebiri, 2015; Rouse, 2015; Swift, 2015). En obstetricia, las heridas abdominales abiertas e infectadas son una indicación importante para el cierre por vacío asisti-

do. El cierre de las heridas perineales resultantes de episiotomías infectadas, hematomas o abscesos es otro (Aviki, 2015). Estos dispositivos también se utilizan para el “abdomen quirúrgico abierto”, que se encuentra en ocasiones en la obstetricia. La terapia de la herida con presión negativa también se ha utilizado para prevenir infecciones de la herida en aquellas cerradas para cicatrizar por intención primaria.

Muy pocos ensayos aleatorios han comparado el cierre de la herida por vacío asistida con el cuidado convencional de la herida (Semsarzadeh, 2015). Del mismo modo, su rentabilidad no se ha estudiado a fondo, aunque el tiempo del proveedor se redujo sustancialmente (Lewis, 2014). Desde su revisión, Mouës y sus colaboradores (2011) son más circunspectos sobre su uso para las heridas abdominales interrumpidas debido a la escasez de datos. Otras revisiones concluyen que la terapia de vacío es el método más eficaz de cierre abdominal temporal para pacientes con heridas abdominales abiertas (Bruhin, 2014; Quyn, 2012).

Dehiscencia de la herida

La interrupción o dehiscencia de la herida se refiere a la separación de la capa fascial. Ésta es una complicación grave y requiere un cierre secundario de la incisión en la sala de operaciones. McNeeley y asociados (1998) informaron una tasa de dehiscencia fascial de aproximadamente 1 por cada 300 operaciones en casi 9 000 pacientes que se sometieron a cesárea. Aparte de la infección de la herida, la obesidad puede ser un factor de riesgo (Subramaniam, 2014). La mayoría de las dehiscencias se manifestaron alrededor del quinto día posoperatorio y se acompañaron por una descarga serosanguínea. Dos tercios de las 27 dehiscencias fasciales identificadas en este estudio se asociaron con infección fascial concurrente y necrosis tisular.

■ Fascitis necrotizante

Esta infección infrecuente y grave de la herida se asocia con altas tasas de mortalidad. En obstetricia, la fascitis necrotizante puede involucrar incisiones abdominales, o puede complicar la episiotomía u otras laceraciones perineales. Como su nombre lo indica, la necrosis tisular es significativa. De los factores de riesgo para la fascitis resumidos por Owen y Andrews (1994), tres de estos —la diabetes, la obesidad y la hipertensión— son relativamente comunes en las personas grávidas. Al igual que las infecciones pélvicas, estas complicaciones de la herida suelen ser polimicrobianas y son causadas por organismos que forman la flora vaginal normal. Sin embargo, en algunos casos, la infección es causada por una sola especie bacteriana virulenta, como el estreptococo hemolítico β del grupo A (Anderson, 2014; Rimawi, 2012). En ocasiones, las infecciones necrotizantes son causadas por patógenos raramente encontrados (Chong, 2016; Swartz, 2004).

Goepfert y colaboradores (1997) revisaron sus experiencias con la fascitis necrotizante. Nueve casos complicaron más de 5 000 partos por cesárea, una frecuencia de 1.8 por 1 000. En dos mujeres, la infección fue fatal. En otro informe, Schorge y sus colaboradores (1998) describieron a cinco pacientes con fascitis después del parto por cesárea. Ninguna de éstas tenía factores de riesgo predisponentes, y nadie murió.

La infección puede afectar la piel, los tejidos subcutáneos superficiales y profundos y cualquiera de las capas fasciales abdominopélvicas (figura 37-2). En algunos casos, el músculo también está involucrado, *miofascitis*. Aunque algunas infecciones virulentas, por ejemplo, las causadas por estreptococos hemolíticos β del grupo A, se desarrollan en el posparto temprano, la mayoría de estas infecciones necrotizantes no causa síntomas hasta 3 a 5 días después del parto. Los hallazgos clínicos varían, y con frecuencia es difícil diferenciar infecciones de heridas superficiales más ino-



FIGURA 37-2 Fascitis necrosante que afecta la pared abdominal y la incisión de Pfannenstiel. La piel se volvió rápidamente oscura y gangrenosa, y se ve pus saliendo del ángulo izquierdo de la incisión. El extenso desbridamiento y la terapia de apoyo salvaron la vida.

cuas de una infección fascial profunda. Un alto índice de sospecha, con exploración quirúrgica si el diagnóstico es incierto, puede salvar vidas (Goh, 2014). Perseguimos agresivamente la exploración temprana. Lo cierto es que, si la miofascitis progresa, la mujer puede enfermarse de septicemia (capítulo 47, p. 921).

El diagnóstico precoz, el desbridamiento quirúrgico, los antimicrobianos y los cuidados intensivos son fundamentales para tratar con éxito las infecciones necrotizantes de tejidos blandos (Gallup, 2002; Goh, 2014). La cirugía incluye un extenso desbridamiento de todo el tejido infectado, dejando amplios márgenes de tejido sangrante sano. Esto puede incluir un extenso descombrado abdominal o vulvar con desprendimiento y extirpación de la fascia abdominal, del muslo o de la nalga. La muerte es virtualmente universal sin tratamiento quirúrgico, y las tasas se acercan a 25%, incluso si se realiza un desbridamiento extenso. Con una resección extensa, se puede requerir más tarde una malla sintética para cerrar la incisión fascial (Gallup, 2002; McNeeley, 1998).

■ Abscesos anexiales y peritonitis

Un *absceso ovárico* rara vez se desarrolla en el puerperio. Presumiblemente, estos son causados por invasión bacteriana a través de una hendidura en la cápsula ovárica (Wechter, 1985). El absceso suele ser unilateral y las pacientes típicamente lo presentan de 1 a 2 semanas después del parto. La rotura es común y la peritonitis puede ser grave.

La *peritonitis* es poco frecuente después del parto por cesárea. Casi siempre está precedida por metritis, especialmente en casos de necrosis incisional uterina y dehiscencia. Sin embargo, puede provenir de una rotura de un absceso anexial o una lesión intestinal intraoperatoria inadvertida.

La peritonitis rara vez se encuentra después del parto vaginal, y muchos de estos casos se deben a cepas virulentas de estreptococos β -hemolíticos del grupo A u organismos similares. Es importante destacar que en las pacientes después del parto, la rigidez abdominal puede no ser prominente con la peritonitis puerperal debido a la laxitud fisiológica de la pared abdominal a causa del embarazo. El dolor puede ser intenso, pero con frecuencia, los

primeros síntomas de peritonitis son los del *íleo adinámico*. Se puede desarrollar una distensión intestinal marcada, que es inusual después del parto por cesárea sin complicaciones. Si la infección comienza en un útero intacto y se extiende hacia el peritoneo, por lo general es suficiente sólo el tratamiento antimicrobiano. A la inversa, la peritonitis causada por necrosis incisional uterina, como se explica más adelante, o por perforación intestinal, debe tratarse de inmediato con intervención quirúrgica.

■ Flemón parametrial

Para algunas pacientes en las que se desarrolla metritis después de un parto por cesárea, la celulitis parametrial es intensiva y forma un área de induración *-un flemón-* dentro de las hojas del ligamento ancho (figura 37-3). Estas infecciones se consideran cuando la fiebre persiste por más de 72 horas a pesar de la terapia antimicrobiana intravenosa (Brown, 1999; DePalma, 1982).

Los flemones suelen ser unilaterales y, con frecuencia, se limitan al parametrio en la base del ligamento ancho. Si la reacción inflamatoria es más intensa, la celulitis se extiende a lo largo de líneas naturales de escisión. La forma más común de extensión es lateralmente a lo largo del ligamento ancho, con una tendencia a extenderse a la pared lateral pélvica. En ocasiones, la extensión

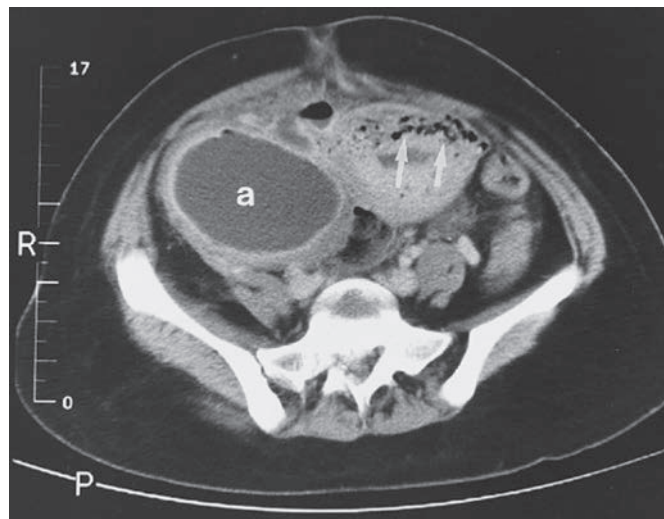


FIGURA 37-4 Tomografía computarizada pélvica que muestra necrosis de la incisión uterina con gas en el miometrio (flechas). También se muestra un gran absceso parametrial derecho (a).

posterior puede afectar el tabique rectovaginal produciendo una masa firme posterior al cuello uterino. En la mayoría de las mujeres con flemón, la mejoría clínica sigue al tratamiento continuo con un régimen antimicrobiano de amplio espectro. Por lo general, la fiebre se resuelve en 5 a 7 días, pero en algunos casos, persiste por más tiempo. La absorción de la induración puede requerir de varios días a semanas.

En algunas pacientes, la celulitis severa de la incisión uterina puede conducir a necrosis y separación (Treszezamsky, 2011). La extrusión de material purulento, como se muestra en la figura 37-4, causa la formación de abscesos intraabdominales y la peritonitis como se describió con anterioridad. La cirugía está reservada para aquellas en las que se sospecha una necrosis incisional uterina debido a íleo y peritonitis. Para la mayoría, la histerectomía y el desbridamiento quirúrgico son necesarios y predeciblemente difíciles debido a que el cuello uterino y el segmento uterino inferior están involucrados en un proceso inflamatorio intenso que se extiende hasta la pared lateral pélvica. Los anexos rara vez están involucrados y uno o ambos ovarios por lo regular se pueden conservar. La pérdida de sangre suele ser apreciable y la transfusión necesaria.

Estudios de imagen

Las infecciones puerperales persistentes se pueden evaluar mediante tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*). Brown y sus colaboradores (1991) utilizaron imágenes por CT en 74 mujeres en las que la infección pélvica era resistente al tratamiento antimicrobiano administrado durante 5 días. Encontraron al menos un hallazgo radiológico anormal en 75% de estas pacientes, y en la mayoría, se trataba de lesiones no quirúrgicas. En la mayoría de los casos, las imágenes pueden usarse para disuadir la exploración quirúrgica. La dehiscencia incisional uterina, como la que se muestra en la figura 37-4, a veces se puede confirmar sobre la base de las imágenes de exploración por CT. Estos hallazgos deben interpretarse dentro del contexto clínico porque se pueden observar defectos aparentes de la incisión uterina que se cree representan un edema incluso después de un parto por cesárea sin complicaciones (Twickler,

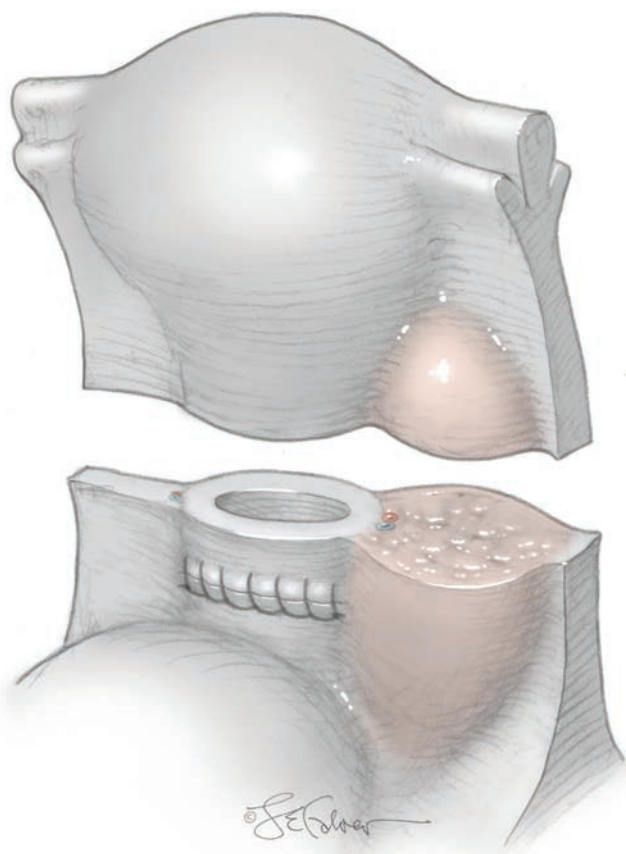


FIGURA 37-3 Flemón parametrial izquierdo: la celulitis causa induración en el parametrio adyacente a la incisión de histerotomía. (Reproducido con permiso de Worley KC. Postoperative complications. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw Hill Education; 2017.)

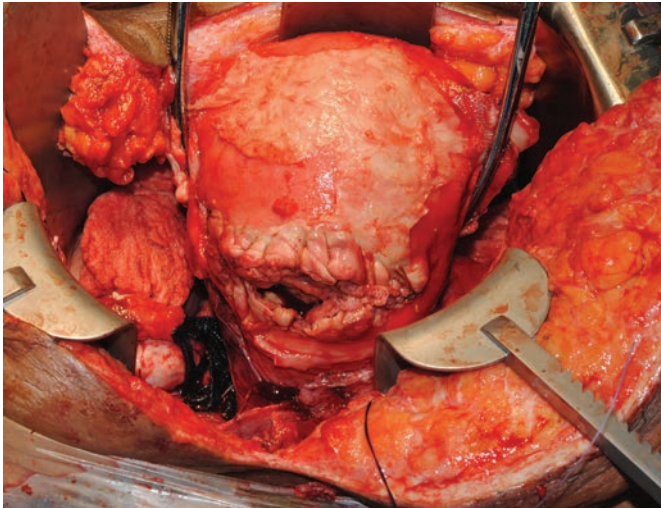


FIGURA 37-5 Infección por histerotomía necrótica. La celulitis grave de la incisión uterina dio lugar a una dehiscencia con una fuga posterior en la cavidad peritoneal. La histerectomía fue necesaria para un desbridamiento suficiente del tejido necrótico.

1991). Lo que se muestra en la **figura 37-5** es una incisión de histerotomía necrótica que se filtró en la cavidad peritoneal.

En ocasiones, un flemón parametrial puede supurar, formando una masa fluctuante del ligamento ancho que logra apuntar por encima del ligamento inguinal. Estos abscesos se pueden diseccionar anteriormente, como se muestra en la figura 37-4 y se puede-

realizar un drenaje con aguja dirigido por CT. A veces, se diseccionan posteriormente al tabique rectovaginal, donde el drenaje quirúrgico se efectúa con facilidad mediante colpotomía. Un absceso de psoas es raro y, a pesar de la terapia antimicrobiana, puede requerirse drenaje percutáneo para tratarlo de manera efectiva (Shahabi, 2002; Swanson, 2008).

■ Tromboflebitis pélvica séptica

La tromboflebitis supurativa fue una complicación frecuente en la era preantibiótica y la embolización séptica resultó común. Sin embargo, con el advenimiento de la terapia antimicrobiana, la tasa de mortalidad y la necesidad de terapia quirúrgica para estas infecciones disminuyeron. La flebitis séptica surge como una extensión a lo largo de las vías venosas y puede causar trombosis, como se muestra en la **figura 37-6**. La linfangitis a menudo coexiste. Las venas ováricas pueden luego involucrarse porque drenan la porción superior del útero y, por tanto, el sitio de implantación placentaria. Las experiencias de Witlin y Sibai (1995) y Brown y colaboradores (1999) sugieren que la tromboflebitis séptica puerperal probablemente involucre uno o ambos plexos venosos ováricos. En una cuarta parte de las pacientes el coágulo se extiende hacia la vena cava inferior y, en ocasiones, a la vena renal.

La incidencia de flebitis séptica ha fluctuado en varios informes. En una encuesta de 5 años realizada a 45 000 pacientes que fueron enviadas al Parkland Hospital, Brown y colaboradores (1999) encontraron una incidencia de tromboflebitis pélvica séptica en 1 por cada 9 000 grávidas después del parto vaginal y 1 en 800 después del parto por cesárea. La incidencia global de 1 por 3 000 partos fue similar a la de 1 por 2 000 reportados por Dunnihoo y colaboradores (1991). En grandes estudios de pacientes con parto por cesárea, la incidencia fue de 1 en 400 a 1 en 1 000 cirugías (Dotters-Katz, 2017; Rouse 2004). La corioamnionitis, la endometritis y las complicaciones de la herida fueron otros riesgos.

Las pacientes con tromboflebitis séptica suelen tener una mejoría sintomática con el tratamiento antimicrobiano, sin embargo, siguen teniendo fiebre. Aunque ocasionalmente se observa dolor en uno o ambos cuadrantes inferiores, las pacientes suelen ser asintomáticas excepto por escalofríos. Como se muestra en la **figura 37-7**, el diagnóstico puede confirmarse mediante tomografía computarizada pélvica o MR (Klima, 2008). Al utilizar cualquiera de las dos, Brown y sus colaboradores (1999) encontraron que el 20% de las 69 mujeres con metritis que tenían fiebre a pesar de más de 5 días de tratamiento antimicrobiano apropiado tenían tromboflebitis pélvica séptica.

Se ha debatido que la heparina intravenosa hace que la fiebre se disipe con la flebitis séptica (Brown, 1986; Witlin, 1995). Y aunque García y colaboradores (2006) y Klima y Snyder (2008) abogan por la terapia con la heparina, no se recomienda la anticoagulación. En un estudio aleatorizado de 14 pacientes realizado por Brown y colaboradores (1999), la adición de la heparina al tratamiento antimicrobiano para la tromboflebitis pélvica séptica no aceleró la recuperación o mejoró el resultado. Ciertamente, ninguna evidencia apoya la anticoagulación a largo plazo.

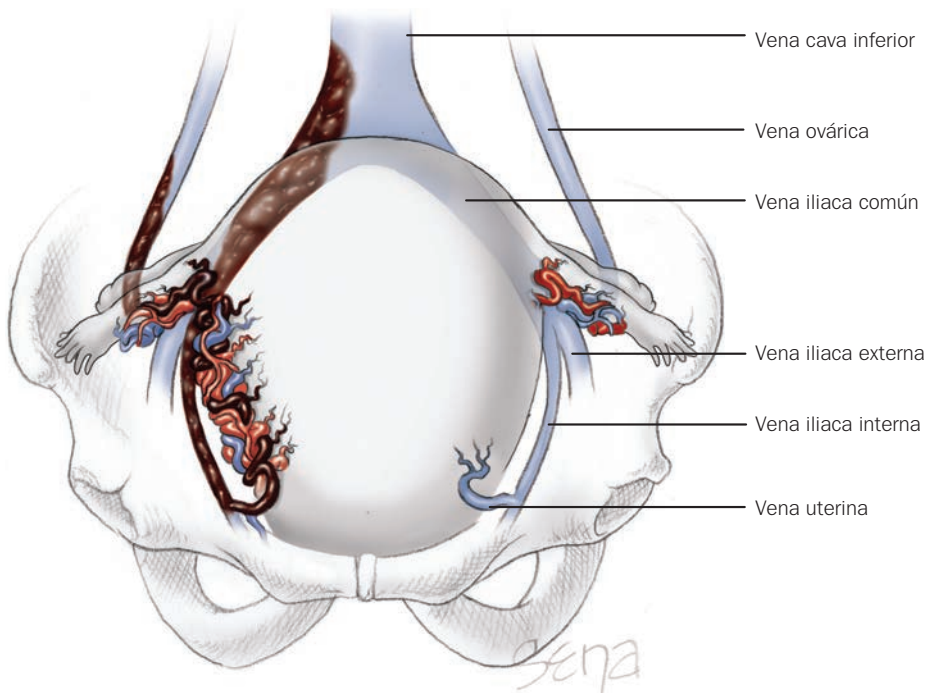


FIGURA 37-6 Tromboflebitis pélvica séptica: la infección uterina y parametrial puede extenderse a cualquier vaso pélvico, así como a la vena cava inferior. El coágulo en la vena ilíaca común derecha se extiende desde las venas ilíaca uterina e interna hasta la vena cava inferior. La trombosis séptica de la vena ovárica se extiende hasta la mitad de la vena cava.

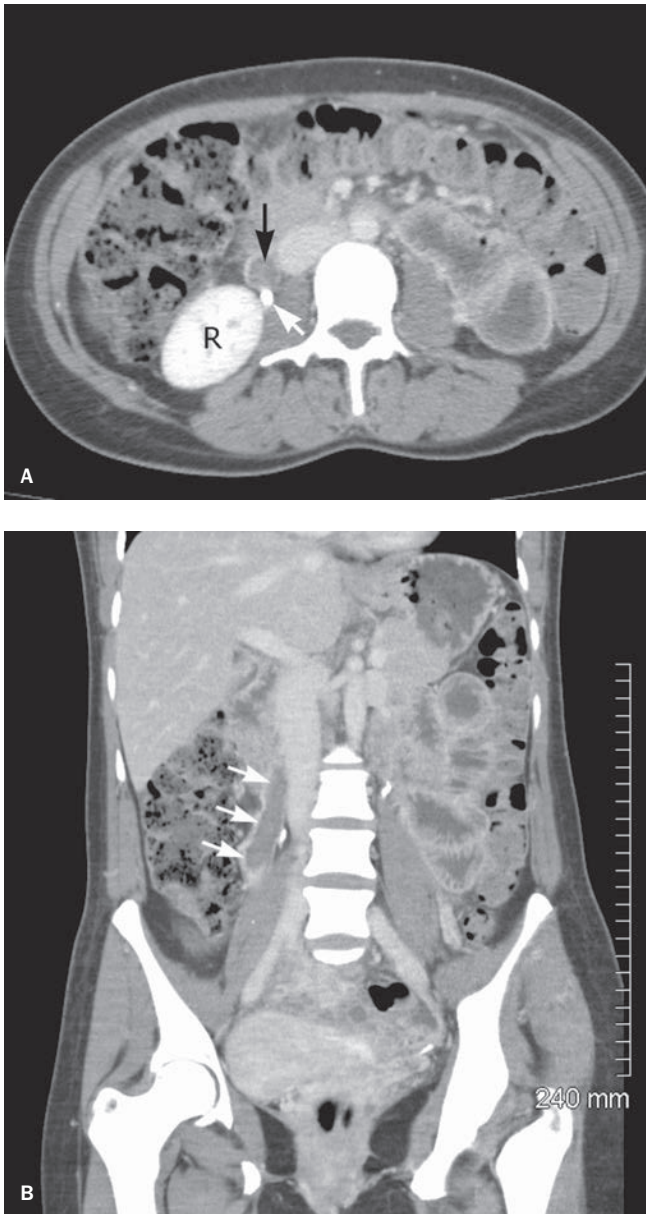


FIGURA 37-7 Trombosis de la vena ovárica séptica: tomografía computarizada con contraste. **A.** Vena ovárica derecha agrandada llena de trombo de baja densidad (flecha negra). Se observa contraste en el uréter (flecha blanca). R, polo inferior, riñón derecho. **B.** La imagen coronal muestra una vena ovárica derecha agrandada llena de trombo de baja densidad (flechas). (Reproducido con permiso de Worley KC. Complicaciones posoperatorias. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Obstetricia operativa de Cunningham and Gilstrap*. 3a. ed. New York: McGraw Hill Education; 2017.)

■ Infecciones perineales

Las infecciones por episiotomía no son comunes porque la operación se realiza ahora con mucha menos frecuencia que en el pasado (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016a). Las razones de esto se discuten con más detalle en el capítulo 27 (p. 530). En un estudio más antiguo, Owen y Hauth (1990) describieron sólo 10 infecciones de episiotomía en 20 000 mujeres que tuvieron partos vaginales. Con la infección, sin embargo, la dehiscencia es una preocupación. Ramin y sus colaboradores (1992)

informaron una tasa de dehiscencia de episiotomía de 0.5% en el Parkland Hospital, 80% de los cuales estaba infectado. Uygur y asociados (2004) reportaron una tasa de dehiscencia de 1% y atribuyeron dos tercios a la infección. Ningún dato sugiere que la dehiscencia esté relacionada con una reparación defectuosa.

Cuando el esfínter anal se interrumpe en el momento del parto, la tasa de infección posterior es mayor y es probable que se vea afectada por el tratamiento antimicrobiano intraparto (Buppasiri, 2014; Stock, 2013). Lewicky-Gaupp y colaboradores (2015) informaron una tasa de infección de 20%. La infección de una laceración de cuarto grado puede ser aún más grave. Goldaber y colaboradores (1993) describieron laceraciones de cuarto grado en 390 parturientas, de las cuales 5.4% tenía morbilidad. En estas pacientes, 2.8% tenía infección y dehiscencia, 1.8% sólo tenía dehiscencia y 0.8% infección. Aunque el shock séptico potencialmente mortal es raro, aún puede ocurrir como resultado de una episiotomía infectada. En ocasiones, también se desarrolla fascitis necrotizante como se explica en la página 671.

Patogénesis y curso clínico

La dehiscencia de la episiotomía se asocia más comúnmente con la infección. Otros factores incluyen los trastornos de la coagulación, el tabaquismo y la infección por el virus del papiloma humano (Ramin, 1994). El dolor local y la disuria, con o sin retención urinaria, son síntomas frecuentes. Ramin y colaboradores (1992), que evaluaron una serie de 34 pacientes con dehiscencia de episiotomía, informaron que los hallazgos más frecuentes fueron dolor en 65%, secreción purulenta en 65% y fiebre en 44%. En casos extremos, toda la vulva puede volverse edematosa, ulcerada y cubierta de exudado.

Las laceraciones vaginales también pueden infectarse directamente o por extensión del perineo. El epitelio se vuelve rojo e inflamado y puede tornarse necrótico y desprenderse. La extensión parametrial puede conducir a linfangitis. Las laceraciones cervicales son comunes, pero rara vez están notablemente infectadas, lo que puede manifestarse como metritis. Las laceraciones profundas que se extienden directamente hacia la base del ligamento ancho pueden infectarse y causar linfangitis, parametritis y bacteriemia.

Tratamiento. Las episiotomías infectadas se manejan de manera similar a otras heridas quirúrgicas infectadas. Se establece el drenaje y, en la mayoría de los casos, se retiran las suturas y se desbridan las heridas infectadas. En pacientes con celulitis evidente, pero sin purulencia, la observación cercana y la terapia antimicrobiana de amplio espectro por sí solas pueden ser apropiadas. Con la dehiscencia, el cuidado local de las heridas se continúa junto con los antimicrobianos intravenosos.

Reparación temprana de la episiotomía infectada. Hauth y colaboradores (1986) fueron los primeros en abogar por la reparación temprana de la episiotomía después de que disminuyera la infección, y otros estudios han confirmado la eficacia de este enfoque. Hankins y colaboradores (1990) describieron la reparación temprana en 31 pacientes con una duración promedio de 6 días desde la dehiscencia hasta la reparación. Todas menos dos tuvieron una reparación exitosa. Cada una de las dos pacientes con fracasos desarrolló una fístula rectovaginal puntual que fue tratada con éxito con un pequeño colgajo rectal. Con la dehiscencia de episiotomía debida a una infección, Ramin y colaboradores (1992) informaron una reparación temprana satisfactoria en 32 de 34 pacientes (94%), y Uygur y colegas (2004) observaron un porcentaje similarmente alto. En raras ocasiones, se puede requerir una desviación intestinal para permitir la curación (Rose, 2005).

CUADRO 37-3 Protocolo preoperatorio para la reparación temprana de episiotomía dehiscente

Abra la herida, retire las suturas, comience con los antimicrobianos intravenosos
Cuidados de la herida
Baño de asiento varias veces al día o hidroterapia
Analgesia o anestesia adecuadas, puede ser necesaria una analgesia regional o general para los primeros desbridamientos
Lavado de la herida dos veces al día con solución de yodopovidona
Desbridar el tejido necrótico
Cierre cuando esté afebril y aparezca tejido color rosa, predomina el tejido de granulación saludable
Preparación intestinal para la reparación de cuarto grado

Antes de realizar una reparación temprana, la preparación diligente es esencial como se describe en el [cuadro 37-3](#). La herida quirúrgica se debe limpiar adecuadamente y eliminar la infección. Una vez que la superficie de la herida por episiotomía está libre de infección y exudación y está cubierta por tejido de granulación rosa, se puede realizar una reparación secundaria. El tejido debe ser movilizado de manera adecuada, con especial atención para identificar y movilizar el músculo del esfínter anal. El cierre secundario de la episiotomía se realiza en capas, como se describe para el cierre de la episiotomía primaria (capítulo 27, p. 531). El cuidado posoperatorio incluye cuidado local de heridas, ablandadores de heces y nada por vagina o recto hasta que se cure.

■ Síndrome del choque séptico

Esta enfermedad febril aguda con trastorno multisistémico grave tiene una tasa de letalidad de 10 a 15%. La fiebre, cefalea, confusión mental, erupción eritematosa macular difusa, edema subcutáneo, náuseas, vómitos, diarrea acuosa y hemoconcentración marcada son los hallazgos habituales. La insuficiencia renal seguida de insuficiencia hepática, coagulopatía intravascular diseminada y colapso circulatorio pueden seguir en secuencia rápida. En el transcurso de la recuperación, las áreas cubiertas de exantema sufren descamación. Durante algún tiempo, se aisló el *Staphylococcus aureus* en casi todas las pacientes que sufrieron este síndrome. Específicamente, se descubrió que una exotoxina estafilocócica, denominada *síndrome del choque tóxico toxina 1* (TSST-1, *toxic shock syndrome toxin-1*), causa las manifestaciones clínicas al provocar una lesión endotelial profunda. Se ha demostrado que una cantidad muy pequeña de TSST-1 activa las células T para crear una “tormenta de citocinas” según lo descrito por Que (2005) y Heying (2007) y sus colaboradores.

Durante la década de 1990, comenzaron a aparecer informes esporádicos de infección virulenta por estreptococo β -hemolítico del grupo A (Anderson, 2014). La colonización o infección intensa se complica en algunos casos por el *síndrome del choque tóxico estreptocócico*, que se produce cuando se elabora la exotoxina pirogénica. Los serotipos M1 y M3 son particularmente virulentos (Beres, 2004; Okumura, 2004). Al final, se encontraron hallazgos casi idénticos de choque séptico informado por Robbie y colaboradores (2000) en pacientes con colonización por *Clostridium sordellii*.

Por tanto, en algunos casos de síndrome del choque séptico, la infección no es aparente y la colonización de la superficie de la mu-

cosa es la presunta fuente. Al menos de 10 a 20% de las embarazadas tienen colonización vaginal con *S. aureus*, y *Clostridium perfringens* y *sordellii* se cultivan en 3 a 10% de parturientas asintomáticas (Chong, 2016). Por tanto, no es sorprendente que la enfermedad se desarrolle en mujeres después del parto cuando el crecimiento de bacterias vaginales es exuberante (Chen, 2006; Guerinot, 1982).

El diagnóstico tardío y el tratamiento pueden estar asociados con la mortalidad materna (Schummer, 2002). Crum y colaboradores (2002) describieron una muerte neonatal después del síndrome del choque séptico prenatal. La terapia principal es de apoyo, mientras que permite la reversión de la lesión endotelial capilar. La terapia antimicrobiana que incluye estafilococo y cobertura estreptocócica se administra. Con evidencia de infección pélvica, la terapia antimicrobiana también debe incluir agentes utilizados para infecciones polimicrobianas. Las pacientes con estas infecciones pueden requerir un desbridamiento extenso de la herida y posiblemente una histerectomía. Debido a que la toxina es tan potente, la tasa de mortalidad es correspondientemente alta (Hotchkiss, 2003).

INFECCIONES DE LAS MAMAS

La infección parenquimatosa de las glándulas mamarias es una complicación rara antes del parto, pero se estima que se desarrolla en hasta un tercio de las mujeres que amamantan (Barbosa-Cesnik, 2003). Excluyendo la congestión mamaria, en la experiencia de los autores, así como la de Lee y colaboradores (2010), la incidencia de mastitis es mucho menor y quizá se aproxima a 3%. Ninguna evidencia apoya alguna de las varias medidas profilácticas para prevenir la infección de los senos (Crepinsek, 2012). Los factores de riesgo incluyen dificultades en la lactancia, los pezones agrietados y el tratamiento con antibióticos por vía oral (Branch Elliman, 2012; Mediano, 2014). Los síntomas de la mastitis supurativa rara vez aparecen antes del final de la primera semana posparto y, por regla general, no hasta la tercera o cuarta semana. La infección es casi invariablemente unilateral, y la congestión marcada suele preceder a la inflamación. Los síntomas incluyen escalofríos, que pronto son seguidos por fiebre y taquicardia. El dolor es intenso y el o los senos se ponen duros y rojos (figura 37-8). Alrededor de 10% de las pacientes con mastitis desarrolla un absceso. La detección de la fluctuación puede ser difícil, y la ecografía suele ser diagnóstica.

■ Etiología

El *Staphylococcus aureus*, en especial el MRSA, es el organismo más comúnmente aislado en las infecciones mamarias. Matheson y colaboradores (1988) lo encontraron en 40% de las pacientes con mastitis. Otros organismos, por lo regular aislados, son los estafilococos coagulasa negativos y los *Streptococcus viridans*. La fuente inmediata de organismos que causan mastitis es casi siempre la nariz y la garganta del bebé. Las bacterias ingresan en el seno a través del pezón con fisuras o pequeñas abrasiones. El organismo infeccioso generalmente se puede cultivar a partir de la leche. Se ha informado el síndrome del choque séptico por mastitis causada por *S. aureus* (Demey, 1989; Fujiwara, 2001).

A veces, la mastitis supurativa alcanza niveles epidémicos entre las madres que lactan. Estos brotes coinciden con mayor frecuencia con la aparición de una nueva cepa de estafilococos resistentes a los antibióticos. Un ejemplo contemporáneo es el CA-MRSA, que se ha convertido con rapidez en la especie estafilocócica más comúnmente aislada en algunas áreas (Berens, 2010; Klevens, 2007). En el Parkland Hospital del 2000 al 2004, Laibl y colaboradores (2005) informaron que una cuarta parte de los ais-



FIGURA 37-8 Mastitis puerperal con absceso mamario. **A.** La fotografía muestra una superficie erizada, eritematosa y superpuesta en el área de la infección del seno derecho. **B.** Imagen ecográfica de este absceso de 5 cm. (Usado con permiso de la Dra. Emily Adhikari.)

lamientos de CA-MRSA eran de embarazadas o mujeres en el posparto con mastitis puerperal. El MRSA adquirido en el hospital puede causar mastitis cuando el recién nacido se coloniza después del contacto con el personal de enfermería que está colonizado (Centers for Disease Control and Prevention, 2006). Stafford y colaboradores (2008) encontraron una mayor incidencia de abscesos recurrentes en las personas con mastitis asociada a CA-MRSA.

■ Manejo

Siempre que se inicie la terapia adecuada para la mastitis antes de que comience la supuración, la infección por lo general se resuelve dentro de las 48 horas. Como se comentó, la formación de abscesos es más común con la infección por *S. aureus* (Matheson, 1988). La mayoría recomienda que la leche se extraiga del seno afectado en un algodón y se cultive antes de comenzar la terapia. La identificación bacteriana y las sensibilidades antimicrobianas proporcionan información obligatoria para un programa exitoso de vigilancia de infecciones nosocomiales (Lee, 2010).

El tratamiento más efectivo no se ha informado (Jahanfar, 2013), por tanto, la elección antimicrobiana inicial está influenciada por la experiencia actual con infecciones estafilocócicas en una institución determinada. La dicloxacilina, 500 mg por vía oral cuatro veces al día, puede iniciarse empíricamente. La eritromicina se administra a pacientes que son sensibles a la penicilina. Si la infección es causada por estafilococos productores de penicilinasas resistentes o si se sospecha la presencia de organismos resistentes mientras se esperan los resultados del cultivo, se administra la vancomicina, la clindamicina o el trimetoprim-sulfametoxazol (Sheffield, 2013). Aunque la respuesta clínica puede ser rápida, el tratamiento se recomienda durante 10 a 14 días.

Marshall y colaboradores (1975) demostraron la importancia de la lactancia materna continua. Ellos informaron que, de las 65 mujeres con mastitis, las únicas tres que desarrollaron abscesos estaban entre las 15 mujeres que dejaron de amamantar. La expresión vigorosa de la leche puede ser un tratamiento suficiente solo (Thomsen, 1984). A veces el infante no amamanta en el seno inflamado. Probablemente esto no esté relacionado con ningún cambio en el sabor de la leche, pero es secundario a la congestión y al edema, lo que puede hacer que la areola sea más difícil de agarrar. El bombeo puede aliviar esto. Al amamantar bilateralmente, es mejor comenzar a mamar en el seno no afectado. Esto permite que comience la bajada antes de pasar al pecho blando.

En los países de escasos recursos, la lactancia materna en mujeres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no está contraindicada. En el contexto de mastitis o absceso mamario, se recomienda suspender la alimentación del seno infectado. Esto se debe a que los niveles de RNA del VIH aumentan en la leche materna afectada. Estos niveles vuelven a la línea de base después de que los síntomas se resuelven (Semrau, 2013).

■ Absceso de seno

En un estudio poblacional de casi 1.5 millones de mujeres suecas, la incidencia de absceso de seno fue de 0.1% (Kvist, 2005). Se debe sospechar un absceso cuando la defervescencia no se produce dentro de las 48 a 72 horas posteriores al tratamiento de la mastitis o cuando una masa es palpable. Una vez más, la imagen ecográfica es valiosa. Los abscesos mamarios pueden ser grandes, y en un informe de caso, se liberaron 2 litros de pus (Martic, 2012). La terapia tradicional es el drenaje quirúrgico, que por lo regular requiere anestesia general. Lo ideal es colocar la incisión a lo largo de las líneas de la piel de Langer para obtener un resultado cosmético (Stehman, 1990). En los primeros casos, una sola incisión sobre la porción más dependiente de la fluctuación suele ser suficiente. Los abscesos múltiples, sin embargo, requieren varias fisuras y alteración de las lobulaciones. La cavidad resultante está empacada con una gasa, que debe ser reemplazada al final de las 24 horas por un paquete más pequeño.

Una técnica utilizada más recientemente, menos invasiva, es la aspiración con aguja guiada por ecografía con analgesia local. Esto tiene una tasa de éxito de 80 a 90% (Geiss, 2014; Schwarz, 2001). En un ensayo aleatorizado, Naeem y sus colaboradores (2012) compararon el drenaje quirúrgico y la aspiración. Encontraron que la aspiración resultó una curación más rápida a las 8 semanas, 77 versus 93%, respectivamente.

REFERENCIAS

- Acosta CD, Bhattacharya S, Tuffnell D, et al. Maternal sepsis: a Scottish population-based case-control study. *BJOG* 2012;119(4):474.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention and management of obstetric lacerations at vaginal delivery. *Practice Bulletin* núm. 165, July 2016a.

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. *Practice Bulletin* núm. 120, June 2011, Reaffirmed 2016b.
- Anderson BL. Puerperal group A streptococcal infection: beyond Semmelweis. *Obstet Gynecol* 2014;123(4):874.
- Anderson DJ, Sexton DJ, Kanafani ZA, et al. Severe surgical site infection in community hospitals: epidemiology, key procedures, and the changing prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(9):1047.
- Andrews WW, Hauth JC, Cliver SP, et al. Randomized clinical trial of extended spectrum antibiotic prophylaxis with coverage for *Ureaplasma urealyticum* to reduce post-cesarean delivery endometritis. *Obstet Gynecol* 2003;101:1183.
- Andrews WW, Shah SR, Goldenberg RL, et al. Association of post-cesarean delivery endometritis with colonization of the chorioamnion by *Ureaplasma urealyticum*. *Obstet Gynecol* 1995;85:509.
- Anteby EY, Yagel S, Hanoch J, et al. Puerperal and intrapartum group A streptococcal infection. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7:276.
- Atkinson MW, Owen J, Wren A, et al. The effect of manual removal of the placenta on post-cesarean endometritis. *Obstet Gynecol* 1996;87:99.
- Aviki EM, Batalan RP, del Carmen MG, et al. Vacuum-assisted closure for episiotomy dehiscence. *Obstet Gynecol* 2015;126(3):530.
- Baaqeel H, Baaqeel R. Timing of administration of prophylactic antibiotics for caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013;120(6):661.
- Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Closure versus non-closure of the peritoneum at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD000163.
- Barbosa-Cesnik C, Schwartz K, et al. Lactation mastitis. *JAMA* 2003;289:1609.
- Berens P, Swamis L, Peterson B, et al. Incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in postpartum breast abscesses. *Breastfeed Med* 2010;5(3):113.
- Beres SB, Sylva GL, Sturdevant DE, et al. Genome-wide molecular dissection of serotype M3 group A *Streptococcus* strains causing two epidemics of invasive infections. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:11833.
- Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, et al. Preventability of pregnancy-related deaths: results of a state-wide review. *Obstet Gynecol* 2005;106:1228.
- Branch-Elliman W, Golen TH, Gold HS, et al. Risk factors for *Staphylococcus aureus* postpartum breast abscess. *Clin Infect Dis* 2012;54(1):71.
- Brown CE, Dunn DH, Harrell R, et al. Computed tomography for evaluation of puerperal infection. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:2.
- Brown CE, Lowe TW, Cunningham FG, et al. Puerperal pelvic thrombophlebitis: impact on diagnosis and treatment using x-ray computed tomography and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 1986;68:789.
- Brown CE, Stettler RW, Twickler D, et al. Puerperal septic pelvic thrombophlebitis: incidence and response to heparin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:143.
- Brown KR, Williams SF, Apuzzio JJ, et al. Ertapenem compared to combination drug therapy for the treatment of postpartum endometritis after cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(6):743.
- Bruhin A, Ferreira F, Chariker M, et al. Systematic review and evidence based recommendations for the use of negative pressure wound therapy in the open abdomen. *Int J Surg* 2014;12(10):1105.
- Brumfield CG, Hauth JC, Andrews WW, et al. Puerperal infection after cesarean delivery: evaluation of a standardized protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1147.
- Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, et al. Antibiotic prophylaxis for third- and fourth-degree perineal tear during vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD005125.
- Burrows LJ, Meyn LA, Weber AM, et al. Maternal morbidity associated with vaginal versus cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2004;103:907.
- Cape A, Tuomala RE, Taylor C, et al. Peripartum bacteremia in the era of group B streptococcus prophylaxis. *Obstet Gynecol* 2013;121(4):812.
- Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2000;342:534.
- Castagnola DE, Hoffman MK, Carlson J, et al. Necrotizing cervical and uterine infection in the postpartum period caused by Group A *Streptococcus*. *Obstet Gynecol* 2008;111:533.
- Centers for Disease Control and Prevention. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection among healthy newborns—Chicago and Los Angeles County, 2004. *MMWR* 2006;55(12):329.
- Chaim W, Bashiri A, Bar-David J, et al. Prevalence and clinical significance of postpartum endometritis and wound infection. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000;8:77.
- Chaim W, Horowitz S, David JB, et al. *Ureaplasma urealyticum* in the development of postpartum endometritis. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2003;15:145.
- Chelmow D, Rodriguez EJ, Sabatini MM, et al. Suture closure of subcutaneous fat and wound disruption after cesarean delivery: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103:974.
- Chelmow D, Ruehli MS, Huang E, et al. Prophylactic use of antibiotics for nonlaboring patients undergoing cesarean delivery with intact membranes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:656.
- Chen KT, Huard RC, Della-Latta P, et al. Prevalence of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2006;108:482.
- Chong E, Winikoff B, Charles D, et al. Vaginal and rectal *Clostridium sordellii* and *Clostridium perfringens* presence among women in the United States. *Obstet Gynecol* 2016;127:360.
- Chongsomchai C, Lumbiganon P, Laopaiboon M, et al. Prophylactic antibiotics for manual removal of retained placenta in vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD004904.
- Combs CA, Gravett M, Garite T, et al. Intramniotic inflammation may be more important than the presence of microbes as a determinant of perinatal outcome in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1):S44.
- Creanga AA, Syverson C, Seed K, et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011–2013. *Obstet Gynecol* 2017;130:2:366.
- Crepinsek MA, Crowe L, Michener K, et al. Interventions for preventing mastitis after childbirth. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD007239.
- Crum NF, Chun HM, Gaylord TG, et al. Group A streptococcal toxic shock syndrome developing in the third trimester of pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002;10:209.
- Cunningham FG, Hauth JC, Strong JD, et al. Infectious morbidity following cesarean: comparison of two treatment regimens. *Obstet Gynecol* 1978;52:656.
- Declercq E, Barger M, Cabral HJ, et al. Maternal outcomes associated with planned primary cesarean births compared with planned vaginal births. *Obstet Gynecol* 2007;109:669.
- Demey HE, Hautekeete MI, Buytaert P, et al. Mastitis and toxic shock syndrome. A case report. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:87.
- Deneux-Tharaux C, Carmona E, Bouvier-Colle MH, et al. Postpartum maternal mortality and cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006;108:541.
- DePalma RT, Cunningham FG, Leveno KJ, et al. Continuing investigation of women at high risk for infection following cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1982;60:53.
- Dinsmoor MJ, Gilbert S, Landon MB, et al. Perioperative antibiotic prophylaxis for nonlaboring cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2009;114(4):752.
- DiZerega G, Yonekura L, Roy S, et al. A comparison of clindamycin-gentamicin and penicillin gentamicin in the treatment of post-cesarean section endomyometritis. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134:238.
- Dotters-Katz SK, Smid MC, Grace MR, et al. Risk factors for postpartum septic pelvic thrombophlebitis: a multicenter cohort. *Am J Perinatol* 2017;34(11):1148.
- Dunniho DR, Gallaspy JW, Wise RB, et al. Postpartum ovarian vein thrombophlebitis: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1991;46:415.
- Echebiri NC, McDoom MM, Aalto MM, et al. Prophylactic use of negative pressure wound therapy after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2015;125(2):299.
- Filker RS, Monif GR. Postpartum septicemia due to group G streptococci. *Obstet Gynecol* 1979;53:28S.
- French LM, Smaill FM. Antibiotic regimens for endometritis after delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD001067.
- Fujiwara Y, Endo S. A case of toxic shock syndrome secondary to mastitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Kansenshogaku Zasshi* 2001;75:898.
- Gallup DG, Freedman MA, Meguiar RV, et al. Necrotizing fasciitis in gynecologic and obstetric patients: a surgical emergency. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(2):305.
- Garcia J, Aboujaoude R, Apuzzio J, et al. Septic pelvic thrombophlebitis: diagnosis and management. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006;2006(15614):1.
- Geiss CS, Golshan M, Flaherty K, et al. Clinical experience with aspiration of breast abscesses based on size and etiology at an academic medical center. *J Clin Ultrasound* 2014;42(9):513.
- Gilstrap LC III, Cunningham FU. The bacterial pathogenesis of infection following cesarean section. *Obstet Gynecol* 1979;53:545.
- Goepfert AR, Guinn DA, Andrews WW, et al. Necrotizing fasciitis after cesarean section. *Obstet Gynecol* 1997;89:409.

- Goh T, Goh LG, Ang CH, *et al.* Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *Br J Surg* 2014;101(1):e119.
- Goldaber KG, Wendel PJ, McIntire DD, *et al.* Postpartum perineal morbidity after fourth degree perineal repair. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:489.
- Grobman WA, Bailit JL, Rice MM, *et al.* Racial and ethnic disparities in maternal morbidity and obstetric care. *Obstet Gynecol* 2015;125(6):1460.
- Guerinot GT, Gitomer SD, Sanko SR, *et al.* Postpartum patient with toxic shock syndrome. *Obstet Gynecol* 1982;59:43S.
- Haas DM, Morgan S, Contreras K, *et al.* Vaginal preparation with antiseptic solution before cesarean section for preventing postoperative infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD007892.
- Hankins GD, Hauth JC, Gilstrap LC, *et al.* Early repair of episiotomy dehiscence. *Obstet Gynecol* 1990;75:48.
- Hartmann KE, Barrett KE, Reid VC, *et al.* Clinical usefulness of white blood cell count after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:295.
- Hauth JC, Gilstrap LC III, Ward SC, *et al.* Early repair of an external sphincter ani muscle and rectal mucosal dehiscence. *Obstet Gynecol* 1986;67:806.
- Hauth JC, Owen J, Davis RO, *et al.* Transverse uterine incision closure: one versus two layers. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1108.
- Heying R, van de Gevel J, Que YA, *et al.* Fibronectin-binding proteins and clumping factor A in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis: FnBPA is sufficient to activate human endothelial cells. *Thromb Haemost* 2007;97:617.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:2.
- Ismail MA, Chandler AE, Beem ME, *et al.* Chlamydial colonization of the cervix in pregnant adolescents. *J Reprod Med* 1985;30:549.
- Jacobs-Jokhan D, Hofmeyr G. Extra-abdominal versus intra-abdominal repair of the uterine incision at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD000085.
- Jacobsson B, Pernevi P, Chidekel L, *et al.* Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:1006.
- Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL, *et al.* Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD005458.
- Jaiyeoba O. Postoperative infections in obstetrics and gynecology. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(4):904.
- Kankuri E, Kurki T, Carlson P, *et al.* Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:730.
- Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, *et al.* Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001;345:487.
- Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, *et al.* Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007;298:1763.
- Klima DA, Snyder TE. Postpartum ovarian vein thrombosis. *Obstet Gynecol* 2008;111:431.
- Koroukian SM. Relative risk of postpartum complications in the Ohio Medicaid population: vaginal versus cesarean delivery. *Med Care Res Rev* 2004;61:203.
- Kvist LJ, Rydhstroem H. Factors related to breast abscess after delivery: a population-based study. *BJOG* 2005;112:1070.
- Laibl VR, Sheffield JS, Roberts S, *et al.* Clinical presentation of community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:461.
- Lee IW, Kang L, Hsu HP, *et al.* Puerperal mastitis requiring hospitalization during a nine-year period. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(4):332.
- Leth RA, Uldbjerg N, Norgaard M, *et al.* Obesity, diabetes, and the risk of infections diagnosed in hospital and post-discharge infections after cesarean section: a prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(5):501.
- Lewis LS, Convery PA, Bolac CS, *et al.* Cost of care using prophylactic negative pressure wound vacuum on closed laparotomy incisions. *Gynecologic Oncology* 2014;132(3):684.
- Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyanjanjarassri K, *et al.* Antibiotic prophylaxis for operative vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD004455.
- Liabsuetrakul T, Peeyanjanjarassri K. Mechanical dilatation of the cervix at nonlabour caesarean section for reducing postoperative morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD008019.
- Livingston JC, Llata E, Rinehart E, *et al.* Gentamicin and clindamycin therapy in postpartum endometritis: the efficacy of daily dosing versus dosing every 8 hours. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:149.
- Lewicky-Gaupp C, Leader-Cramer A, Johnson LL, *et al.* Wound complications after obstetric anal sphincter injuries. *Obstet Gynecol* 2015;125(5):1088.
- Maberry MC, Gilstrap LC III, Bawdon RE, *et al.* Anaerobic coverage for intraamniotic infection: maternal and perinatal impact. *Am J Perinatol* 1991;8:338.
- Mackeen AD, Berghella V, Larsen ML, *et al.* Techniques and materials for skin closure in caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD003577.
- Mackeen AD, Packard RE, Ota E, *et al.* Antibiotic regimens for postpartum endometritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD001067.
- Macones GA, Cleary KL, Parry S, *et al.* The timing of antibiotics at cesarean: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2012;29(4):273.
- Maharaj D. Puerperal pyrexia: a review. Part II: *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:400.
- Marchocki Z, O'Donoghue M, Collins K, *et al.* Clinical significance of elevated high-sensitivity C-reactive protein in amniotic fluid obtained at emergency caesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1):S314.
- Marshall BR, Hepper JK, Zirbel CC, *et al.* Sporadic puerperal mastitis—an infection that need not interrupt lactation. *JAMA* 1975;344:1377.
- Martic K, Vasilj O. Extremely large breast abscess in a breastfeeding mother. *J Hum Lact* 2012;28(4):460.
- Matheson I, Aursnes I, Horgen M, *et al.* Bacteriological findings and clinical symptoms in relation to clinical outcome in puerperal mastitis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67:723.
- McNeely SG Jr, Hendrix SL, Bennett SM, *et al.* Synthetic graft placement in the treatment of fascial dehiscence with necrosis and infection. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1430.
- Meaney-Delman D, Bartlett LA, Gravett MG, *et al.* Oral and intramuscular treatment options for early postpartum endometritis in low-resource settings: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2015;125(4):789.
- Mediano P, Fernandez L, Rodriguez JM, *et al.* Case-control study of risk factors for infectious mastitis in Spanish breastfeeding women. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:195.
- Mouës CM, Healed F, Hovius SE, *et al.* A review of topical negative pressure therapy in wound healing: sufficient evidence? *Am J Surg* 2011;201(4):544.
- Naem M, Rahimnajjad MK, Rahimnajjad NA, *et al.* Comparison of incision and drainage against needle aspiration for the treatment of breast abscess. *Am Surg* 2012;78(11):1224.
- Nathan L, Leveno KJ. Group A streptococcal puerperal sepsis: historical review and 1990s resurgence. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1994;1:252.
- O'Higgins AC, Egan AF, Murphy OC, *et al.* A clinical review of maternal bacteremia. *Int Gynaecol Obstet* 2014;124(3):226.
- Okumura K, Schroff R, Campbell R, *et al.* Group A streptococcal puerperal sepsis with retroperitoneal involvement developing in a late postpartum woman: case report. *Am Surg* 2004;70:730.
- Owen J, Andrews WW. Wound complications after cesarean section. *Clin Obstet Gynecol* 1994;27:842.
- Owen J, Hauth JC. Episiotomy infection and dehiscence. In Gilstrap LC III, Faro S (eds.). *Infections in Pregnancy*. New York: Liss; 1990. p. 61.
- Patel M, Kumar RA, Stamm AM, *et al.* USA300 genotype community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of surgical site infection. *J Clin Microbiol* 2007;45(10):3431.
- Que YA, Haefliger JA, Piroth L, *et al.* Fibrinogen and fibronectin binding cooperative for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. *J Exp Med* 2005;201:1627.
- Quyn AJ, Johnston C, Hall D, *et al.* The open abdomen and temporary abdominal closure systems—historical evolution and systematic review. *Colorectal Dis* 2012;14(8):e429.
- Ramin SM, Gilstrap LC. Episiotomy and early repair of dehiscence. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:816.
- Ramin SM, Ramus R, Little B, *et al.* Early repair of episiotomy dehiscence associated with infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1104.
- Reid VC, Hartmann KE, McMahon M, *et al.* Vaginal preparation with povidone iodine and postcesarean infectious morbidity: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;97:147.
- Rimawi BH, Soper DE, Eschenbach DA: Group A streptococcal infections in obstetrics and gynecology. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(4):864.
- Robbie LA, Dummer S, Booth NA, *et al.* Plasminogen activator inhibitor 2 and urokinase-type plasminogen activator in plasma and leucocytes in patients with severe sepsis. *Br J Haematol* 2000;109:342.
- Rose CH, Blessitt KL, Araghizadeh F, *et al.* Episiotomy dehiscence that required intestinal diversion. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1759.
- Rotas M, McCalla S, Liu C, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia arising from an infected episiotomy site. *Obstet Gynecol* 2007;109:533.

- Rouse DJ. Prophylactic negative pressure wound therapy. *Obstet Gynecol* 2015;125:297.
- Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, et al. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration–relationship to outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:211.
- Schorge JO, Granter SR, Lerner LH, et al. Postpartum and vulvar necrotizing fasciitis: early clinical diagnosis and histopathologic correlation. *J Reprod Med* 1998;43:586.
- Schummer W, Schummer C. Two cases of delayed diagnosis of postpartal streptococcal toxic shock syndrome. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002;10:217.
- Schwarz RJ, Shrestha R. Needle aspiration of breast abscesses. *Am J Surg* 2001;182:117.
- Semrau K, Kuhn L, Brooks DR, et al. Dynamics of breast milk HIV-1 RNA with unilateral mastitis or abscess. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62(3):348.
- Semsarzadeh NN, Tadisina KK, Maddox J, et al. Closed incision negative pressure therapy is associated with decreased surgical-site infections: a metaanalysis. *Plast Reconstr Surg* 2015;136(3):592.
- Shahabi S, Klein JP, Rinaudo PF, et al. Primary psoas abscess complicating a normal vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2002;99:906.
- Sheffield JS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in obstetrics. *Am J Perinatol* 2013;30(2):125.
- Sherman D, Lurie S, Betzer M, et al. Uterine flora at cesarean and its relationship to postpartum endometritis. *Obstet Gynecol* 1999;94:787.
- Siriwachirachai T, Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, et al. Antibiotics for meconium-stained amniotic fluid in labour for preventing maternal and neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD007772.
- Small FM, Grivell RM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD007482.
- Stafford I, Hernandez J, Laibl V, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients with puerperal mastitis requiring hospitalization. *Obstet Gynecol* 2008;112(3):533.
- Stehman FB. Infections and inflammations of the breast. In Hindle WH (ed.). *Breast Disease for Gynecologists*. Norwalk: Appleton & Lange; 1990. p. 151.
- Stock L, Basham E, Gossett DR, et al. Factors associated with wound complications in women with obstetric and sphincter injuries (OASIS). *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(4):327.e1.
- Subramaniam A, Jauk VC, Figueroa D, et al. Risk factors for wound disruption following cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(12):1237.
- Sun J, Ding M, Liu J, et al. Prophylactic administration of cefazolin prior to skin incision versus antibiotics at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Obstet Invest* 2013;75(3):175.
- Sutton AL, Acosta EP, Larson KB, et al. Perinatal pharmacokinetics of azithromycin for cesarean prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(6):812.e1.
- Swank ML, Wing DA, Nicolau DP, et al. Increased 3-gram cefazolin dosing for cesarean delivery prophylaxis in obese women. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(3):415.e1.
- Swanson A, Lau KK, Kornman T, et al. Primary psoas muscle abscess in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48(6):607.
- Swartz MN. Cellulitis. *N Engl J Med* 2004;350:904.
- Swift SH, Zimmerman MB, Hardy-Fairbanks AJ, et al. Effect of single-use negative pressure wound therapy on postcesarean infections and wound complications for high-risk patients. *J Reprod Med* 2015;60(5-6):211.
- Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al. Adjunctive azithromycin prophylaxis for cesarean delivery. *N Engl J Med* 2016;375(13):1231.
- Thomsen AC, Espersen T, Maigaard S, et al. Course and treatment of milk stasis, noninfectious inflammation of the breast, and infectious mastitis in nursing women. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:492.
- Treszezamsky AD, Feldman D, Sarabanchong VO, et al. Concurrent postpartum uterine and abdominal wall dehiscence and *Streptococcus anginosus* infection. *Obstet Gynecol* 2011;118(2):449.
- Tsai PS, Hsu CS, Fan YC, et al. General anaesthesia is associated with increased risk of surgical site infection after cesarean delivery compared with neuraxial anaesthesia: a population-based study. *Br J Anaesth* 2011;107(5):757.
- Tulandi T, Al-Jaroudi D. Nonclosure of peritoneum: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:609.
- Tuuli MG, Liu J, Stout MJ, et al. A randomized trial comparing skin antiseptic agents at cesarean delivery. *N Engl J Med* 2016;374(7):647-55.
- Tuuli MG, Rampersad RM, Carbone JF, et al. Staples compared with subcuticular suture for skin closure after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;117(3):682.
- Twickler DM, Setiawan AT, Harrell RS, et al. CT appearance of the pelvis after cesarean section. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156:523.
- Udagawa H, Oshio Y, Shimizu Y, et al. Serious group A streptococcal infection around delivery. *Obstet Gynecol* 1999;94:153.
- Uygur D, Yesildaglar N, Kis S, et al. Early repair of episiotomy dehiscence. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:244.
- Ward E, Duff P. A comparison of 3 antibiotic regimens for prevention of postcesarean endometritis: an historical cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(6):751.e1.
- Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for post-cesarean endometritis. *Obstet Gynecol* 1990;75:52.
- Wechter ME, Pearlman MD, Hartmann KE, et al. Reclosure of the disrupted laparotomy wound. A systematic review. *Obstet Gynecol* 2005;106:376.
- Wetchler SJ, Dunn LJ. Ovarian abscess. Report of a case and a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1985;40:476.
- Witlin AG, Sibai BM. Postpartum ovarian vein thrombosis after vaginal delivery: a report of 11 cases. *Obstet Gynecol* 1995;85:775.
- Worley KC. Postoperative complications. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
- Yildirim G, Gungorduk K, Asicioglu O, et al. Does vaginal preparation with povidone-iodine prior to cesarean delivery reduce the risk of endometritis? A randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(11):2316.

CAPÍTULO 38

Anticoncepción

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS	681
IMPLANTES DE PROGESTINA	685
ANTICONCEPTIVOS DE PROGESTINA SOLA	689
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES	689
MÉTODOS DE BARRERA	693
MÉTODOS BASADOS EN EL CONOCIMIENTO DE LOS DÍAS FÉRTILES	695
ESPERMICIDAS	695
ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA	696
ANTICONCEPCIÓN PUERPERAL	697

A partir de la evidencia disponible, parece que se ha demostrado de forma satisfactoria que en las mujeres que copulan a intervalos frecuentes, la trompa debe considerarse como una especie de receptáculo de semen, en el que los espermatozoides están siempre presentes y esperando el óvulo, y que la fertilización generalmente ocurre en las trompas y sólo raramente en el útero.

—J. Whitridge Williams (1903)

Casi la mitad de todos los embarazos cada año en Estados Unidos no son intencionados (Finer, 2016). Estos pueden deberse al fracaso del método anticonceptivo o derivarse de la falta de uso de éste. En el periodo 2011-2013, 7% de las mujeres fértiles sexualmente activas en Estados Unidos que no persiguen el embarazo no utilizó ningún método de control de la natalidad (Daniels, 2015).

Para aquellos que buscan anticoncepción, los métodos anticonceptivos efectivos están disponibles y se seleccionan de manera variable (cuadro 38-1). Con estos métodos, las tasas de fracaso estimadas con el uso perfecto *versus* regular durante el primer año difieren ampliamente. Para reflejar estas tasas de fracaso, la Organización Mundial de la Salud (WHO, *World Health Organization*) ha agrupado los métodos en niveles de eficacia (consúltese cuadro

CUADRO 38-1 Tasas de fracaso del método anticonceptivo durante el primer año de uso en mujeres en Estados Unidos

Método ^a	Uso perfecto	Uso habitual
Nivel superior: máxima efectividad		
Dispositivos intrauterinos:		
Sistema de levonorgestrel	0.2	0.2
T 380A cobre	0.6	0.8
Implantes de levonorgestrel	0.05	0.05
Esterilización femenina	0.5	0.5
Esterilización masculina	0.1	0.15
Segundo nivel: muy efectivo		
Píldora combinada	0.3	9
Anillo vaginal	0.3	9
Parche	0.3	9
DMPA	0.2	6
Píldora de progestina sola	0.3	9
Tercer nivel: efectivo		
Condón		
Masculino	2	18
Femenino	5	21
Diafragma con espermicidas	6	12
Conocimiento de días fértiles		24
Días estándar	5	
Dos días	4	
Ovulación	3	
Signos térmicos	0.4	
Cuarto nivel: menos efectivo		
Espermicidas	18	28
Esponja		
Mujeres que han tenido hijos	20	24
Mujeres nulíparas	9	12
Ninguna categoría de la WHO		
Coito interrumpido	4	22
Sin anticoncepción	85	85

^a Métodos organizados según niveles de eficacia.

DMPA (*depot medroxyprogesterone acetate*): acetato de medroxiprogesterona de depósito.

WHO (*World Health Organization*): Organización Mundial de la Salud. Datos de Trussell, 2011a.

38-1). Los implantes y dispositivos intrauterinos son los métodos con mayor eficacia. Reducen efectivamente las tasas de embarazo no intencionado y se consideran métodos anticonceptivos reversibles de acción prolongada (LARC, *long-acting reversible contraception*). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) reconoce estos niveles, recomienda asesoramiento en *todas* las opciones y alienta la LARC altamente eficaz para las candidatas apropiadas.

Ningún método anticonceptivo carece por completo de efectos secundarios, pero la anticoncepción generalmente presenta menos riesgo que el embarazo. Sin embargo, algunas patologías o medicamentos pueden aumentar los riesgos de ciertos anticonceptivos. La Organización Mundial de la Salud (2015) ha proporcionado y actualizado directrices basadas en evidencia, denominadas *Criterios de Elegibilidad Médica*, para el uso de todos los métodos anticonceptivos reversibles altamente efectivos por parte de mujeres con diversas afecciones de salud. Cada país, individualmente ha modificado estas directrices de acuerdo con sus propias características raciales. Los *Criterios de Elegibilidad Médica de Estados Unidos* (MEC de Estados Unidos, *United States Medical Eligibility Criteria*), se actualizaron en 2016 por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (Curtis, 2016b). Estos documentos se encuentran disponibles en: http://www.cdc.gov/reproductive-health/UnintendedPregnancy/Contraception_Guidance.htm

En los MEC de Estados Unidos, los métodos anticonceptivos reversibles se organizan en seis grupos por su similitud: anticonceptivos hormonales combinados (CHC, *combination hormonal contraceptives*), píldoras de progestina sola (POP, *progestin-only pills*), acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA, *depot medroxyprogesterone acetate*), implantes, sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS, *levonorgestrel-releasing intrauterine system*) y dispositivos intrauterinos de cobre (Cu-IUD, *copper intrauterine devices*). Para una entidad nosológica determinada, cada método se clasifica del 1 al 4 (cuadro 38-2). El puntaje describe el perfil de seguridad para una mujer que cuenta con las características propias de dicha patología: 1) sin restricción de uso del método, 2) las ventajas del método superan los riesgos, 3) los riesgos del método superan las ventajas y 4) el método presenta un alto riesgo inaceptable para la salud.

De forma alternativa, dependiendo del trastorno subyacente o el deseo del paciente, la esterilización masculina o femenina puede ser un método anticonceptivo permanente preferido o recomendado (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017b; Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017b). Estas opciones se discuten completamente en el capítulo 39.

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

A nivel mundial, 14% de las mujeres en edad reproductiva usan anticonceptivos intrauterinos, y en Estados Unidos, 10% de las mujeres que usan anticonceptivos es con este método (Buhling, 2014; Daniels, 2015). Los cinco dispositivos intrauterinos (IUD) actualmente aprobados para su uso en Estados Unidos son *químicamente activos* y se liberan continuamente en cobre o levonorgestrel. Todos estos tienen un marco de polietileno en forma de T, el cual se combina de bario para hacerlos radioopacos. Los dispositivos, *Mirena* y *Liletta* miden 32 × 32 mm y contienen un depósito de cilindro que libera 52 mg de levonorgestrel en el vástago de la T (figura 38-1). Dos hilos que cuelgan que son de color canela (*Mirena*) o azul (*Liletta*) están unidos al tallo distal para ayudar a la remoción del dispositivo. *Skyl*—conocido como *Jaydess* en algunos países—contiene 13.5 mg de levonorgestrel. Posee dimensiones más pequeñas 28 × 30 mm y se dimensionó para que se ajustara de forma más adecuada al útero de la nulípara (Gemzell-Danielsson, 2012). *Kyleena* tiene las mismas dimensiones, pero contiene 19.5 mg de la misma progestina. Los dos hilos que cuelgan de *Skyla* son de color

canela, y los de *Kyleena* son azules. *Skyla* y *Kyleena* pueden diferenciarse de *Mirena* y *Liletta* de forma visual y ecográfica por un anillo de plata cerca de la unión de su tallo y los brazos. Actualmente, *Mirena* y *Kyleena* están aprobados por 5 años de uso luego de la inserción, mientras que *Skyla* y *Liletta* están aprobados por 3 años.

El quinto dispositivo, el IUD T380A llamado *ParaGard*, se enrolla con cobre, y dos hilos se extienden desde la base del vástago. En un principio eran azules, ahora las cuerdas son blancas. Actualmente está aprobado por 10 años de uso luego de la inserción (Teva Women's Health, 2014).

Además de estos cinco IUD comercializados en la actualidad, las mujeres pueden conservar las marcas descontinuadas. Un *asa de Lippes* posee dos formas "S" apiladas una sobre la otra. El *escudo de Dalkon* presenta una forma de cangrejo, mientras que un *Copper 7* refleja ese número. El *Progestasert* es el primer IUD liberador de progestina en forma de T. Por último, varios dispositivos de anillo eluyentes de metal son comunes en Asia.

Acción anticonceptiva

Todos estos IUD son efectivos. Las tasas de fracaso son inferiores a 1% y similares en general a las de la esterilización de la trompa (Thonneau, 2008; Trussell, 2011b). Sus mecanismos no se han definido con precisión, pero ahora se favorece la prevención de la fertilización.

Con el LNG-IUS, la liberación de progestina a largo plazo conduce a atrofia endometrial, lo cual dificulta la implantación normal (Silverberg, 1986). Además, las progestinas crean una mucosidad cervical viscosa escasa que obstruye la motilidad del espermatozoide (Apter, 2014; Moraes, 2016). Dentro del útero, se induce una respuesta inflamatoria endometrial intensa, especialmente por los dispositivos que contienen cobre. Los componentes celulares y humores de esta inflamación se expresan en el tejido endometrial y en el líquido que llena la cavidad uterina y las trompas de Falopio. Esto conduce a una disminución de la viabilidad de los espermatozoides y los óvulos (Ortiz, 2007). También, en el caso improbable de que ocurra la fertilización, las mismas acciones inflamatorias se dirigen contra el blastocisto. Asimismo con el Cu-IUD específicamente, los niveles de cobre se elevan en el moco cervical de las usuarias y actúan para disminuir la movilidad y la viabilidad de los espermatozoides (Jecht, 1973). Los efectos anteriores se consideran primarios para la anticoncepción porque la inhibición de la ovulación es inconsistente con LNG-IUS e insuficiente con Cu-IUD de (Nilsson, 1984).

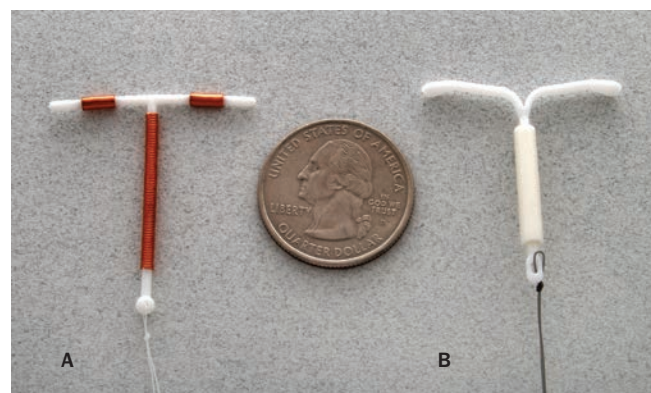


FIGURA 38-1 Dispositivos intrauterinos (IUD). **A.** IUD de cobre *ParaGard T 380A*. **B.** Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel *Mirena*. (Reproducido con permiso de Stuart GS. *Contraception and sterilization*. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.)

CUADRO 38-2 Contraindicaciones y precauciones con métodos anticonceptivos específicos

1 = sin restricciones del método **3 = los riesgos del método superan los beneficios**
2 = los beneficios del método superan los riesgos **4 = el método presenta un alto riesgo inaceptable para la salud**

En este cuadro, un espacio en blanco indica que el método es de categoría 1 o 2

Condición	CHC ^a	POP	DMPA	Implantes	LNG-IUS	Cu-IUD
Posparto <21 d/<30 d	4/3					
21-42 d	2/3 ^b					
Infección puerperal					4	4
Tabaquismo y edad ≥35 años	3/4 ^c					
Cáncer de mama activo	4	4	4	4	4	
Libre de cáncer de mama ≥5 años	3	3	3	3	3	
Riesgos cardiovasculares múltiples	3/4 ^d		3			
CHTN bien controlada o leve	3					
Presión sistólica ≥160 o presión diastólica ≥100	4		3			
Enfermedad vascular	4		3			
Valvulopatía cardíaca complicada	4					
Cardiomiopatía periparto	3/4 ^d					
VTE ^e grave o previo	3/4 ^d					
Trombofilia	4					
Cirugía con inmovilización prolongada	4					
MS con inmovilización	3					
DM >20 años o enfermedad vascular	3/4 ^d		3			
DM con enfermedad terminal	3/4 ^d		3			
Cirugía bariátrica malabsortiva	3 ^f	3				
Enfermedad inflamatoria intestinal	2/3 ^d					
Cirrosis (grave, descompensada)	4	3	3	3	3	
Tumores hepáticos ^g	4	3	3	3	3	
Colecistitis biliar sintomática	3					
Colestasis relacionada con CHC	3					
En riesgo de GC/CT					3	3
Cavidad uterina distorsionada					4	4
Vigilancia GTD					4	4
Fosamprenavir	3					
Fármacos antiepilépticos inductores de enzimas ^h	3	3				
Lamotrigina	3					
Rifampicina/rifabutina	3	3				
Inicio/Continuación (S/C) ⁱ						
Condición	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C
Actual o historial de ISHD	4	2/3	3	2/3	2/3	
Evento vascular cerebral	4	2/3	3	2/3		
Migraña con aura	4	2/3	2/3	2/3	2/3	
Sangrado vaginal inexplicable ^j			3	3	4/2	4/2
Cáncer de cuello uterino antes del tratamiento					4/2	4/2
Vigilancia GTD					4/2	4/2
PID actual o cervicitis					4/2	4/2
Artritis reumatoide			2/3 ^k			
Hepatitis viral aguda	4/2					
Tuberculosis pélvica					4/3	4/3
SLE y positivas o desconocidas APA	4	3	3	3	3	
SLE y trombocitopenia grave			3			3/2
Trasplante de órgano sólido complicado	4				3/2	3/2

^a Un grupo de anticonceptivo hormonal combinado (CHC) que incluye píldoras, anillo vaginal y parche.

^b Riesgos asociados que incrementan la categoría de puntuación que incluyen: edad ≥ 35 , transfusión en el momento del parto, BMI ≥ 30 , hemorragia posparto, parto por cesárea, tabaquismo, preeclampsia.

^c Fumar ≥ 15 cigarrillos/día aumenta la categoría de riesgo a 4 en este grupo de edad.

^d La puntuación de la categoría de riesgo se modifica por los factores de riesgo asociados y la gravedad de la enfermedad.

^e Se incluye la trombosis superficial.

^f Sólo agentes orales. Anillo y parche son categoría 1.

^g Adenoma hepático benigno o cáncer hepatocelular. Hiperplasia nodular focal compatible con el uso de hormona.

^h Estos incluyen la fenitoína, los barbitúricos, la carbamazepina, la oxcarbazepina, la primidona, y el topiramato.

ⁱ En esos métodos en las columnas Inicio/Continuación, el primer número MEC de Estados Unidos, se refiere a si un método puede ser iniciado en un paciente afectado. Para pacientes, quienes de manera inicial desarrollan la afección mientras se usa un método específico, el segundo número se refiere a los riesgos de continuar ese método.

^j Previo a la evaluación.

^k Aquellas con corticosteroides crónicos y en riesgo de fractura ósea.

Sida (*acquired immunodeficiency syndrome*): síndrome de inmunodeficiencia adquirida; APA (*antiphospholipid antibodies*): anticuerpos antifosfolípidos; ARV (*antiretroviral*): antirretroviral; BP (*blood pressure*): presión arterial; BMI (*body mass index*): índice de masa corporal; CHTN (*chronic hypertension*): hipertensión crónica; Cu-IUD (*copper intrauterine device*): dispositivo intrauterino de cobre; DM (*diabetes mellitus*): diabetes mellitus; DMPA (*depot medroxyprogesterone acetate*): acetato de medroxiprogesterona de depósito; GC/CT (*gonorrhea/chlamydial infection*): infección por gonorrea/clamidia; GTD (*gestational trophoblastic disease*): enfermedad trofoblástica gestacional; ISHD (*ischemic heart disease*): cardiopatía isquémica; LNG-IUS (*levonorgestrel-releasing intrauterine system*): sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; MS (*multiple sclerosis*): esclerosis múltiple; PI (*protease inhibitor*): inhibidor de proteasa; PID (*pelvic inflammatory disease*): enfermedad inflamatoria pélvica; POP (*progestin-only pills*): píldoras de progestina sola; SLE (*system lupus erythematosus*): lupus eritematoso sistémico; VTE (*venous thromboembolism*): tromboembolismo venoso. Compilado de Curtis, 2016b; Merck, 2015; Teva Women's Health, 2014.

■ Efectos adversos específicos del método

Embarazo ectópico

Las contraindicaciones para el uso del IUD son pocas y se muestran en el cuadro 38-2. En el pasado, se consideraba que los IUD aumentaban el riesgo de embarazo ectópico, pero esto ha sido aclarado desde entonces. Específicamente, los IUD proporcionan un método anticonceptivo eficaz y reducen a la mitad el número absoluto de embarazos ectópicos en comparación con la tasa de mujeres que no utilizan anticonceptivos (World Health Organization, 1985, 1987). Pero, los mecanismos de acción del IUD son más efectivos en la prevención de la implantación *intrauterina*. Por tanto, si un IUD falla, es probable que una mayor proporción de embarazos sean ectópicos (Backman, 2004; Furlong, 2002).

Dispositivo perdido

La expulsión de un IUD del útero es más común en el primer mes. Por tanto, las mujeres son examinadas aproximadamente 1 mes después de la inserción del IUD, por lo regular luego de la menstruación, para identificar los hilos que cuelgan del cuello uterino. Luego, la mujer es instruida para palpar los hilos cada mes después de la menstruación. De manera independiente del tipo de IUD, la tasa acumulativa de expulsión a los 3 años se aproxima a 10% (Madden, 2014; Simonatto, 2016). Esta tasa es mayor en aquellas ≤ 25 años (Jatlaoui, 2017).

Si no se puede visualizar el hilo de un IUD, el dispositivo puede haber sido expulsado, perforado el útero, o estar mal posicionado. De forma alternativa, el dispositivo pudo colocarse normalmente con sus hilos doblados dentro del canal endocervical o cavidad uterina. Para investigar, después de excluir el embarazo, se puede dar vueltas a un cepillo citológico dentro del canal endocervical para enredar los hilos y llevarlos suavemente a la vagina.

Si no tiene éxito, la cavidad uterina se explora suavemente con una pinza de piedra de Randall o con una varilla especializada con un gancho terminal para atar los hilos o el dispositivo.

No se debe asumir que un dispositivo ha sido expulsado a menos que se haya visto. Por tanto, si las guías no son visibles y el dispositivo no se siente mediante un suave sondeo de la cavidad uterina, se puede usar la ecografía transvaginal para determinar si el dispositivo se encuentra dentro del útero. Aunque la ecografía tradicional documentará de manera adecuada la posición del IUD en la mayoría de los casos, la ecografía tridimensional ofrece una mejor visualización, en especial con LNG-IUS (Moschos, 2011). Si la ecografía no es concluyente o si no se ve ningún dispositivo, entonces se toma una radiografía simple de la pelvis y el abdomen. Una exploración por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o, con menor frecuencia, una imagen de resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*) es una alternativa (Boortz, 2012). Es seguro realizar imágenes de MR a 1.5 y 3 tesla (T, *tesla*) con un IUD colocado (Ciet, 2015).

Perforación

Durante el sondeo uterino o la inserción del IUD, el útero puede estar perforado, lo cual se identifica por la herramienta que se desplaza más allá de la longitud uterina esperada según el examen bimanual inicial. Las tasas se aproximan a 1 por 1 000 inserciones y los riesgos incluyen la inserción puerperal, la lactancia, la inexperiencia del proveedor y los extremos de la flexión uterina (Harrison-Woolrych, 2003; Heinemann, 2015). Aunque los dispositivos pueden migrar de forma espontánea hacia y a través de la pared uterina, la mayoría de las perforaciones ocurren, o al menos comienzan, en el momento de la inserción (Ferguson, 2016).

En la perforación aguda, el fondo es el sitio más común, y el sangrado suele ser mínimo debido a la contracción del miometrio

alrededor del orificio de la punción. Si no se observa sangrado rápido o persistente posterior a la extracción del instrumento o dispositivo, la observación de la paciente por sí sola es razonable. En raras ocasiones, las perforaciones laterales agudas pueden lacerar la arteria uterina y el posterior sangrado rápido puede sugerir la realización de una laparoscopia o laparotomía para el control. Después de cualquier perforación, aunque esto no está firmemente basado en la evidencia, una dosis única de antibiótico de amplio espectro puede mitigar la infección.

Con la perforación crónica, un dispositivo logra penetrar en la pared uterina muscular en diversos grados. Una paciente puede estar asintomática, pero el dolor abdominal, el sangrado uterino o los hilos faltantes pueden ser pistas (Kaislasuo, 2013). Generalmente, aquellas con una localización de predominio intrauterina se manejan mediante histeroscopia para la extracción del IUD. En contraste, los dispositivos que han perforado casi o completamente la pared uterina, se eliminan de forma más fácil por la vía laparoscópica. En particular, un Cu-IUD extrauterino frecuentemente induce una reacción inflamatoria local intensa y adherencias (Kho, 2014). La laparotomía puede ser necesaria y se considera la preparación intestinal. Se han reportado perforaciones sigmoidea y vesical, y la obstrucción del intestino delgado a cierta distancia de la inserción (Sano, 2017; Xu, 2015; Zeino, 2011).

Cambios menstruales

La dismenorrea y las irregularidades de sangrado logran complicar el uso del IUD (Aoun, 2014; Grunloh, 2013). Estos pueden tratarse con cierto grado de éxito con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal antiinflammatory drugs*) o ácido tranexámico, que es un antifibrinolítico (Godfrey, 2013; Madden, 2012; Sørđal, 2013). De los dos IUD, el sangrado abundante con mayor frecuencia complica el uso del Cu-IUD y puede causar anemia por deficiencia de hierro, por lo que se administran sales de hierro por vía oral. Con LNG-IUS, las manchas irregulares de hasta 6 meses después de la colocación a menudo causan la amenorrea progresiva, la cual se reporta en 30% de las mujeres después de 2 años y en 60% luego de 12 años (Ronnertag, 1999). Esto se asocia con frecuencia con una dismenorrea incrementada.

Infección

El riesgo de infección del tracto genital superior, relacionada con el dispositivo, es mayor durante los primeros meses posteriores a la inserción del IUD (Farley, 1992; Turok, 2016). Los patógenos incluyen *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* y flora vaginal. Las mujeres con riesgo de contraer enfermedades de transmisión sexual (STD, *sexually transmitted diseases*) deben someterse a exámenes de detección antes o al momento de la inserción del IUD (Centers for Disease Control and Prevention, 2015; Sufrin, 2012), de manera que la inserción del dispositivo no debe retrasarse, mientras se esperan los resultados de la prueba de la enfermedad de transmisión sexual o la citología cervical uterina en mujeres asintomáticas (Birgisson, 2015). Si posteriormente se encuentran estas bacterias y la paciente no presenta síntomas, entonces el IUD puede permanecer y el tratamiento se prescribe como se detalla en el capítulo 65 (p. 1240). Es importante destacar que la profilaxis antimicrobiana de *rutina* antes de la inserción no es recomendada (Grimes, 2012; Walsh, 1998). Además, la Asociación Americana del Corazón no propone la profilaxis de la endocarditis bacteriana con la inserción (Nishimura, 2014).

Después del primer mes, el riesgo de infección no se incrementa en las usuarias de IUD, quienes por el contrario, tendrían un bajo riesgo de infecciones de transmisión sexual. En consecuencia, los IUD parecen causar poco o ningún aumento en las tasas de

infertilidad en estos pacientes de bajo riesgo (Hubacher, 2001). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2015c, 2016a) recomienda que las mujeres con bajo riesgo de STD, incluidas las adolescentes, sean consideradas buenas candidatas para los IUD. El IUD también es seguro y efectivo en mujeres infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y se puede usar en otras personas inmunodeprimidas (Centers for Disease Control and Prevention, 2015; Tepper, 2016a).

Si la infección se desarrolla, puede tomar varias formas y, por lo general, requiere antimicrobianos de amplio espectro. La *enfermedad inflamatoria pélvica* (PID, *pelvic inflammatory disease*) sin absceso se trata con antibióticos de forma ambulatoria u hospitalizada, de acuerdo con la gravedad de la infección. Existen preocupaciones teóricas de que un IUD coexistente alcanza a empeorar la infección o retrasar la resolución. Un proveedor puede optar por eliminar un IUD en este entorno, aunque existe cierta evidencia que permite que un dispositivo continúe durante el tratamiento en las personas hospitalizadas con PID leve o moderada (Centers for Disease Control and Prevention, 2015; Tepper, 2013). Si la infección no mejora durante 48 a 72 horas de tratamiento, se retira el dispositivo. El *absceso tuboovárico* puede complicar la PID y se trata de manera agresiva con antibióticos intravenosos de amplio espectro y extracción del IUD. Por último, el *aborto séptico* exige la evacuación uterina inmediata y antibióticos.

La *Actinomyces israelii* es una bacteria vaginal, nativa, anaeróbica, grampositiva, de crecimiento lento, que rara vez causa una infección supurativa. Algunos la han encontrado con más frecuencia en la flora vaginal o en las muestras de Pap de las usuarias de IUD (Curtis, 1981; Kim, 2014). Las recomendaciones actuales indican que una mujer asintomática logra retener su IUD y no requiere tratamiento con antibióticos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017c; Lippes, 1999; Westhoff, 2007a). Sin embargo, si se desarrollan signos o síntomas de infección en una mujer que alberga especies de *Actinomyces*, entonces se retira el dispositivo y se administran antibióticos. Los primeros hallazgos de la infección incluyen fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal y sangrado o secreción uterina anormal. Las especies de *Actinomyces* son sensibles a los antibióticos con cobertura grampositiva, en particular las penicilinas.

Embarazo con un IUD

Para las mujeres que conciben mientras usan un IUD, debe excluirse el embarazo ectópico. Con el embarazo intrauterino, si se ve la cola, ésta se debe agarrar, y extraer el IUD mediante una suave tracción hacia afuera. Esta acción reduce las complicaciones como el aborto, la corioamnionitis y el parto prematuro (Fulkeron Schaeffer, 2017; Kim, 2010). Específicamente, en una cohorte, se observó una tasa de aborto de 54% y una tasa de parto prematuro de 17% si el dispositivo permanecía *in situ*. De manera más favorable, las tasas de 25 y 4%, respectivamente, resultaron de la eliminación inmediata del Cu-IUD (Tatum, 1976). Algunos datos de la guía de manejo con el LNG-IUS y la mayoría de las prácticas se extrapolan de los dispositivos de cobre.

Si la cola no está visible, los intentos de localizar y quitar el dispositivo pueden provocar un aborto. Aunque no es la práctica, algunos informes de casos y series pequeñas describen la ecografía o la histeroscopia para ayudar en el retiro de dispositivos difíciles (Pérez-Medina, 2014; Schiesser, 2004). Una vez que se alcanza la viabilidad fetal, no está claro si es mejor extraer un IUD cuyos hilos son visibles y accesibles o dejarlo en su lugar. Las tasas de malformación fetal no son mayores con un dispositivo dejado *in situ* (Tatum, 1976; Vessey, 1979).

El aborto espontáneo del segundo trimestre con un IUD colocado es más probable que se infecte (Vessey, 1974). La sepsis pue-

de ser fulminante y fatal. Las mujeres embarazadas con un dispositivo en el útero que demuestran cualquier evidencia de infección pélvica, se tratan con antibióticos de amplio espectro y una evacuación uterina rápida. Debido a estos riesgos, a una mujer se le debe dar la opción de la interrupción temprana del embarazo si el dispositivo no se consigue extraer al inicio del embarazo. Por último, en las mujeres que paren con un dispositivo instalado, se deben tomar los pasos apropiados en el momento del parto para identificar y extraer el IUD.

■ Inserción del IUD

Momento

Para reducir las tasas de expulsión y los riesgos de perforación, la inserción del IUD ha seguido de forma tradicional la involución uterina completa en al menos 6 semanas después del parto. Las mujeres que paren en el Parkland Hospital son atendidas 3 semanas después del parto, y los IUD se insertan 6 semanas después del parto o antes si se completa la involución.

De manera alternativa, inmediatamente después del aborto espontáneo, el aborto quirúrgico o el parto, se puede insertar un IUD en ausencia de una infección manifiesta (Lopez, 2015a; Okusanya, 2014). Además, se ha descrito la inserción “inmediata” 1 semana después de la mifepristona y el aborto con medicamentos (Sääv, 2012; Shimoni, 2011). El riesgo de expulsión del IUD es ligeramente mayor si se coloca de inmediato después de cualesquiera embarazos recientes (Whitaker, 2017). Sin embargo, en los estudios, el número de mujeres en los grupos de colocación inmediata que finalmente reciben y retienen un IUD es mayor, que en los grupos programados para la colocación cronometrada de manera tradicional, algunas de cuyos miembros no regresan para su inserción (Bednarek, 2011; Chen, 2010).

Con la inserción inmediata, las técnicas dependen del tamaño uterino. Después del primer trimestre de la evacuación, se puede colocar el IUD siguiendo las instrucciones estándar del fabricante. Si la cavidad uterina es más grande, el IUD se logra colocar con un fórceps de anillo con guía ecográfica (Drey, 2009; Fox, 2011).

Después del parto vaginal o por cesárea, se puede colocar un IUD con la mano, con el tubo de inserción o con las pinzas de anillo (Levi, 2015; Xu, 1996). Con cualesquiera de estos métodos, no es necesario que los brazos del IUD se plieguen en el tubo de inserción antes de la misma. Durante la colocación en la cesárea, la mano o el insertador viajan a través de la histerotomía abierta no suturada para depositar el dispositivo en el fondo uterino. Una segunda mano que cubra el fondo externo puede proporcionar presión de retorno y estabilizar el útero durante la inserción. Las cuerdas se dirigen suavemente hacia el cuello uterino. Para la inserción del instrumental después del parto vaginal, el médico vuelve a esterilizar la vulva y cambia los guantes luego del alumbramiento, pero antes de las reparaciones perineales. El labio anterior del cuello uterino flácido se sostiene con un fórceps de anillo. Un segundo fórceps de anillo sujeta el tallo del IUD y lo guía a través de la cavidad uterina hasta el fondo. Para la inserción manual después del parto vaginal, el proveedor asegura el IUD entre los dedos índice y medio para depositar el dispositivo. En cualquier caso, la presión posterior contra el fondo por una mano en el abdomen puede guiar el posicionamiento (Stuart, 2017; The ACQUIRE Project, 2008).

Para la colocación no relacionada con el embarazo, la inserción cerca del final de la menstruación normal, cuando el cuello uterino suele ser más blando y algo más dilatado, alcanza a ser más fácil y también ayuda a excluir el embarazo temprano. Pero la inserción no se limita a este tiempo. Para la mujer que está segura de que no está embarazada y no quiere estar embarazada, la inserción se realiza en cualquier momento.

Técnica

Antes de la inserción, se buscan las contraindicaciones. Se aconseja a las candidatas y se obtiene el consentimiento por escrito. Se puede usar un NSAID oral, con o sin codeína, para aliviar los calambres abdominales después de la inserción (Ngo, 2015). Pero los NSAID, el misoprostol e incluso el bloqueo paracervical no disminuyen de manera consistente las molestias experimentadas durante la colocación del dispositivo (Bednarek, 2015; Hubacher, 2006; Mody, 2012; Pergalotis, 2014). De los productos tópicos de lidocaína, el gel a 2% es ineficaz, pero un gel y un aerosol recientes son prometedores (Aksoy, 2016; Lopez, 2015b; Tornblom-Paulander, 2015). El examen pélvico bimanual delinea la posición uterina y el tamaño. Las anomalías se evalúan, debido a que pueden contraindicar la inserción. La cervicitis mucopurulenta o vaginitis significativa se tratan adecuadamente y se resuelven antes de la inserción del IUD.

La superficie del cuello uterino se limpia con una solución antiséptica y se utilizan instrumentos estériles y un IUD estéril. Se coloca un tenáculo en el labio del cuello uterino, y el canal y la cavidad uterina, se enderezan aplicando una suave tracción hacia afuera. La cavidad es luego sondeada por una sonda uterina para identificar su dirección y profundidad. Los pasos específicos de la inserción de ParaGard y Mirena se muestran en las [figuras 38-2 y 38-3](#) y se describen en sus respectivos prospectos.

Después de la inserción, sólo los hilos deben ser visibles desde el cuello uterino. Estos se recortan para permitir que de 3 a 4 cm sobresalgan en la vagina y se registra su longitud. Si se sospecha una posición incorrecta del dispositivo, se debe confirmar la colocación, con el uso de una ecografía si es necesario. Si el IUD no está colocado completamente dentro del útero, se extrae y se reemplaza con un nuevo dispositivo. No debe reinsertarse un dispositivo expulsado o parcialmente expulsado.

IMPLANTES DE PROGESTINA

■ Implante de etonogestrel

La anticoncepción puede ser proporcionada por cilindros delgados y flexibles que contienen progestina, los cuales se implantan de forma subdérmica, y liberan hormona durante muchos años. Uno de estos, el *Nexplanon* es un implante de barra única con 68 mg de etonogestrel protegido por una cubierta de copolímero de etileno vinil acetato. El implante se coloca de manera subdérmica en la superficie medial del brazo superior de 8 a 10 cm del codo en el surco del bíceps, y se alinea con el eje largo del brazo. Puede usarse como anticonceptivo durante 3 años, retirarse y luego reemplazarse en el mismo sitio o en el brazo opuesto (Merck, 2016a).

El *Nexplanon* es radiopaco, y su dispositivo de inserción está diseñado para ayudar con la colocación subdérmica y evitar una colocación más profunda. Este dispositivo reemplazó al *Implanon*, que no es radioopaco. Un *Implanon* mal colocado puede identificarse con una ecografía utilizando un transductor de matriz lineal de 10 a 15 MHz (Shulman, 2006). En algunos casos, la imagen de MR puede ser necesaria si se requiere información adicional a pesar de la ecografía (Correia, 2012). Ambos implantes tienen una forma similar y son idénticos desde el punto de vista farmacológico. Son altamente efectivos, y el mecanismo de acción para los productos que sólo contienen progestina se describe más adelante (p. 689) (Croatto, 1998; Mommers, 2012). El *Implanon* es seguro y aún está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*), pero el fabricante ya no lo distribuye.

■ Implantes de levonorgestrel

Los primeros implantes de progestina contenían levonorgestrel (LNG, *levonorgestrel*), y los sistemas todavía están disponibles fue-

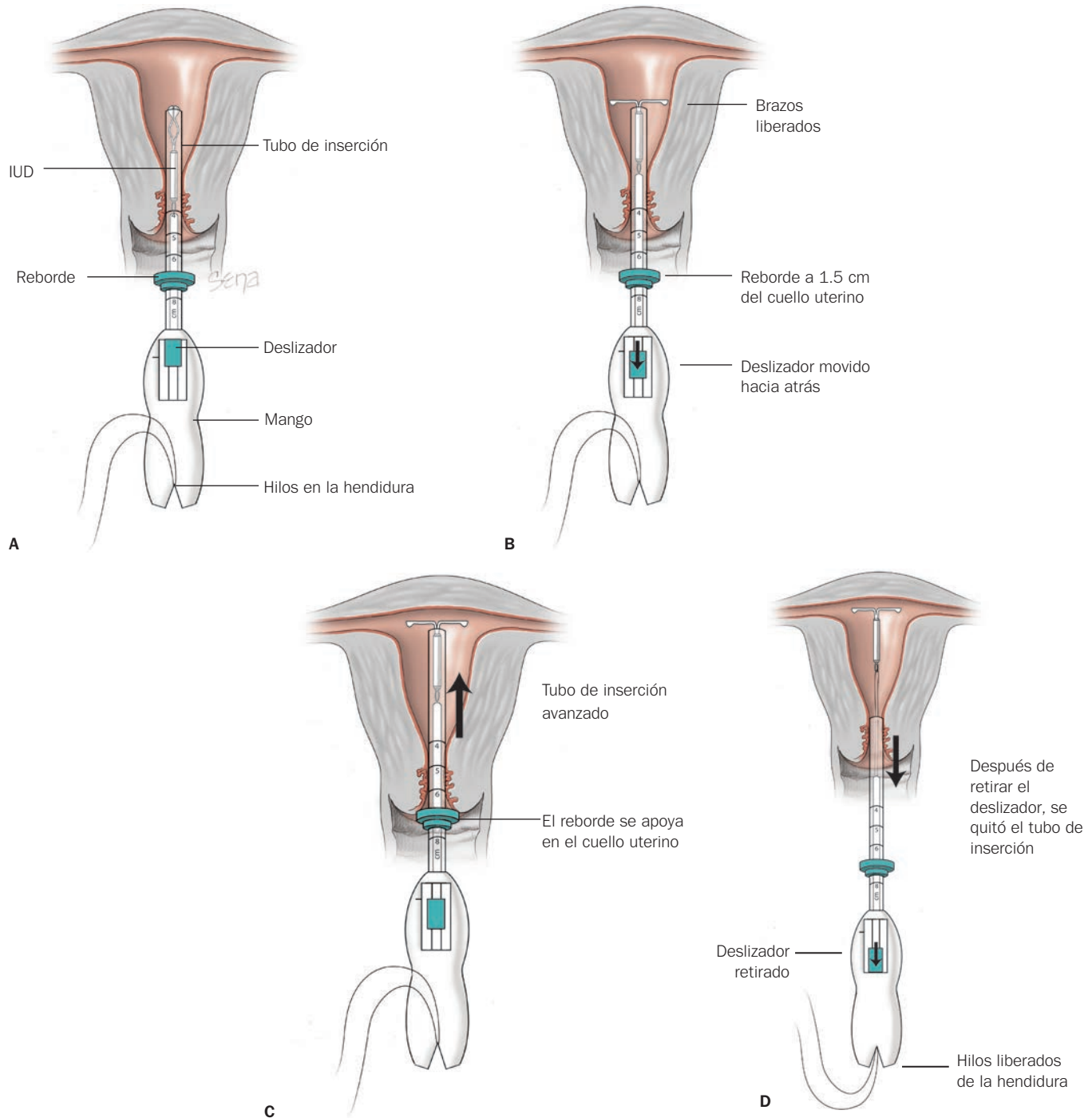


FIGURA 38-2 Inserción del sistema intrauterino Mirena. Inicialmente, los hilos que se encuentran detrás del deslizador primero se liberan para que cuelguen de forma libre. El deslizador que se ubica en el mango debe colocarse en la parte superior del mango más cercana al dispositivo. Los brazos del IUD están orientados de manera horizontal. Una brida en el exterior del tubo de inserción se coloca desde la punta del IUD para reflejar la profundidad encontrada con la sonda uterina. **A.** A medida que se tiran los dos hilos libres, el IUD Mirena se introduce en el tubo de inserción. Luego, los hilos se fijan firmemente desde abajo a la hendidura del mango. En estas representaciones, el tubo de inserción ha sido acortado. El tubo de inserción se inserta suavemente en el útero hasta que el reborde se encuentre a 1.5 a 2 cm del orificio cervical externo para permitir que los brazos se abran. **B.** Mientras sostiene firmemente el insertador, los brazos del IUD se liberan tirando de la barra deslizante hacia atrás para alcanzar la marca horizontal elevada en el mango, pero no más. **C.** El insertador luego se guía suavemente dentro de la cavidad uterina hasta que su brida toque el cuello uterino. **D.** El dispositivo se libera manteniendo el insertador firmemente en posición y tirando el deslizador hacia abajo hasta el final. Los hilos se liberarán automáticamente de la hendidura. Luego se puede retirar el insertador y recortar los hilos del IUD. (Reproducido con permiso de Stuart GS. Contraception and sterilization. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.)

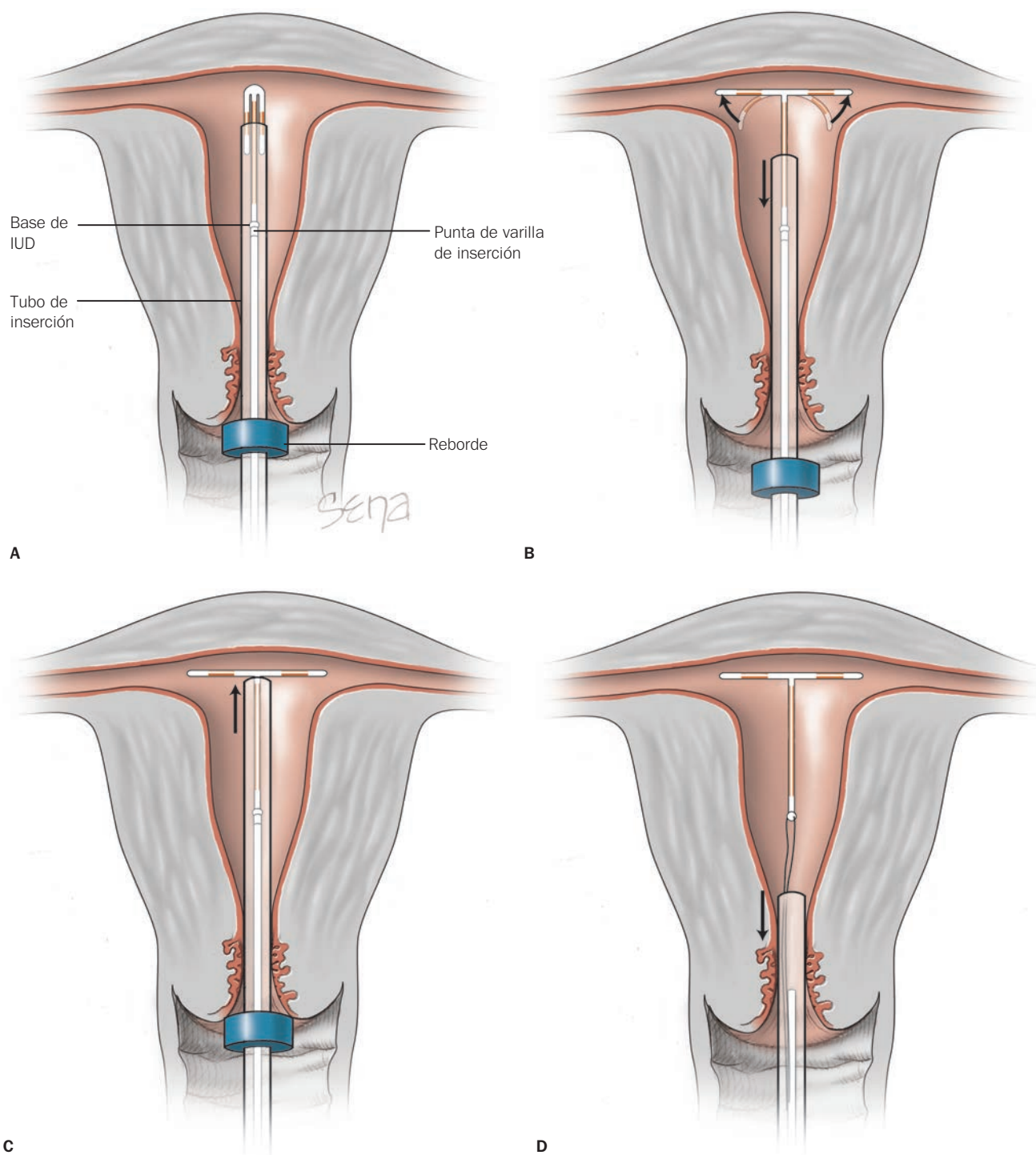


FIGURA 38-3 Inserción de ParaGard T 380A. El útero se sondea, y el IUD se carga en su tubo de inserción no más de 5 minutos antes de la inserción. Un reborde de plástico azul en el exterior del tubo de inserción se coloca desde la punta del IUD para reflejar la profundidad uterina. Los brazos del IUD deben estar en el mismo plano que la parte plana del reborde azul ovalada. **A.** El tubo de inserción, con el IUD cargado, pasa a la cavidad endometrial. Una varilla de inserción larga, sólida y blanca se apoya en la base del IUD. Cuando la brida azul entra en contacto con el cuello uterino, la inserción se detiene. **B.** Para liberar los brazos del IUD, la varilla blanca sólida que se encuentra dentro del tubo de inserción se mantiene firme, mientras que el tubo de inserción se retira no más de 1 cm. **C.** El tubo de inserción, no la varilla de inserción, se mueve con cuidado hacia arriba hacia la parte superior del útero hasta que se siente una ligera resistencia. En ningún momento durante la inserción, la varilla de inserción avanza hacia adelante. **D.** Primero, la varilla blanca sólida y luego el tubo de inserción se retiran individualmente. Al finalizar, sólo deben verse los hilos que sobresalen del cuello uterino. Estos se recortan para permitir que 3 a 4 cm se extiendan dentro de la vagina. (Reproducido con permiso de Stuart GS. Contraception and sterilization. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.)

ra de Estados Unidos. *Jadelle*, originalmente llamada *Norplant-2*, proporciona LNG y anticoncepción durante 5 años a través de dos varillas de Silastic implantadas de forma subdérmica. Después de este tiempo, se pueden quitar las varillas y, si se desea, insertar nuevas varillas en el mismo sitio (Bayer Group, 2015). *Jadelle* está aprobada por la FDA, sin embargo, no se comercializa ni se distribuye en Estados Unidos. Sino-implant II es un sistema de dos varillas con la misma cantidad (150 mg) de LNG, y el mismo mecanismo de acción que *Jadelle*, pero proporciona 4 años de anticoncepción. Sinoimplant II se fabrica en China y está aprobado para su uso en 20 países de Asia y África (FHI 360, 2012).

Al igual que el implante de etonogestrel, estos sistemas se colocan de forma subdérmica en el brazo interno a aproximadamente 8 cm del codo y tienen pasos de extracción similares. Los implantes varían con respecto a su técnica de inserción, y se deben consultar las instrucciones del fabricante. Ambos sistemas de implantes son altamente efectivos (Sivin, 1998; Steiner, 2010).

El precursor de estos implantes fue el *Sistema Norplant*, el cual proporcionó LNG en seis varillas de Silastic implantadas de forma subdérmica. El fabricante dejó de distribuir el sistema en 2002.

Pocos datos comparan los implantes de LNG y etonogestrel. En uno, las tasas de eficacia y discontinuación por 2.5 años de uso fueron similares (Bahamondes, 2015).

■ Efectos adversos específicos del método

El sangrado irregular es común con los métodos de progestina sola y se describe en la página 689. Los efectos adversos específicos del dispositivo se derivan principalmente de la incorrecta posición. Primero, las ramas del nervio cutáneo antebraquial medial pueden lesionarse durante el implante o la inserción de la aguja, que es demasiado profunda, o durante la exploración de un implante perdido. Desde el punto de vista clínico, se observan entumecimiento y parestesia sobre la cara anteromedial del antebrazo (Wechselberger, 2006). En segundo lugar, los dispositivos no palpables no son infrecuentes y requieren imágenes radiológicas para su localización. Como un complemento, un grupo adoptó el método de marcado con alambre de gancho, utilizado en la cirugía de tumores de mama para permitir que los implantes profundos se marquen antes de la extracción (Nouri, 2013). Si las imágenes no logran ubicar un implante, la determinación del nivel de etonogestrel en la sangre, puede ayudar a verificar que el implante esté

realmente *in situ*. Este ensayo especial debe coordinarse con el fabricante (1-877-467-5266).

■ Inserción del implante

Momento

Para aquellas que actualmente no usan anticoncepción hormonal, el implante de etonogestrel se inserta por lo general dentro de los 5 días de la aparición de la menstruación. Con los implantes liberadores de LNG, la anticoncepción se establece dentro de las 24 horas, si se inserta dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual (Sivin, 1997; Steiner, 2010). Para los métodos de transición, se coloca un implante el día de la primera píldora anticonceptiva oral combinada placebo (COC, *combination oral contraceptive*); el día en que se debería poner la siguiente inyección de depósito de la medroxiprogesterona, o dentro de las 24 horas de haber tomado la última POP (Merck, 2016a). En mujeres que no están embarazadas, a la inserción en otros momentos del ciclo le sigue un método anticonceptivo alternativo durante 7 días. En relación con el embarazo, se puede insertar un implante antes del alta, después del parto o el aborto (Sothornwit, 2017).

Técnica de inserción del Nexplanon

Con la paciente acostada, su brazo, antebrazo y mano no dominantes se extienden sobre la cama, con los aspectos internos de cada uno expuesto hacia arriba, y el codo se flexiona. El sitio de inserción se marca con un bolígrafo estéril de 8 a 10 cm proximal al cóndilo medial del húmero. Una segunda marca se coloca a 4 cm proximalmente y delinea la trayectoria final del implante. El nexplanon se inserta utilizando una técnica estéril. El área se limpia de manera aséptica, y se inyecta una vía anestésica de lidocaína a 1% debajo de la piel a lo largo de la vía de inserción planificada. El implante se coloca como se muestra en la [figura 38-4](#). Después de la colocación, tanto la paciente como el proveedor deben palpar e identificar ambos extremos del implante de 4 cm. Para minimizar los hematomas en el sitio, se crea una venda de presión alrededor del brazo y se retira al día siguiente.

Con la extracción del implante, el sitio de extirpación primero se limpia con un antiséptico. El extremo proximal del implante se presiona con un dedo para permitir que el extremo distal sobresal-

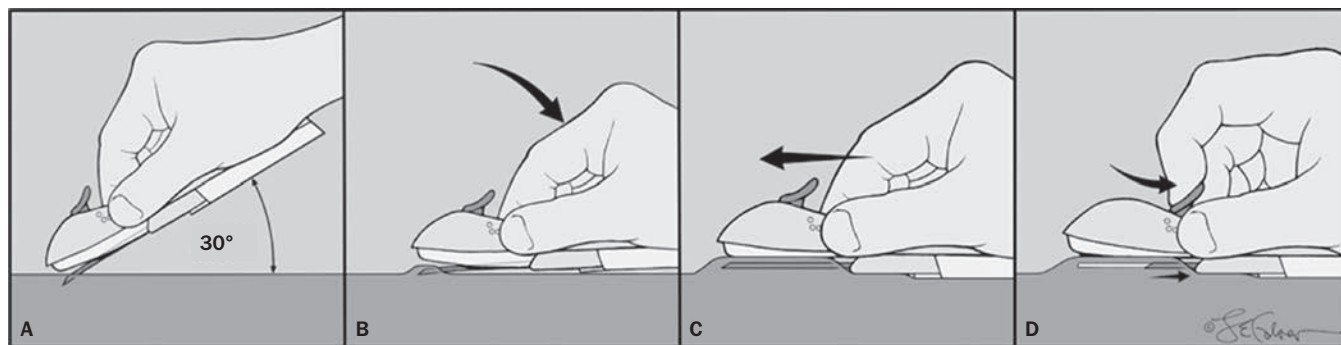


FIGURA 38-4 Inserción de nexplanon. Con un bolígrafo estéril se marca el sitio de inserción, el cual es de 8 a 10 cm proximal al cóndilo humeral medial. Una segunda marca se coloca 4 cm proximalmente a lo largo del eje largo del brazo. El área se limpia de forma aséptica, y se inyecta una vía anestésica de lidocaína a 1% a lo largo de la vía de inserción planificada. **A.** El dispositivo de inserción se sujeta por las burbujas de agarre que se encuentran en ambos lados, y la tapa de la aguja se retira hacia afuera. El dispositivo se puede ver dentro del orificio de la aguja. El bisel de la aguja perfora la piel en un ángulo de 30 grados. **B.** Una vez que el bisel completo está subcutáneo, la aguja se inclina rápidamente hacia abajo para que quede horizontal. **C.** Es importante destacar que la piel se desplaza hacia arriba por la aguja, debido a que la aguja avanza de manera lenta en sentido horizontal y subdérmico. **D.** Una vez que la aguja está completamente insertada, la palanca en la parte superior del dispositivo se tira hacia atrás hacia el operador. Esto retrae la aguja y por tanto deposita el implante. El dispositivo se levanta de la piel. Después de la colocación, tanto la paciente como el operador deben palpar el implante de 4 cm.

ga hacia la piel. Después de anestesiar la piel sobre este bulto, la piel se incide 2 mm hacia el codo a lo largo del eje largo del brazo. El extremo proximal del implante se empuja hacia esta incisión. Una vez visible, el extremo distal del implante se sujeta con una pinza hemostática y se retira. Las adherencias superficiales que rodean un implante, si están presentes, pueden disecarse con las puntas de la pinza hemostática colocadas en la incisión.

ANTICONCEPTIVOS DE PROGESTINA SOLA

■ Acciones y efectos secundarios

Los anticonceptivos de progestina sola incluyen los implantes que se acaban de describir, los inyectables y las píldoras. Como su acción anticonceptiva primaria, estas progestinas suprimen la hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) y, a su vez, bloquean la ovulación. Como otros efectos, el moco cervical se espesa para retardar el paso de los espermatozoides, y la atrofia contribuye a que el endometrio sea desfavorable para la implantación. La fertilidad se restaura rápidamente después del cese de la anticoncepción con progestina sola. Una excepción es el DMPA, como se describe en la página 693 (Mansour, 2011).

Para todos los métodos de progestina sola, el sangrado uterino irregular o abundante es una notable desventaja. Es el evento adverso reportado con mayor frecuencia que conduce a la interrupción del método. A menudo, el asesoramiento y la garantía de seguridad son suficientes. El sangrado problemático puede mejorarse con uno o dos ciclos de anticonceptivos orales combinados, con un curso de 1 a 3 semanas de estrógeno solo o con un curso corto de NSAID combinados con el método establecido (Abdel-Aleem, 2013). Afortunadamente, con el uso prolongado, las progestinas inducen atrofia endometrial, lo cual causa la amenorrea sostenida. Para la paciente bien aconsejada, esto es a menudo una ventaja.

La mayoría de los métodos anticonceptivos de la progestina sola no afectan de forma significativa el metabolismo de los lípidos, los niveles de glucosa, los factores hemostáticos, la función hepática, la función tiroidea o la presión arterial (Dorflinger, 2002). Sin embargo, el aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*) y la disminución de los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoprotein*) observados con DMPA pueden ser menos deseables para las mujeres con riesgo de enfermedad cardíaca o vascular (Kongsayreepong, 1993).

Los métodos de progestina sola no afectan la producción de leche y son una excelente opción para las mujeres que lactan. No existen mayores riesgos de neoplasia del tracto genital, hígado o mama (Samson, 2016; Wilailak, 2012; Organización Mundial de la Salud, 1991a, b, 1992). El incremento del peso y la fractura ósea no son efectos secundarios destacados de este grupo anticonceptivo, a excepción de la progesterona de depósito, discutido en la página 693 (Lopez, 2012a, 2013a). Los quistes ováricos funcionales se desarrollan con mayor frecuencia en mujeres que usan agentes de progestina sola, aunque generalmente no requieren intervención (European Society of Human Reproduction and Embryology, 2001; Hidalgo, 2006; Nahum, 2015; Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología, 2001; Hidalgo, 2006; Nahum, 2015). Por último, no está comprobado que exista una asociación entre la depresión y el DMPA o POP (Civic, 2000; Pagano, 2016; Svendal, 2012; Westhoff, 1995). A las mujeres con depresión se les pueden recetar estos métodos, pero la vigilancia después del inicio es razonable.

■ Contraindicaciones de la progestina

Estos métodos son ideales para la mayoría de las mujeres, pero las contraindicaciones y precauciones están asociadas con algunas de

las afecciones presentadas en el cuadro 38-2. Actualmente, el cáncer de mama y el embarazo son las dos únicas contraindicaciones absolutas. En algunos casos, las restricciones del fabricante difieren de los MEC de Estados Unidos. En primer lugar, la información de prescripción del fabricante refiere trombosis o trastornos tromboembólicos como contraindicaciones (Merck, 2016a; Pfizer, 2015a, b). Sin embargo, para los individuos con estos trastornos, el MEC de Estados Unidos considera los métodos que contienen la progestina en la categoría 2. Además, la evidencia no vincula los métodos de la progestina sola con tromboembolismo, accidente cerebrovascular o enfermedad cardiovascular (Mantha, 2012; Tepper, 2016b; World Health Organization, 1998). En segundo lugar, para muchos productos de progestina, los fabricantes catalogan el embarazo ectópico anterior como una contraindicación. Esto es secundario al efecto de la progesterona de disminuir la motilidad de las trompas de Falopio y, por tanto, retrasar el transporte de óvulos fertilizados a la cavidad endometrial. De esta forma la anticoncepción efectiva reduce las tasas de embarazo en general. Por tanto, para las personas con embarazos ectópicos anteriores, el MEC de Estados Unidos reconoce a los inyectables de progestágeno y los implantes de categoría 1 y las píldoras de la progestina sola y los implantes de categoría 2.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Actualmente, estos están disponibles en formas que contienen tanto estrógeno como progestina, o sólo progestina. Los inyectables y las píldoras de progestina sola se consideran agentes muy efectivos, pero más secundarios debido a la necesidad de un mayor cumplimiento por parte de la paciente. De manera similar, los productos compuestos tanto por estrógeno como progestina, a menudo denominados anticoncepción hormonal combinada (CHC, *combination hormonal contraception*), se consideran en este nivel. Estos pueden suministrarse en forma de píldoras, anillos transvaginales o parches transdérmicos.

■ Anticonceptivos hormonales combinados

Mecanismo de acción

Las acciones de los anticonceptivos hormonales combinados son múltiples, pero el efecto más importante es la supresión de los factores hipotalámicos liberadores de gonadotropina. Esto a su vez bloquea la secreción hipofisaria de la hormona estimulante del folículo (FSH, *follicle-stimulating hormone*) y la hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) y, por tanto, inhibe la ovulación. El componente de la progestina de los CHC proporciona prevención de la ovulación al suprimir la LH; espesa el moco cervical y, por tanto, retrasa el paso de los espermatozoides, y contribuye a que el endometrio sea desfavorable para la implantación. El estrógeno bloquea la ovulación al suprimir la liberación de FSH para promover el control del ciclo, el estrógeno estabiliza el endometrio, lo que previene el sangrado intermenstrual, también conocido como *sangrado intercurrente*. El efecto neto es un método extremadamente efectivo pero altamente reversible (Mansour, 2011).

■ Píldoras anticonceptivas orales combinadas

Composición

Estas píldoras son el método de control de la natalidad reversible más utilizado en Estados Unidos. En una encuesta de 2006 a 2010, 16% de las mujeres que usan anticonceptivos en Estados Unidos las utilizaban (Daniels, 2015). Las COC se comercializan en una

amplia variedad de combinaciones de estrógeno y progestina. La mayoría están disponibles como genéricos, y la FDA (2016) confirma la bioequivalencia de los genéricos de COC. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2015a) apoya el uso de preparaciones genéricas o de marca.

Desde el punto de vista farmacológico, el etinilestradiol es el estrógeno más común presente en las formulaciones de COC en Estados Unidos. Con menos frecuencia, se utiliza el mestranol o el valerato de estradiol. Los efectos no deseados que se atribuyen con mayor frecuencia al componente de estrógeno incluyen sensibilidad en los senos, aumento de peso, náuseas y cefalea.

Las COC también contienen una de las varias progestinas que están relacionadas de forma estructural con la progesterona, la testosterona o la espironolactona. Por tanto, estas progestinas se unen de forma variable a los receptores de progesterona, andrógenos, glucocorticoides y mineralocorticoides. Estas afinidades explican muchos efectos secundarios relacionados con las píldoras y se usan a menudo para comparar un progestágeno con otro.

La mayoría de las progestinas utilizadas en las COC están relacionadas con la testosterona y pueden producir efectos secundarios androgénicos, como el acné y los niveles adversos de HDL y LDL. Para evitar estos efectos, se han introducido progestinas antiandrogénicas que incluyen *dienogest* y *acetato de norgestrol*. Este último se utiliza en una COC aprobada fuera de Estados Unidos. A pesar de estas diferencias farmacológicas, la verdadera ventaja de una progestina sobre otra es menos evidente desde una visión clínica (Lawrie, 2011; Moreau, 2007).

Otra progestina, la *drospirenona*, es estructuralmente similar a la espironolactona. Las dosis en las COC, comercializadas en la actualidad, tienen efectos similares a los 25 mg de este diurético (Seeger, 2007). La drospirenona muestra actividad antiandrogénica, proporciona una acción antialdosterona para minimizar la retención de agua y tiene propiedades antimineralocorticoides que pueden, en teoría, causar retención de potasio e hiperpotasemia (Krattenmacher, 2000). Por tanto, se evita en mujeres con insuficiencia renal o suprarrenal o con disfunción hepática. Además, en el primer mes se recomienda la monitorización del nivel sérico de potasio en pacientes tratadas de forma crónica al mismo tiempo con cualquier medicamento asociado con la retención de potasio. Estos incluyen los NSAID, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin converting enzyme*), los antagonistas de la angiotensina II, la heparina, los antagonistas de la aldosterona y los diuréticos ahorradores de potasio (Bayer HealthCare Pharmaceuticals, 2015).

Desde el desarrollo de las COC, su contenido de estrógeno y progestina ha disminuido notablemente para minimizar los efectos adversos. En la actualidad, la dosis más baja aceptable está limitada por la capacidad de prevenir el embarazo y evitar un sangrado intercurrente inaceptable. Por tanto, el contenido diario de estrógeno varía de 10 a 50 µg de etinilestradiol y la mayoría contiene 35 µg o menos.

En unas pocas COC, las píldoras de placebo inertes han sido reemplazadas por tabletas que contienen hierro. Éstas tienen el sufijo Fe añadido a su nombre. Además, *Beyaz* tiene una forma de folato, levomefolato cálcico, tanto en sus píldoras activas como en las de placebo.

Con las COC denominadas *píldoras monofásicas*, la dosis de la progestina permanece constante durante todo el ciclo. En otros, la dosis con frecuencia es variada, y se usa el término *píldora bifásica*, *trifásica* o *cuadrifásica*, dependiendo de la cantidad de cambios de dosis dentro del ciclo. En algunas formulaciones, la dosis de estrógeno también varía. En general, las píldoras fásicas se desarrollaron para reducir el contenido total de progestágeno por ciclo sin sacrificar la eficacia anticonceptiva o el control del ciclo. Sin embargo, la ventaja teórica de una menor dosis de progesterona total por ciclo

no se ha confirmado clínicamente (Moreau, 2007). El control del ciclo también parece ser comparable entre las píldoras trifásicas y monofásicas (van Vliet, 2011a, b, c).

Administración

Las hormonas se toman diariamente durante un tiempo específico (21 a 81 días), y luego se reemplazan con placebo durante un tiempo específico (4 a 7 días), lo cual se denomina "intervalo sin píldoras". Durante estos días sin píldoras, el sangrado por la retirada es posible.

Con la tendencia a reducir las dosis de estrógeno para minimizar los efectos secundarios, puede ocurrir el desarrollo folicular y la ovulación. Para contrarrestar esto, la duración de la píldora activa en algunas formulaciones se extiende a 24 días. En comparación, estos regímenes 24/4 funcionan de manera similar a los regímenes 21/7 de dosis de estrógeno más altos (Anttila, 2011; Marr, 2012).

Alternativamente, las duraciones prolongadas de la hormona activa, diseñadas para minimizar el número de episodios de retirada, tienen perfiles de eficacia y seguridad similares a los de la administración más tradicional (Edelman, 2014). Estos productos de ciclo prolongado producen un ciclo de 13 semanas, es decir, 12 semanas de uso de hormonas, seguidas de una semana para las menstruaciones por la retirada. El producto *Amethyst* proporciona píldoras de hormonas activas continuas durante 365 días al año. Tales regímenes prolongados o continuos pueden ser especialmente adecuados para mujeres con síntomas menstruales significativos (Mendoza, 2014).

Por lo general para iniciar, las mujeres comienzan con las COC en el primer día de un ciclo menstrual. En tales casos, un método anticonceptivo suplementario es innecesario. Con el tradicional "inicio del domingo", las mujeres comienzan las píldoras el primer domingo después del inicio de la menstruación y se necesita un método adicional durante 1 semana para evitar la concepción. Si la menstruación comienza un domingo, entonces las píldoras se inician ese día y no se requiere un método suplementario. De forma alternativa, con el método de "inicio rápido", las COC se inician en cualquier día, por lo regular el día prescrito, independientemente del tiempo del ciclo. Se utiliza un método adicional durante la primera semana (Westhoff, 2002, 2007b). Si la mujer, sin saberlo, ya está embarazada durante el inicio rápido, las COC no son teratogénicas (Lammer, 1986; Rothman, 1978; Savolainen, 1981). Sin embargo, la ausencia de menstruación después del inicio con COC debería sugerir la realización de pruebas de embarazo. Se puede implementar una iniciación similar en el mismo día con el anillo o parche vaginal anticonceptivo (Murthy, 2005; Schafer, 2006). Para una máxima eficiencia, las píldoras se toman mejor a la misma hora cada día. Si se olvida una dosis, la píldora olvidada se toma inmediatamente; la dosis programada para ese día se toma a tiempo; y luego se continúan las pastillas diarias. Si se pierden dos o más dosis, se toma la píldora perdida más reciente de forma inmediata; la dosis programada para ese día se toma a tiempo, y una técnica de barrera efectiva utilizada durante 7 días mientras se continúan las píldoras diarias (Curtis, 2016a). Si el sangrado por la retirada no se produce durante el intervalo sin píldoras, una mujer debe continuar con las píldoras, pero buscar atención para excluir el embarazo.

Con el inicio de las COC, las manchas o el sangrado son comunes. No refleja fallas anticonceptivas y generalmente se resuelve en uno a tres ciclos. Si el sangrado irregular persiste, aquellas con sangrado durante la primera parte del paquete de píldoras pueden beneficiarse de un aumento en la dosis de estrógeno, mientras que aquellas con sangrado durante la segunda parte logran mejorar con una dosis más alta de progestágeno (Nelson, 2011).

■ Efectos específicos del método

Eficacia alterada del fármaco

Algunos medicamentos disminuyen la efectividad de la COC y es preferible elegir otro método anticonceptivo. Sin embargo, si se selecciona una COC para uso concurrente en estos casos, se elige idealmente una preparación que contenga un mínimo de 30 µg de etinilestradiol. A la inversa, algunas COC interfieren con las acciones de ciertos medicamentos (consúltese cuadro 38-2).

En mujeres obesas, las COC son efectivas (Lopez, 2016). Algunos estudios apuntan a una menor biodisponibilidad hormonal, pero la eficacia general sigue siendo alta (Nakajima, 2016; Westhoff, 2010; Yamazaki, 2015). Sin embargo, con el método del parche transdérmico, la evidencia es más sólida de que la obesidad puede alterar la farmacocinética y disminuir la eficacia, como se explica en la página 692.

Cambios metabólicos

Los anticonceptivos orales combinados alteran la síntesis de lípidos y en general elevan los niveles séricos de triglicéridos y del colesterol total, HDL y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very-low density lipoprotein*). Los estrógenos reducen las concentraciones de colesterol LDL. Los anticonceptivos orales no son aterogénicos, y su efecto sobre los lípidos no es clínicamente importante para la mayoría de las mujeres (Wallach, 2000). En mujeres con dislipidemias, los datos limitados sugieren que las COC aumentan el riesgo de infarto de miocardio y muy poco el de tromboembolismo venoso o la enfermedad cerebrovascular (Dragoman, 2016). Para aquellas con múltiples factores de riesgo adicionales para la enfermedad vascular, se recomiendan métodos anticonceptivos alternativos.

Con las COC, el metabolismo de las proteínas se afecta y los estrógenos aumentan la producción hepática de diversas globulinas. Primero los niveles de fibrinógeno y muchos de los factores de coagulación aumentan en proporción directa a la dosis de estrógeno y pueden conducir a trombosis. La producción de angiotensinógeno también se ve aumentada por las COC, y su conversión por la renina en angiotensina I puede estar asociada con la "hipertensión inducida por píldoras", que se analiza más adelante. Por último, las COC elevan los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, *sex hormone-binding globulin*), que a su vez reducen las concentraciones de testosterona biodisponible y disminuyen los efectos secundarios androgénicos.

Con respecto al metabolismo de los carbohidratos, las formulaciones actuales de dosis bajas tienen efectos mínimos en las mujeres que no tienen diabetes (Lopez, 2014). Además, el riesgo de desarrollar diabetes no aumenta (Kim, 2002). Para las mujeres diabéticas, las COC pueden usarse en no fumadoras con una duración de la enfermedad <20 años y sin enfermedad vascular asociada, nefropatía, retinopatía o neuropatía (Curtis, 2016b).

De otros cambios metabólicos, los niveles de globulina fijadora de tiroides y la hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) se elevan, pero los niveles de tiroxina en plasma libre (FT₄, *free plasma thyroxine*) no se modifican (Raps, 2014). Los estudios no han apoyado una conexión entre las COC y el aumento de peso (Gallo, 2014).

Efectos cardiovasculares

A pesar del incremento de los niveles plasmáticos de angiotensinógeno (sustrato de renina), las mujeres que usan formulaciones de COC en dosis bajas, raras vez desarrollan hipertensión clínicamente significativa (Chasan-Taber, 1996). Sin embargo, es una práctica común que las pacientes regresen de 8 a 12 semanas después del inicio con COC para evaluar la presión arterial y otros síntomas.

Durante la selección inicial de anticonceptivos, un historial de hipertensión gestacional no impide el uso posterior de COC. Entre las mujeres con hipertensión bien controlada, el uso de COC está relacionado con mayores riesgos de enfermedad cerebrovascular, infarto agudo de miocardio y enfermedad arterial periférica, que las que no lo usan, y en estas mujeres, las COC se consideran MEC categoría 3 en Estados Unidos (Curtis, 2016b). Las formas graves de hipertensión, en especial aquellas con afectación de órganos blanco, impiden el uso de COC.

Para las mujeres no fumadoras menores de 35 años, el riesgo de enfermedad cerebrovascular es extremadamente bajo (World Health Organization, 1996). Las COC se asocian con un pequeño aumento del riesgo de enfermedad cerebrovascular isquémica (Chan, 2004; Lidegaard, 2012). Las tasas aumentan significativamente para las mujeres que tienen hipertensión, que fuman o que tienen migrañas con aura visual u otros cambios neurológicos focales y utilizan COC (MacClellan, 2007; Tepper, 2016c). La evidencia del riesgo de enfermedad cerebrovascular en migrañosas sin aura es menos clara (Etminan, 2005; Schürks, 2009). El inicio con COC puede considerarse para mujeres con migraña preexistente sin aura, si son no fumadoras sanas, jóvenes y normotensas. Para las mujeres con enfermedad cerebrovascular previa, las COC no deben considerarse debido al riesgo de que se repita el evento.

Para mujeres con infarto de miocardio previo, no se deben considerar las COC. Además, en mujeres con múltiples factores de riesgo cardiovascular, que incluyen el tabaquismo, la hipertensión, la edad avanzada y la diabetes, el riesgo de infarto de miocardio supera los beneficios de este método. Sin embargo, para quienes no tienen estos riesgos, los anticonceptivos orales en dosis bajas no se asocian con un mayor riesgo de infarto de miocardio (Margolis, 2007; World Health Organization, 1997).

Los riesgos de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar aumentan en las mujeres que usan COC (Stadel, 1981). Estos están claramente relacionados con la dosis de estrógeno, y las tasas han disminuido sustancialmente con las formulaciones de dosis más bajas que contienen de 10 a 35 µg de etinilestradiol. El riesgo general de la población de tromboembolismo venoso (VTE, *venous thromboembolism*) es de 4 a 5 eventos por 100 000 mujeres por año. La incidencia de VTE con el uso de COC aumenta de tres a cinco veces, en comparación con las no usuarias (Shaw, 2013; Van Hylckama Vlieg, 2009). La obesidad aumenta el riesgo de VTE, el cual está compuesto por las COC (Horton, 2016; Suchon, 2016). Como consecuencia, en una mujer obesa, las COC se consideran un US MEC categoría 2. Los VTE incrementan de forma significativa en las mujeres mayores de 35 años que fuman, y no se recomiendan las COC. Las personas con mayor riesgo de VTE son las mujeres con trombofilias (ESHRE Capri Workshop Group, 2013). Además, el uso de COC durante el mes anterior a un procedimiento quirúrgico importante parece duplicar el riesgo de VTE posoperatorio (Robinson, 1991). Por tanto, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016d) recomienda balancear los riesgos de VTE, y el grado de inmovilidad posoperatoria con el riesgo de embarazo no deseado durante las 4 a 6 semanas requeridas para revertir los efectos trombotógicos de las COC antes de la cirugía. En el puerperio temprano, los riesgos de VTE también aumentan y las COC no se recomiendan para las mujeres dentro de las primeras 4 semanas después del parto.

Algunas progestinas dentro de las COC están relacionadas con mayores tasas de tromboembolismo. En dos estudios se ha demostrado un riesgo levemente mayor de VTE con las COC que contienen drospirenona. En respuesta, se ha enfatizado en una evaluación de los beneficios y los riesgos de VTE en las usuarias de estas píldoras (Food and Drug Administration, 2012; Jick, 2011; Parkin, 2011). El desogestrel y el gestodeno también están implicados y contribuyen a riesgos elevados similares (Stegeman, 2013; Vinogradova, 2015).

Neoplasia

La mayoría de los estudios indican que las COC en general no están asociadas con un mayor riesgo del cáncer (Cibula, 2010). De hecho, se ha demostrado un efecto protector contra el cáncer de ovario y endometrio (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, 2008; Tsilidis, 2011: Grupo de Colaboración sobre Estudios Epidemiológicos del Cáncer de Ovario, 2008; Tsilidis, 2011). Como excepción, el riesgo relativo de displasia del cuello uterino y el cáncer de cuello uterino es mayor en las usuarias actuales de COC, pero esto disminuye después de que se suspenda el uso. Después de 10 años o más, el riesgo vuelve a ser como el de las que nunca las han usado (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, 2007: Colaboración Internacional de Estudios de Epidemiología del Cáncer del Cuello Uterino, 2007). No está claro si las COC contribuyen al desarrollo del cáncer de mama. Los estudios principales no muestran ningún riesgo o un riesgo pequeño entre las usuarias actuales, que decrece con el tiempo después del cese (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996; Hannaford, 2007; Marchbanks, 2002: Grupo de Colaboración sobre Factores Hormonales en el Cáncer de Mama, 1996; Hannaford, 2007; Marchbanks, 2002).

Aunque el uso de COC en el pasado estuvo relacionado con el desarrollo de la *hiperplasia nodular focal* y el *adenoma hepático benigno*, numerosos estudios no apoyan esto (Heinemann, 1998). Además, ninguna evidencia avala la preocupación por un mayor riesgo de cáncer hepatocelular (Maheshwari, 2007). Para las mujeres con tumores conocidos, las COC pueden usarse en las que tienen aquellas con hiperplasia nodular focal, pero se consiguen evitar en aquellas con adenoma hepático benigno y carcinoma hepatocelular (Kapp, 2009b). Las tasas de cáncer colorrectal parecen reducirse en todas las usuarias (Bosetti, 2009; Luan, 2015).

Otros efectos

La colestasis y la ictericia colestásica son poco frecuentes, pero se resuelven cuando se suspenden las COC. En las mujeres que tienen hepatitis activa, las COC no deben iniciarse, pero estas pueden continuar en las mujeres que experimentan un brote de su enfermedad hepática mientras ya están tomando las COC. El uso de anticonceptivos de progestina sola en estas mujeres no está restringido. También, no hay razón para retener las COC de las mujeres que se han recuperado. La cirrosis compensada leve no limita el uso de las COC o métodos de progestina sola. Pero en aquellas con enfermedad descompensada grave, se evitan todos los métodos hormonales (Kapp, 2009a).

El cloasma, el cual es una hiperpigmentación de la cara y la frente, es más probable en mujeres, quienes demostraron ese cambio durante el embarazo (capítulo 4, p. 53). Esto es menos común con las formulaciones de estrógeno de dosis baja. Aunque anteriormente se utilizaban para tratar los quistes ováricos funcionales, se ha demostrado que las formulaciones de COC en dosis bajas no tienen efectos relacionados con la resolución o prevención de quistes (European Society of Human Reproduction and Embryology, 2001; Grimes, 2014: Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología, 2001; Grimes, 2014).

Muchos beneficios no anticonceptivos están asociados con el uso de COC (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c). De hecho, las COC pueden emplearse para estos efectos, incluso en aquellas que no tienen necesidades anticonceptivas. La dismenorrea y el sangrado menstrual abundante disminuyen con el uso de COC. Otra acción es mejorar las afecciones androgénicas como el acné y el hirsutismo. Para las mujeres con trastorno disfórico premenstrual (PMDD, *premenstrual dysphoric disorder*), varios estudios han demostrado una mejoría de los sín-

tomas en las personas, quienes usan COC que contiene drospirenona Yaz (López, 2012b; Pearlstein, 2005; Yonkers, 2005).

■ Parche transdérmico

El parche *Ortho Evra* contiene etinilestradiol y la progestina norelgestromina. Tiene una capa interna que contiene una matriz adhesiva y hormonal y una capa externa resistente al agua. Por tanto, las mujeres pueden usar el parche en bañeras, duchas, piscinas, saunas y bañeras de hidromasaje sin disminuir la eficacia. El parche se puede aplicar en las nalgas, la parte superior del brazo externo, la parte inferior del abdomen o la parte superior del torso, pero se evita en los senos. Debido a que las hormonas se combinan con el adhesivo, la adherencia inadecuada de la piel disminuirá la absorción y la eficacia de la hormona. Por tanto, si un parche está tan mal adherido que requiere refuerzo con cinta, debe reemplazarse.

El inicio del parche es el mismo que para las COC y se aplica un nuevo parche de forma semanal durante 3 semanas, seguido de 1 semana sin parches para permitir el sangrado por supresión. Si bien un parche se usa de manera ideal por no más de 7 días, los niveles hormonales permanecen en un rango efectivo hasta 9 días. Esto proporciona una ventana de 2 días para los retrasos en el cambio de parches (Abrams, 2001).

En general, el parche transdérmico y el anillo vaginal producen cambios metabólicos, efectos secundarios y tasas de eficacia comparables a las de las píldoras de COC. Sin embargo, el parche se ha asociado con un mayor riesgo de tromboembolismo en algunos estudios, pero no en todos (Cole, 2007; Jick, 2010; Lidegaard, 2011). En respuesta, la Administración de Alimentos y Medicamentos (2015b) aprobó el etiquetado para el parche para indicar que el riesgo de VTE puede aumentar en comparación con otras COC y las estimaciones de riesgo relativo varían de 1.2 a 2.2. La obesidad (90 kg o más) puede asociarse con un mayor riesgo de insuficiencia de anticonceptivos de parche (Janssen Pharmaceuticals, 2015; Ziemann, 2002). Finalmente, la reacción del sitio de aplicación y la sensibilidad en los senos son más frecuentes durante los ciclos iniciales en las usuarias de parches (Urdl, 2005).

■ Anillo transvaginal

El *NuvaRing* es otra forma de anticoncepción hormonal combinada, y es un anillo intravaginal flexible. El anillo está compuesto de etinil vinil acetato, y mide 54 mm de diámetro y 4 mm en sección transversal (figura 38-5). Durante la inserción, el anillo se compri-

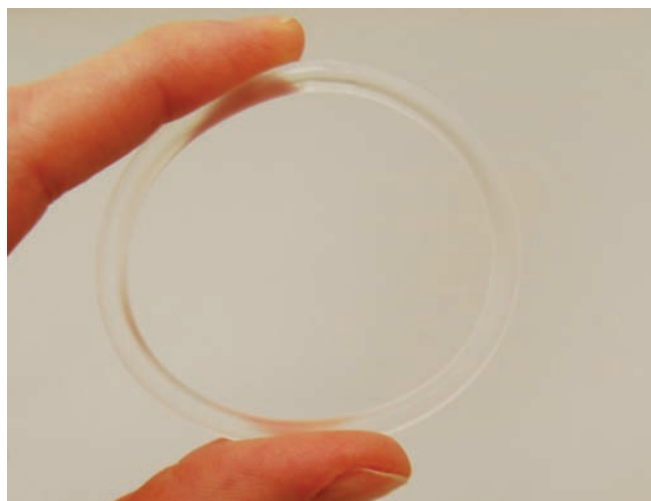


FIGURA 38-5 NuvaRing: anillo de anticonceptivos vaginales que libera estrógeno y progestina.

me y se introduce en la vagina, pero no se requiere una orientación final específica dentro de la vagina. Su núcleo libera etinilestradiol y el progestágeno etonogestrel, que se absorben a través del epitelio vaginal. Antes de ser dispensados, los anillos se refrigeran y, una vez dispensados, su vida útil es de 4 meses. El anillo se coloca dentro de los 5 días de la aparición de la menstruación y, después de 3 semanas de uso, se retira durante 1 semana para permitir el sangrado por supresión. Se seguirá proporcionando anticoncepción, si se deja un anillo en su lugar durante una cuarta semana (Merck, 2016b).

La satisfacción de la paciente es alta con este método, aunque la vaginitis, los eventos relacionados con el anillo y la leucorrea son más comunes (Lopez, 2013b; Oddsson, 2005). A pesar de esto, no se ha encontrado ningún efecto perjudicial en el tracto reproductivo inferior, ni en los epitelios endometriales (Lete, 2013; Veres, 2004). Un anillo se puede usar de forma simultánea con medicamentos vaginales o con un tampón (Haring, 2003; Verhoeven, 2004a, b). Aproximadamente 70% de las parejas sienten que suena durante el coito (Dieben, 2002). Si esto es molesto, el anillo puede retirarse para el coito, pero debe reemplazarse dentro de las 3 horas para mantener la eficacia.

■ Anticonceptivos de progestina inyectables

Ambos intramusculares: el acetato de medroxiprogesterona de depósito —Depo Provera (DMPA)—150 mg cada 3 meses, y el enantato de noretisterona, 200 mg cada 2 meses, son anticonceptivos de progestina inyectables usados en todo el mundo. De los dos, el DMPA está disponible en Estados Unidos. El DMPA se inyecta en el músculo deltoides o glúteos, pero se evita el masaje para asegurar que el medicamento se libere lentamente. De forma alternativa, también está disponible una versión subcutánea, *depo-subQ provera 104*, la cual se inyecta en el tejido subcutáneo del muslo o abdomen anterior cada 3 meses.

El DMPA es efectivo y como con otros métodos de progestina sola, la anticoncepción se proporciona mediante la inhibición de la ovulación, una mayor viscosidad del moco cervical y la creación de un endometrio desfavorable para la implantación de óvulos. La inyección inicial se administra dentro de los primeros 5 días posteriores al inicio de la menstruación. Los niveles séricos suficientes para la anticoncepción se observan a las 24 horas. Por tanto, no se requiere ningún método anticonceptivo adicional para el inicio dentro de esta ventana. De forma alternativa, los datos limitados apoyan una “iniciación rápida” o el inicio del DMPA independientemente del día del ciclo. Si se implementa así, los investigadores recomiendan un resultado negativo inicial de la prueba de embarazo antes de la inyección, un método anticonceptivo suplementario durante los 7 días posteriores a la inyección y una segunda prueba de embarazo después de 3 a 6 semanas para identificar un embarazo precoz (Rickert, 2007; Sneed, 2005). Los embarazos concebidos durante el uso de DMPA no están asociados con un mayor riesgo de malformación fetal (Katz, 1985). Para las mujeres que se presentan para la reinyección intramuscular con DMPA después de 13 semanas o para la reinyección subcutánea con DMPA más de 14 semanas después de la dosis previa, el fabricante recomienda la exclusión del embarazo antes de la reinyección (Pfizer, 2015a, b).

Acciones y efectos secundarios

Las progestinas inyectadas ofrecen la conveniencia de un programa de dosificación de 3 meses, una eficacia anticonceptiva comparable o mejor que las COC y un deterioro mínimo o nulo de la lactancia. La anemia por deficiencia de hierro es menos probable en las usuarias a largo plazo debido a la amenorrea, la cual se desarrolla hasta 50% después de 1 año y 80% después de 5 años.

Al igual que en otros anticonceptivos de progestina sola, el sangrado menstrual irregular es común y una cuarta parte de las mujeres suspendió el DMPA en el primer año debido a esto (Cromer, 1994). Sólo para el DMPA, la anovulación prolongada puede seguir a la interrupción, lo que resulta en un retraso en la reanudación de la fertilidad. Después de detener las inyecciones, una cuarta parte de las pacientes no reanuda la menstruación regular hasta 1 año (Gardner, 1970). En consecuencia, el DMPA puede no ser ideal para aquellas mujeres que planean usar el control de la natalidad sólo de forma breve antes de intentar la concepción.

Al igual que con otras progestinas, el DMPA no se ha asociado con eventos cardiovasculares o enfermedad cerebrovascular en mujeres sanas. Sin embargo, en aquellas con hipertensión intensa, se ha encontrado un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular en las usuarias de DMPA (World Health Organization, 1998). Además, los autores de los MEC de Estados Unidos expresan su preocupación con respecto a los efectos hipoestrogénicos y la reducción de los niveles de HDL del DMPA en mujeres con enfermedad vascular o riesgos múltiples de enfermedad cardiovascular.

Generalmente, el incremento de peso se atribuye al DMPA y estos aumentos son comparables entre las dos formas de depósito (Bahamondes, 2001; Vickery, 2013; Westhoff, 2007c). En las usuarias a largo plazo, la pérdida de la densidad mineral ósea también es un problema potencial (Petitti, 2000; Scholes, 1999). En 2004, la FDA agregó una advertencia de caja negra al etiquetado del DMPA, que señala que esta preocupación probablemente sea más relevante para las adolescentes, quienes están formando masa ósea y las mujeres perimenopáusicas, que pronto tendrán un aumento de la pérdida ósea durante la menopausia. De manera que, la Organización Mundial de la Salud (1998) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b) creen que el DMPA no debe restringirse en esos grupos de alto riesgo. Además, parece prudente reevaluar los riesgos y beneficios generales durante el uso prolongado. Es algo reconfortante que la pérdida ósea parece ser reversible después de la interrupción del tratamiento, aunque la reversión no se completa después de 18 a 24 meses (Clark, 2006; Scholes, 2002).

■ Píldoras de progestina sola

Las denominadas *minipíldoras* son anticonceptivos de progestina sola que se toman diariamente. Estos anticonceptivos no han alcanzado una gran popularidad y son utilizados por sólo 0.4% de las mujeres estadounidenses en edad reproductiva (Hall, 2012). A diferencia de las COC, no inhiben de manera confiable la ovulación. Más bien, su efectividad depende más del engrosamiento del moco cervical y de la atrofia endometrial. Debido a que los cambios en el moco no se mantienen durante más de 24 horas, las minipíldoras deben tomarse a la misma hora todos los días para que tengan la máxima eficacia. Si se toma una píldora de progestina sola 4 horas tarde, se debe usar un método anticonceptivo complementario durante las próximas 48 horas. Las píldoras de progestina sola están contraindicadas en mujeres con cáncer de mama conocido o embarazo. Otras precauciones se detallan en el cuadro 38-2.

MÉTODOS DE BARRERA

■ Condón masculino

Durante muchos años, los condones masculinos y femeninos, los diafragmas vaginales y la abstinencia periódica se han utilizado para la anticoncepción con éxito variable (véase cuadro 38-2). Cuando se usan correctamente, los condones brindan una protec-

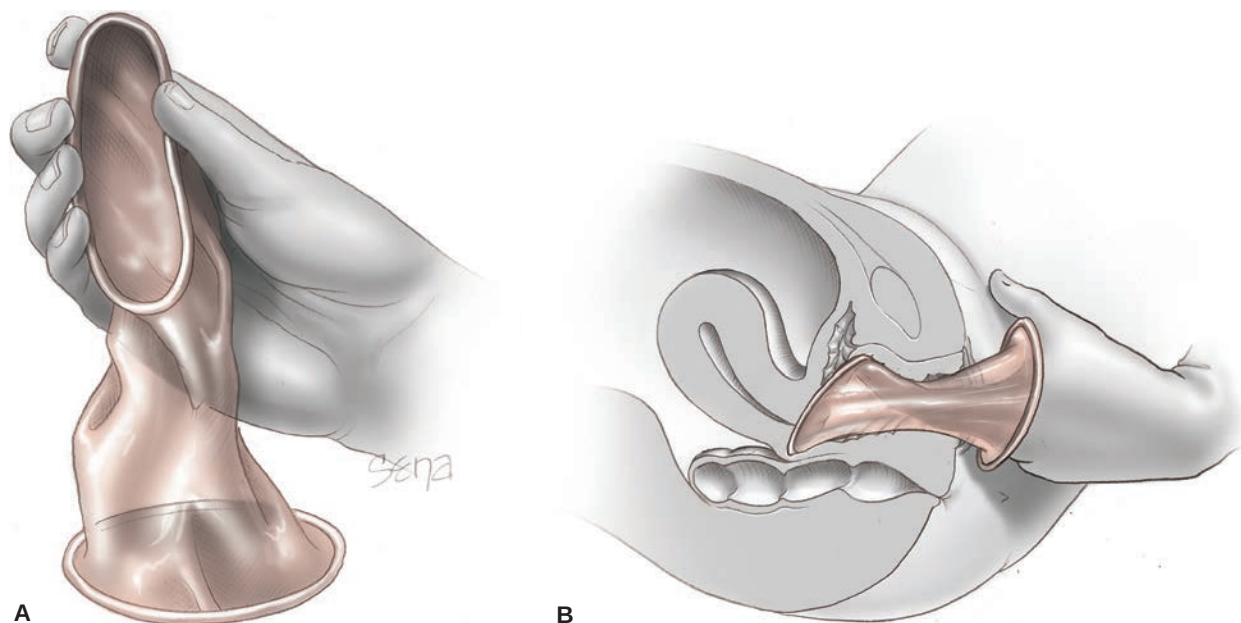


FIGURA 38-6 FC2 Inserción y colocación del condón femenino. **A.** El anillo interior se aprieta para su inserción. La vaina se inserta de forma similar a un diafragma. **B.** El anillo interior se empuja hacia adentro con un dedo índice.

ción considerable, pero no absoluta contra una amplia gama de enfermedades de transmisión sexual, incluido el VIH (Eaton, 2014). La eficacia anticonceptiva del condón masculino se ve incrementada de manera apreciable por un reservorio en la punta y, probablemente, por la adición de un espermicida. Dichos agentes, al igual que los utilizados para la lubricación, deben ser a base de agua porque los productos a base de aceite degradan los condones de látex y los diafragmas.

Para individuos sensibles al látex, los condones hechos con intestinos de cordero son efectivos, pero no brindan protección contra infecciones. Afortunadamente, se han desarrollado condones no alergénicos que están confeccionados de poliuretano o de elastómeros sintéticos. Los condones de poliuretano son efectivos contra las STD, pero tienen una mayor tasa de rotura y deslizamiento en comparación con los condones de látex (Gallo, 2012a).

■ Condón femenino

El único condón femenino disponible en Estados Unidos se comercializa como el *Condón Femenino FC2*. Es una funda de nitrilo sintético con un anillo de poliuretano flexible en cada extremo. Su anillo abierto permanece fuera de la vagina, mientras que su anillo interno cerrado se ajusta bajo la sínfisis como un diafragma (figura 38-6). El condón femenino se puede usar con lubricantes tanto a base de agua como a base de aceite. Los condones masculinos no se deben usar al mismo tiempo, porque el uso simultáneo puede causar fricción, lo cual conduce al deslizamiento, desgarramiento y desplazamiento del condón. Después del uso, el anillo externo del condón femenino debe torcerse para sellar el condón de modo que no se derrame el semen. Como valor añadido, el condón femenino puede ofrecer cierta protección contra las STD (Minnis, 2005).

■ Diafragma más espermicida

El diafragma consiste en una cúpula circular de látex de diámetro variable, soportada por un resorte de metal circunferencial cubierto de látex. Es efectivo cuando se usa en combinación con gelatina o crema espermicida. El espermicida se aplica en la copa del domo

y en el borde del dispositivo. Luego se coloca el diafragma de modo que la copa quede hacia el cuello uterino y que los vasos vaginales y la pared vaginal anterior y el cuello uterino se dividan de manera efectiva del resto de la vagina y el pene. De esta manera, el espermicida colocado en el centro se mantiene contra el cuello uterino. Cuando se coloca de forma apropiada, se dispone un borde profundo en el fórnix vaginal posterior y el borde opuesto encaja detrás de la superficie interna de la sínfisis e inmediatamente debajo de la uretra (figura 38-7). Si un diafragma es demasiado pequeño, no permanecerá en su lugar. Si es demasiado grande, es incómodo cuando se lo fuerza en la posición. Generalmente, un cistocele o prolapso uterino coexistente conduce a la inestabilidad y la expulsión. Debido a que el tamaño y la flexibilidad del resorte deben ser individualizados, los proveedores colocan el diafragma y está disponible sólo con receta médica.

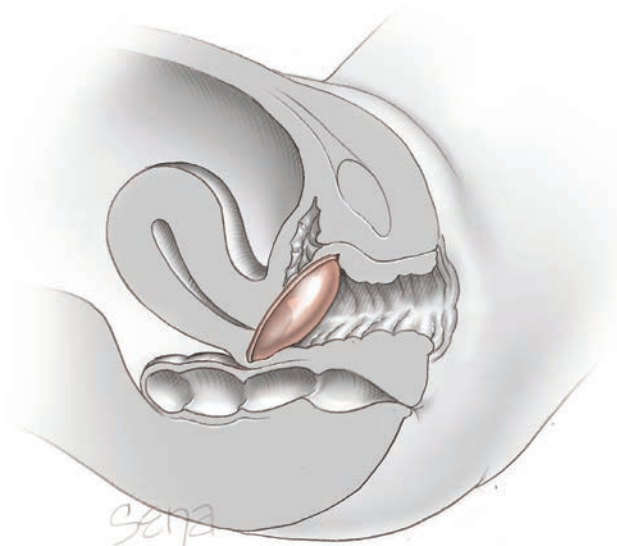


FIGURA 38-7 Un diafragma colocado crea una barrera física entre la vagina y el cuello uterino.

Para su uso, el diafragma y el espermicida se pueden insertar horas antes de la relación sexual. Si transcurren más de 6 horas, el diafragma logra permanecer, pero se coloca un espermicida adicional en la parte superior de la vagina para una máxima protección. El espermicida se vuelve a aplicar antes de cada episodio coital posterior. El diafragma no se retira durante al menos 6 horas después del coito. Debido a que el síndrome de choque tóxico se ha descrito después de su uso, puede valer la pena retirar el diafragma a las 6 horas, o al menos a la mañana siguiente, para minimizar este evento poco frecuente. El uso del diafragma está asociado con una tasa ligeramente mayor de infecciones urinarias, presumiblemente por irritación uretral debido al anillo debajo de la sínfisis.

■ Gorro cervical

Actualmente, el *FemCap* es el único gorro cervical disponible en Estados Unidos. Confeccionado de goma de silicona, tiene una forma de gorra de marinero con una cúpula que cubre el cuello uterino y un ala acampanada, la cual permite que la tapa se mantenga en su lugar por las paredes musculares de la parte superior de la vagina. Disponible en tamaños de 22, 26 y 30 mm, se usa con un espermicida aplicado una vez en la inserción a ambos lados de la copa de la cúpula. Para la anticoncepción, debe permanecer en el lugar durante 6 horas después de la relación sexual y hasta 48 horas. Incluso con un ajuste adecuado y un uso correcto, las tasas de embarazo con este método son más altas que con el diafragma (Gallo, 2012b; Mauck, 1999).

MÉTODOS BASADOS EN EL CONOCIMIENTO DE LOS DÍAS FÉRTILES

Estos métodos de planificación familiar intentan identificar los días fértiles en cada ciclo y aconsejan la abstinencia sexual durante estos días. Su principal inconveniente es su eficacia limitada, la cual se muestra en el cuadro 38-1. Las formas comunes de estos métodos basados en el conocimiento de la fertilidad (FAB, *fertility awareness based*) incluyen los días estándar, el ritmo de la temperatura, el moco cervical y los métodos sintotérmicos. Algunas aplicaciones de teléfonos inteligentes tienen como objetivo ayudar a estas prácticas (Fehring, 2013).

El *Método de los Días Estándares* aconseja a las mujeres evitar las relaciones sexuales sin protección durante los días 8 a 19 del ciclo. Para un uso exitoso, las mujeres deben tener ciclos mensuales regulares de 26 a 32 días. Aquellas que usan este método pueden marcar un calendario o pueden usar *Cycle-Beads*, que es un anillo de cuentas de conteo, para controlar el registro de sus días.

El *Método de Ritmo de Temperatura* se basa en un aumento sostenido de 0.4 °F en la temperatura corporal basal que generalmente precede a la ovulación. Para lograr la máxima eficacia, la mujer debe abstenerse de tener relaciones sexuales desde el primer día de la menstruación hasta el tercer día después del aumento de la temperatura.

El *Método del Moco Cervical*, también llamado método De Dos Días o Método Billings, se basa en la conciencia de la “sequedad” y la “humedad” vaginal. Estos cambios reflejan la cantidad y calidad del moco cervical en diferentes momentos del ciclo menstrual. Con el Método Billings, se requiere abstinencia desde el inicio de la menstruación hasta 4 días después de que se identifica el moco resbaladizo. Con el Método De Dos Días, el coito se considera seguro si una mujer no observó mucosidad el día del coito planeado o el día anterior.

El *Método Sintotérmico* combina cambios en el moco cervical-inicio del periodo fértil; cambios en la temperatura corporal basal,

final del periodo fértil y cálculos para estimar el tiempo de ovulación. Este método es más complejo de aprender y aplicar, pero no mejora de manera apreciable la eficacia.

ESPERMICIDAS

Estos anticonceptivos se comercializan de manera diversa como cremas, jaleas, supositorios, películas y espuma en aerosol. La mayoría se puede comprar sin receta médica. Se consideran un método menos eficaz (consúltese cuadro 38-1). Si se produce el embarazo, no son teratogénicos (Briggs, 2015).

Generalmente, los espermicidas funcionan al proporcionar una barrera física a la penetración de espermatozoides y una acción química espermicida. El ingrediente activo es nonoxinol-9 u octoxinol-9. Aunque estos son espermicidas, no proporcionan protección contra las STD. Idealmente, los espermicidas deben depositarse alto en la vagina en contacto con el cuello uterino poco antes del coito. Su duración de efectividad máxima generalmente no es más de 1 hora y después de eso, deben reinsertarse antes de repetir la relación sexual. Se evitan las duchas durante al menos 6 horas después del coito.

■ Esponja anticonceptiva

La esponja anticonceptiva *Today* es un dispositivo de venta libre, de talla única para todas. El disco de poliuretano impregnado con nonoxinol-9 tiene un grosor de 2.5 cm y un ancho de 5.5 cm y presenta una hendidura en un lado y un lazo de satén en el otro (figura 38-8). La esponja se puede insertar hasta 24 horas antes del coito y mientras está en su lugar, proporciona anticoncepción independientemente de la frecuencia de la relación sexual. Debe permanecer en su lugar durante 6 horas después del coito. El embarazo se previene principalmente con el espermicida nonoxinol-9 y, en menor medida, cubriendo el cuello uterino y absorbiendo el semen.

Aunque la esponja es posiblemente más conveniente que el diafragma o el condón, es menos eficaz que cualquiera de los dos (Kuyoh, 2013). Las causas más comunes para la interrupción del

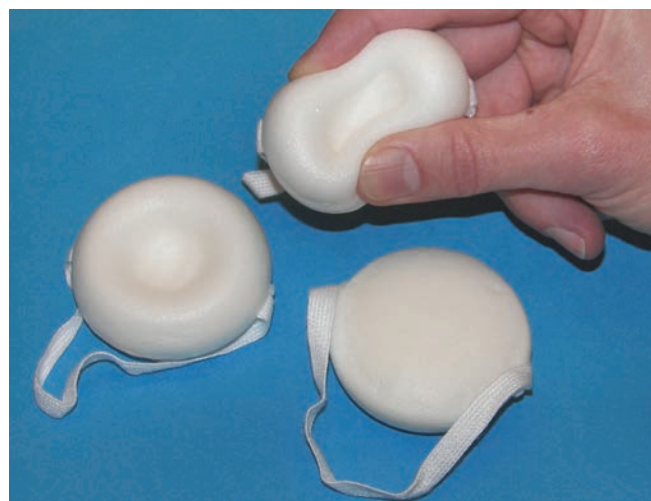


FIGURA 38-8 Esponjas *Today*. La esponja se humedece con agua del grifo y se aprieta suavemente para crear espuma ligera. Luego se coloca en la hendidura y de manera directa contra el cuello uterino. El lazo de tela se arrastra dentro de la vagina y se puede enganchar con un dedo para luego extraer la esponja.

CUADRO 38-3 Métodos disponibles para usar como anticoncepción de emergencia

Método	Formulación	Píldoras por dosis	Número de dosis ^a
Píldora de progestina sola			
Plan B de un paso	150 mg LNG	1	1
Siguiente dosis de elección			
Píldora PRM			
Ella	30 mg de acetato de ulipristal	1	1
Píldoras COC^{b, c}			
Ogestrel	0.05 mg EE + 0.5 mg norgestrel	2	2
Cryselle, Ogestrel bajo	0.03 mg EE + 0.3 mg norgestrel	4	2
Enpresse (naranja), Trivora (rosa)	0.03 mg EE + 0.125 mg LNG	4	2
Levora, Seasonale	0.03 mg EE + 0.15 mg LNG	4	2
Aviane, LoSeasonique (naranja)	0.02 mg EE + 0.1 mg LNG	5	2
IUD que contiene cobre			
Paragard T 380A			

^a Se toman con 12 horas de diferencia, si son múltiples.

^b También se pueden usar otras marcas de COC con formulaciones idénticas a las anteriores.

^c El uso de un agente antiemético antes de tomar el medicamento, disminuirá el riesgo de náuseas, lo cual es un efecto secundario común.

COC (combination oral contraceptive): combinación de anticonceptivos orales; EE (ethinyl estradiol): etinilestradiol; IUD (intrauterine device): dispositivo intrauterino; LNG (levonorgestrel): levonorgestrel; PRM (progesterone-receptor modulator): modulador del receptor de progesterona.

método son: embarazo, irritación, malestar o vaginitis (Beckman, 1989). Aunque el síndrome de golpe tóxico se ha reportado con la esponja anticonceptiva, es poco frecuente y la evidencia sugiere que la esponja puede limitar la producción de la exotoxina estafilocócica responsable (Remington, 1987). Aun así, se recomienda que la esponja no se use durante la menstruación o el puerperio.

ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA

Después de una relación sexual sin protección, muchas mujeres se presentan para recibir atención anticonceptiva. Varios regímenes de anticoncepción de emergencia (EC, *emergency contraception*) reducen de manera sustancial la probabilidad de un embarazo no deseado cuando se usan correctamente. Los métodos actuales incluyen los COC, las progestinas, antagonistas de progesterona y los IUD que contienen cobre (cuadro 38-3). En general, el IUD es más efectivo y el acetato de ulipristal es el régimen oral más eficiente (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017a). Los pacientes pueden obtener información sobre la anticoncepción de emergencia llamando al 1-888-NOT-2-LATE o accediendo al Sitio Web de Anticoncepción de Emergencia: <http://not-2-late.com>

■ Anticoncepción de emergencia hormonal

Excepto por la alergia a un componente en particular, ninguna afeción en el MEC de Estados Unidos contraindica los métodos hormonales de EC. Con los regímenes de progestina sola, el levonorgestrel se toma como una dosis única de 1.5 mg (Arowojolu, 2002). Actualmente se recomienda esto en lugar de dos dosis de 0.75 mg separadas por 12 o 24 horas (Ngai, 2005). La dosificación comienza idealmente dentro de las 72 horas de coito sin protección, pero puede administrarse hasta 120 horas. En particular, el régimen de dosis única está disponible sin receta médica para todas las mujeres en edad reproductiva (Food and Drug Administration, 2013, 2015a).

Actualmente, un modulador del receptor de progesterona disponible para EC es el acetato de ulipristal y se comercializa como *Ella*. Se toma como una tableta única de 30 mg hasta 120 horas después de la relación sexual sin protección (Brache, 2010; Watson, 2010).

También conocido como el *método Yuzpe*, este antiguo método de EC proporciona un mínimo de 100 µg de etinilestradiol y 0.5 mg de levonorgestrel en cada una de las dos dosis. Como se muestra en el cuadro 38-3, se puede lograr una dosis suficiente con dos o más píldoras. La primera dosis se toma idealmente dentro de las 72 horas posteriores a la relación sexual, pero puede administrarse hasta 120 horas. La dosis inicial es seguida 12 horas después por una segunda dosis equivalente.

El principal mecanismo con todos los regímenes hormonales es la inhibición o el retraso de la ovulación. De los métodos orales, las tasas de fracaso son más bajas con el ulipristal (1 a 2%) y más altas con el método Yuzpe (2 a 3.5%) (Cleland, 2014). En caso de que la EC no prevenga el embarazo o esté fuera de tiempo, no se han observado asociaciones con malformaciones congénitas importantes o complicaciones del embarazo con estos métodos hormonales (Jatlaoui, 2016; Levy, 2014).

Con la administración de EC, las náuseas y los vómitos logran ser un efecto secundario importante (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015b; Gemzell-Danielsson, 2013). En consecuencia, se puede prescribir un antiemético oral al menos 1 hora antes de cada dosis (Rodríguez, 2013). Si una mujer vomita dentro de las 2 horas de una dosis, la dosis se repite.

■ Dispositivos intrauterinos que contienen cobre

Para las mujeres candidatas, la inserción del Cu-IUD es el método anticonceptivo de emergencia más eficaz y proporciona un método anticonceptivo efectivo de 10 años (Cheng, 2012). Si se coloca un IUD hasta 5 días después del coito sin protección, la tasa de falla se aproxima a sólo 0.1% (Cleland, 2012; Wu, 2010).

ANTICONCEPCIÓN PUERPERAL

Para las madres que están amamantando exclusivamente, la ovulación durante las primeras 10 semanas después del parto es poco probable. Sin embargo, la lactancia no es un método confiable de planificación familiar para las mujeres cuyos bebés están en un horario de alimentación diurno. Además, la espera de la primera menstruación implica un riesgo de embarazo, porque la ovulación por lo general antecede a la menstruación. Ciertamente, después de la primera menstruación, la anticoncepción es esencial a menos que la mujer desee un embarazo.

Como se muestra en el cuadro 38-2, todos los métodos pueden ser adecuados para las madres que lactan después de las primeras semanas, durante las cuales los riesgos de tromboembolismo siguen siendo grandes. Con todos los métodos hormonales, se excretan cantidades muy pequeñas en la leche materna, pero no se han reportado efectos adversos en los bebés (Phillips, 2015; World Health Organization, 1988). Aunque no son robustos, algunos estudios anteriores relacionan la disminución del aumento de peso infantil o el volumen de leche con el inicio temprano de la combinación de anticonceptivos orales, antes de las 6 semanas posteriores al parto (Lopez, 2015c; Tepper, 2016a).

REFERENCIAS

- Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, *et al.* Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD003449.
- Abrams LS, Skee DM, Wong FA, *et al.* PhaMRacokinetics of norelgestromin and ethinyl estradiol from two consecutive contraceptive patches. *J Clin PhaMRacol* 2001;41:1232.
- Aksoy H, Aksoy Ü, Ozyurt S, *et al.* Lidocaine 10% spray to the cervix reduces pain during intrauterine device insertion: a double-blind randomised controlled trial. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2016;42(2):83.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Brand versus generic oral contraceptives. *Committee Opinion* núm. 375, August 2007, Reaffirmed 2015a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Emergency contraception. *Practice Bulletin* núm. 152, September 2015b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Increasing access to contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy. *Committee Opinion* núm. 642, October 2015c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Adolescents and long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Committee Opinion* núm. 539, October 2012, Reaffirmed 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Depot medroxyprogesterone acetate and bone effects. *Committee Opinion* núm. 602, June 2014, Reaffirmed 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Noncontraceptive use of hormonal contraceptives. *Practice Bulletin* núm. 110, January 2010, Reaffirmed 2016c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Practice Bulletin* núm. 84, August 2007, Reaffirmed 2016d.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Access to emergency contraception. *Committee Opinion* núm. 707, July 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Benefits and risks of sterilization. *Practice Bulletin* núm. 133, February 2013, Reaffirmed 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Practice Bulletin* núm. 186, November 2017c.
- Anttila L, Bachmann G, Hernádi L, *et al.* Contraceptive efficacy of a combined oral contraceptive containing ethinyl oestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis of four open-label studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;155(2):180.
- Aoun J, Dines VA, Stovall DW, *et al.* Effects of age, parity, and device type on complications and discontinuation of intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 2014;123(3):585.
- Apter D, Gemzell-Danielsson K, Hauck B, *et al.* PhaMRacokinetics of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems and effects on ovulation rate and cervical function: pooled analyses of phase II and III studies. *Fertil Steril* 2014;101(6):1656.
- Arowojolu AO, Okewole IA, Adekunle AO, *et al.* Comparative evaluation of the effectiveness and safety of two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigerians. *Contraception* 2002;66(4):269.
- Backman T, Rauramo I, Huhtala S, *et al.* Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(1):50.
- Bahamondes L, Brache V, Meirik O, *et al.* A 3-year multicentre randomized controlled trial of etonogestrel- and levo-norgestrel-releasing contraceptive implants, with non-randomized matched copper-intrauterine device controls. *Hum Reprod* 2015;30(11):2527.
- Bahamondes L, Del Castillo S, Tabares G, *et al.* Comparison of weight increase in users of depot medroxyprogesterone acetate and copper IUD up to 5 years. *Contraception* 2001;64(4):223.
- Bayer Group. Jadelle. data sheet. 2015. Disponible en: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/j/Jadelleimplan.pdf>. Consultado en Octubre 11, 2016.
- Bayer HealthCare PhaMRaceuticals. Yaz. highlights of prescribing information. 2015. Disponible en: http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/fhc/YAZ_PL.pdf. Consultado en Octubre 11, 2016.
- Beckman LJ, Murray J, Harvey SM, *et al.* The contraceptive sponge: factors in initiation and discontinuation of use. *Contraception* 1989;40:481.
- Bednarek PH, Creinin MD, Reeves MF, *et al.* Immediate versus delayed IUD insertion after uterine aspiration. *N Engl J Med* 2011;364(23):2208.
- Bednarek PH, Creinin MD, Reeves MF, *et al.* Post-Aspiration IUD Randomization (PAIR) Study Trial Group. Prophylactic ibuprofen does not improve pain with IUD insertion: a randomized trial. *Contraception* 2015;91(3):193.
- Birgisson NE, Zhao Q, Secura GM, *et al.* Positive testing for *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* and the risk of pelvic inflammatory disease in IUD users. *J Womens Health* 2015;24(5):354.
- Boortz HE, Margolis DJ, Ragavendra N, *et al.* Migration of intrauterine devices: radiologic findings and implications for patient care. *Radiographics* 2012;32(2):335.
- Bosetti C, Bravi F, Negri E, *et al.* Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15(5):489.
- Brache V, Cochon L, Jesam C, *et al.* Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod* 2010;25(9):2256.
- Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 10a. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
- Buhling KJ, Zite NB, Lotke P, *et al.* Worldwide use of intrauterine contraception: a review. *Contraception* 2014;89(3):162.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR* 2015;64(3):1.
- Chan WS, Ray J, Wai EK, *et al.* Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004;164:741.
- Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, *et al.* Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996;94:483.
- Chen BA, Reeves MF, Hayes JL, *et al.* Postplacental or delayed insertion of the levonorgestrel intrauterine device after vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116(5):1079.
- Cheng L, Che Y, Gulmezoglu AM, *et al.* Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD001324.
- Cibula D, Gompel A, Mueck AO, *et al.* Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010;16(6):631.
- Ciet P, Litmanovich DE. MR safety issues particular to women. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2015;23(1):59.
- Civic D, Scholes D, Ichikawa L, *et al.* Depressive symptoms in users and non-users of depot medroxyprogesterone acetate. *Contraception* 2000;61(6):385.
- Clark MK, Sowers M, Levy B, *et al.* Bone mineral density loss and recovery during 48 months in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2006;86:1466.
- Cleland K, Raymond EG, Westley E, *et al.* Emergency contraception review: evidence-based recommendations for clinicians. *Clin Obstet Gynecol* 2014;57(4):741.
- Cleland K, Zhu H, Goldstuck N, *et al.* The efficacy of intrauterine devices for emergency contraception: a systematic review of 35 years of experience. *Hum Reprod* 2012;27(7):1994.
- Cole JA, NoMRan H, Doherty M, *et al.* Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol* 2007;109:339.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, *et al.* Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative

- reanalysis of data of 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet* 2008;371:303.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies*. *Lancet* 1996;347:1713.
- Correia L, Ramos AB, Machado AI, *et al*. Magnetic resonance imaging and gynecological devices. *Contraception* 2012;85(6):538.
- Cromer BA, Smith RD, Blair JM, *et al*. A prospective study of adolescents who choose among levonorgestrel implant (Norplant), medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), or the combined oral contraceptive pill as contraception. *Pediatrics* 1994;94:687.
- Croxatto HB, Mäkäräinen L. The phaMRacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. *Contraception* 1998;58:91S.
- Curtis EM, Pine L. *Actinomyces* in the vaginas of women with and without intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:880.
- Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, *et al*. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2016. *MMWR* 2016a;65(4):1.
- Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, *et al*. U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *MMWR* 2016b;65(3):1.
- Daniels K, Daugherty J, Jones J, *et al*. Current contraceptive use and variation by selected characteristics among women aged 15-44: United States, 2011-2013. *Natl Health Stat Report* 2015;86:1.
- Dieben TO, Roumen FJ, Apter D, *et al*. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2002;100:585.
- Dorflinger LJ. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception* 2002;65(1):47.
- Dragoman M, Curtis KM, Gaffield ME, *et al*. Combined hormonal contraceptive use among women with known dyslipidemias: a systematic review of critical safety outcomes. *Contraception* 2016;94(3):280.
- Drey EA, Reeves MF, Ogawa DD, *et al*. Insertion of intrauterine contraceptives immediately following first- and second-trimester abortions. *Contraception* 2009;79(5):397.
- Eaton EF, Hoesley CJ. Barrier methods for human immunodeficiency virus prevention. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(4):585.
- Edelman A, Micks E, Gallo MF, *et al*. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD004695.
- ESHRE Capri Workshop Group. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Hum Reprod Update* 2013;19(5):471.
- Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, *et al*. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330:63.
- European Society of Human Reproduction and Embryology-ESHRE Capri Workshop Group: Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod* 2001;16(7):1527.
- Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, *et al*. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992; 339:785.
- Fehring RJ, Schneider M, Raviele K, *et al*. Randomized comparison of two internet-supported fertility-awareness-based methods of family planning. *Contraception* 2013;88(1):24.
- Ferguson CA, Costescu D, Jamieson MA, *et al*. Transmural migration and perforation of a levonorgestrel intrauterine system: a case report and review of the literature. *Contraception* 2016;93(1):81.
- FHI 360. Sino-implant (II) project. 2012. Disponible en: https://www.urbanreproductivehealth.org/sites/mle/files/fhi360_factsheet_sino-implant_5.30.2012.pdf. Consultado en July 1, 2016.
- Finer LB, Zolna MR. Declines in unintended pregnancy in the United States, 2008-2011. *N Engl J Med* 2016;374(9):843.
- Food and Drug Administration. Citizen petition partial approval and denial response from FDA CDER to state of Wisconsin (Department of Justice). 2015a. Disponible en: <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2001-P-0123-0188>. Consultado en October 10, 2016.
- Food and Drug Administration. FDA approves Plan B One-Step emergency contraceptive for use without a prescription for all women of child-bearing potential. 2013. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm358082.htm>. Consultado en June 21, 2016.
- Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Updated information about the risk of blood clots in women taking birth control pills containing drospirenone. 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299305.htm>. Consultado en July 7, 2016.
- Food and Drug Administration. FDA MedWatch 2004 Safety Alert-Depo-Provera (medroxyprogesterone acetate injectable suspension). 2004. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm154784.htm>. Consultado en October 10, 2016.
- Food and Drug Administration. Orange book: approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. 2016. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>. Consultado en October 10, 2016.
- Food and Drug Administration. Ortho Evra (norgestrel/ ethinyl estradiol) transdermal system. 2015b. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm211821.htm>. Consultado en July 7, 2016.
- Fox MC, Oat-Judge J, Severson K, *et al*. Immediate placement of intrauterine devices after first and second trimester pregnancy termination. *Contraception* 2011;83(1):34.
- Fulkerson Schaeffer S, Gimovsky AC, *et al*. Pregnancy and delivery with an intrauterine device in situ: outcomes in the National Inpatient Sample Database. *J Matern Fetal Neonatal Med* October 26, 2017 [Epub ahead of print].
- Furlong LA. Ectopic pregnancy risk when contraception fails. *J Reprod Med* 2002;47:881.
- Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, *et al*. Non-latex versus latex male condoms for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2012a:CD003550, 2006, Reassessed.
- Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, *et al*. Cervical cap versus diaphragm for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2012b;4:CD003551, 2002, Reassessed.
- Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, *et al*. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst* 2014; Rev 1:CD003987.
- Gardner JM, Mishell DR Jr. Analysis of bleeding patterns and resumption of fertility following discontinuation of a long-acting injectable contraceptive. *Fertil Steril* 1970; 21:286.
- Gemzell-Danielsson K, Rabe T, Cheng L, *et al*. Emergency contraception. *Gynecol Endocrinol* 2013;29 Suppl 1:1.
- Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D, *et al*. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 2012;97(3):616.
- Godfrey EM, Folger SG, Jeng G, *et al*. Treatment of bleeding irregularities in women with copper-containing IUDs: a systematic review. *Contraception* 2013;87(5):549.
- Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, *et al*. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD006134.
- Grimes DA, Schulz KF. Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001327, 2001, Reaffirmed 2012.
- Grunloh DS, Casner T, Secura GM, *et al*. Characteristics associated with discontinuation of long-acting reversible contraception within the first 6 months of use. *Obstet Gynecol* 2013;122(6):1214.
- Hall KS, Trussell J, Schwarz EB, *et al*. Progestin-only contraceptive pill use among women in the United States. *Contraception* 2012;86(6):653.
- Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, *et al*. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 2007;335:651.
- Haring T, Mulders TMT. The combined contraceptive ring NuvaRing® and spermicide co-medication. *Contraception* 2003;67:271.
- Harrison-Woolrych M, Ashton J, Coulter D, *et al*. Uterine perforation on intrauterine device insertion: is the incidence higher than previously reported? *Contraception* 2003;67:53.
- Heinemann K, Reed S, Moehner S, *et al*. Risk of uterine perforation with levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices. *Contraception* 2015;91(4):274.
- Heinemann LA, Weimann A, Gerken G, *et al*. Modern oral contraceptive use and benign liver tumors: the German Benign Liver Tumor Case-Control Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:194.
- Hidalgo MM, Lisono C, Juliato CT, *et al*. Ovarian cysts in users of Implanon and Jadelle subdermal contraceptive implants. *Contraception* 2006;73(5):532.
- Horton LG, Simmons KB, Curtis KM, *et al*. Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: a systematic review. *Contraception* 2016;94(6):590.
- Hubacher D, Lara-Ricalde R, Taylor DJ, *et al*. Use of copper intrauterine devices and the risk of tubal infertility among nulligravid women. *N Engl J Med* 2001;345:561.
- Hubacher D, Reyes V, Lillo S, *et al*. Pain from copper intrauterine device insertion: randomized trial of prophylactic ibuprofen. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(5):1272.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370:1609.
- Janssen PhMRaceuticals. ORTHO EVRA prescribing information. 2015. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021180s0471bl.pdf. Consultado en July 7, 2016.

- Jatlaoui TC, Riley H, Curtis KM. Safety data for levonorgestrel, ulipristal acetate and Yuzpe regimens for emergency contraception. *Contraception* 2016;93(2):93.
- Jatlaoui TC, Riley HE, Curtis KM, *et al.* The safety of intrauterine devices among young women: a systematic review. *Contraception* 2017;95(1):17.
- Jecht EW, Bernstein GS. The influence of copper on the motility of human spermatozoa. *Contraception* 1973;7:381.
- Jick SS, Hagberg KW, Kaye JA *et al.* ORTHO EVRA and venous thromboembolism: an update. *Contraception* 2010;81(5):452.
- Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011;340: d2151.
- Kaislasuo J, Suhonen J, Gissler M, *et al.* Uterine perforation caused by intrauterine devices: clinical course and treatment. *Hum Reprod* 2013;28(6):1546.
- Kapp N, Curtis KM. Hormonal contraceptive use among women with liver tumors: a systematic review. *Contraception* 2009a;80(4):387.
- Kapp N, Tilley IB, Curtis KM. *et al.* The effects of hormonal contraceptive use among women with viral hepatitis or cirrhosis of the liver: a systematic review. *Contraception* 2009b;80(4):381.
- Katz Z, Lancet M, Skornik J, *et al.* Teratogenicity of progestogens given during the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;65(6):775.
- Kho KA, Chamsy DJ. Perforated intraperitoneal intrauterine contraceptive devices: diagnosis, management, and clinical outcomes. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21(4):596.
- Kim C, Siscovick DS, Sidney S, *et al.* Oral contraceptive use and association with glucose, insulin, and diabetes in young adult women: the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Diabetes Care* 2002;25:1027.
- Kim SK, Romero R, Kusanovic JP, *et al.* The prognosis of pregnancy conceived despite the presence of an intrauterine device (IUD). *J Perinat Med* 2010;38(1):45.
- Kim YJ, Youm J, Kim JH, *et al.* Actinomyces-like organisms in cervical smears: the association with intrauterine device and pelvic inflammatory diseases. *Obstet Gynecol Sci* 2014;57(5):393.
- Kongsayreepong R, Chutivongse S, George P, *et al.* A multicentre comparative study of serum lipids and apolipoproteins in long-term users of DMPA and a control group of IUD users. World Health Organization. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception* 1993;47(2):177.
- Krattenmacher R. Drospirenone. pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000;62:29.
- Kuyoh MA, Toroitich-Ruto C, Grimes DA, *et al.* Sponge versus diaphragm for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD003172.
- Lammer EJ, Cordero JF. Exogenous sex hormone exposure and the risk for major malformations. *JAMA* 1986;255:3128.
- Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, *et al.* Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD004861.
- Lete I, Cuesta MC, Marín JM, *et al.* Vaginal health in contraceptive vaginal ring users—a review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2013;18(4):234.
- Levi EE, Stuart GS, Zerden ML, *et al.* Intrauterine device placement during cesarean delivery and continued use 6 months postpartum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015;126(1):5.
- Levy DP, Jager M, Kapp N, *et al.* Ulipristal acetate for emergency contraception: postmarketing experience after use by more than 1 million women. *Contraception* 2014;89(5):431.
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, *et al.* Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366(24):2257.
- Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, *et al.* Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.
- Lippes J. Pelvic actinomycosis: a review and preliminary look at prevalence. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:265.
- Lopez LM, Bernholc A, Chen M, *et al.* Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8: CD008452.
- Lopez LM, Bernholc A, Hubacher D, *et al.* Immediate postpartum insertion of intrauterine device for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2015a;6:CD003036.
- Lopez LM, Bernholc A, Zeng Y, *et al.* Interventions for pain with intrauterine device insertion. *Cochrane Database Syst Rev* 2015b;7:CD007373.
- Lopez LM, Chen M, Mullins S, *et al.* Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012a;8:CD009849.
- Lopez LM, Edelman A, Chen M, *et al.* Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2013a;7:CD008815.
- Lopez LM, Grey TW, Stuebe AM, *et al.* Combined hormonal versus non-hormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015b;3:CD003988.
- Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, *et al.* Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2013b;4:CD003552.
- Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, *et al.* Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD006133.
- Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM, *et al.* Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012b;2:CD006586.
- Luan NN, Wu L, Gong TT, *et al.* Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by oral contraceptive use: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes Control* 2015;26(1):65.
- MacClellan LR, Giles W, Cole J, *et al.* Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke* 2007;38:2438.
- Madden T, McNicholas C, Zhao Q, *et al.* Association of age and parity with intrauterine device expulsion. *Obstet Gynecol* 2014;124(4):718.
- Madden T, Proehl S, Allsworth JE, *et al.* Naproxen or estradiol for bleeding and spotting with the levonorgestrel intrauterine system: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(2):129.e1.
- Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, *et al.* Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;47:506.
- Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, *et al.* Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature. *Contraception* 2011;84(5):465.
- Mantha S, Karp R, Raghavan V, *et al.* Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4944.
- Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, *et al.* Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346(26):2025.
- Margolis KL, Adami HO, Luo J, *et al.* A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertil Steril* 2007;88:310.
- Marr J, Gerlinger C, Kunz M, *et al.* A historical cycle control comparison of two drospirenone-containing combined oral contraceptives: ethinyl estradiol 30 µg/drospirenone 3 mg administered in a 21/7 regimen versus ethinyl estradiol 20 µg/drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;162(1):91.
- Mauck C, Callahan M, Weiner DH, *et al.* A comparative study of the safety and efficacy of FemCap, a new vaginal barrier contraceptive, and the Ortho All-Flex diaphragm. The FemCap Investigators' Group. *Contraception* 1999;60(2):71.
- Mendoza N, Lobo P, Lertxundi R, *et al.* Extended regimens of combined hormonal contraception to reduce symptoms related to withdrawal bleeding and the hormone-free interval: a systematic review of randomised and observational studies. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2014;19(5):321.
- Merck. Mirena. highlights of prescribing information. 2015. Disponible en: http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Mirena_PI.pdf. Consultado en October 11, 2016.
- Merck. Nexplanon. highlights of prescribing information. 2016a. Disponible en: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/n/nexplanon/nexplanon_pi.pdf. Consultado en December 27, 2016.
- Merck. NuvaRing. prescribing information. 2016b. Disponible en: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/n/nuvaring/nuvaring_pi.pdf. Consultado en December 27, 2016.
- Minnis AM, Padian NS. Effectiveness of female controlled barrier methods in preventing sexually transmitted infections and HIV: current evidence and future research directions. *Sex Transm Infect* 2005;81(3):193.
- Mody SK, Kiley J, Rademaker A, *et al.* Pain control for intrauterine device insertion: a randomized trial of 1% lidocaine paracervical block. *Contraception* 2012;86(6):704.
- Mommers E, Blum GF, Gent TG, *et al.* Nexplanon, a radiopaque etonogestrel implant in combination with a next-generation applicator: 3-year results of a noncomparative multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(5):388.e1.
- Moraes LG, Marchi NM, Pitoli AC, *et al.* Assessment of the quality of cervical mucus among users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system at different times of use. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2016;7:1.
- Moreau C, Trussell J, Gilbert F, *et al.* Oral contraceptive tolerance: does the type of pill matter? *Obstet Gynecol* 2007;109:1277.
- Moschos E, Twickler DM. Does the type of intrauterine device affect conspicuity on 2D and 3D ultrasound? *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(6):1439.

- Murthy AS, Creinin MD, Harwood B, *et al.* Same-day initiation of the transdermal hormonal delivery system (contraceptive patch) versus traditional initiation methods. *Contraception* 2005;72(5):333.
- Nahum GG, Kaunitz AM, Rosen K, *et al.* Ovarian cysts: presence and persistence with use of a 13.5 mg levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2015;91(5):412.
- Nakajima ST, Pappadakis J, Archer DF, *et al.* Body mass index does not affect the efficacy or bleeding profile during use of an ultra-low-dose combined oral contraceptive. *Contraception* 2016;93(1):52.
- Nelson AL, Cwiak C. Combined oral contraceptives (COCs). In Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, *et al.* (eds.). *Contraceptive Technology*, 20th ed. New York: Ardent Media; 2011.
- Ngai SW, Fan S, Li S, *et al.* A randomized trial to compare 24 h versus 12 h double dose regimen of levonorgestrel for emergency contraception. *Hum Reprod* 2005;20:307.
- Ngo LL, Ward KK, Mody SK, *et al.* Ketorolac for pain control with intrauterine device placement: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015;126(1):29.
- Nilsson CG, Lähteenmäki PL, LuukkNSAIDn T, *et al.* Ovarian function in amenorrheic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1984;41(1):52.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, *et al.* 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(23):e521.
- Nouri K, Pinker-Domenig K, Ott J, *et al.* Removal of non-palpable Implanon® with the aid of a hook-wire marker. *Contraception* 2013;88(4):577.
- Oddsson K, Leifels-Fischer B, Wiel-Masson D, *et al.* Superior cycle control with a contraceptive vaginal ring compared with an oral contraceptive containing 30 microg ethinylestradiol and 150 microg levonorgestrel: a randomized trial. *Hum Reprod* 2005;20:557.
- Okusanya BO, Oduwole O, Effa EE, *et al.* Immediate postabortal insertion of intrauterine devices. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD001777.
- Ortiz ME, Croxatto HB. Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. *Contraception* 2007;75:S16.
- Pagano HP, Zapata LB, Berry-Bibee EN, *et al.* Safety of hormonal contraception and intrauterine devices among women with depressive and bipolar disorders: a systematic review. *Contraception* 2016;94(6):641.
- Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, *et al.* Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011;340:d2139.
- Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, *et al.* Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005;72:414.
- Pérez-Medina T, Sancho-Saúco J, Ríos M, *et al.* Hysteroscopy in pregnancy-related conditions: descriptive analysis in 273 patients. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21(3):417.
- Pergialiotis V, Vlachos DG, Protopappas A, *et al.* Analgesic options for placement of an intrauterine contraceptive: a meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2014;19(3):149.
- Petitti DB, Piaggio G, Mehta S, *et al.* Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population. The WHO Study of Hormonal Contraception and Bone Health. *Obstet Gynecol* 2000;95(5):736.
- Pfizer. Depo-Provera (medroxyprogesterone acetate) injectable suspension: highlights of prescribing information. 2015a. Disponible en: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=522>. Consultado en October 11, 2016.
- Pfizer. Depo-subQ Provera 104: physician information. 2015b. Disponible en: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=549>. Consultado en October 11, 2016.
- Phillips SJ, Tepper NK, Kapp N, *et al.* Progestogen-only contraceptive use among breastfeeding women: a systematic review. *Contraception* 2015;94(3):226.
- Raps M, Curvers J, Helmerhorst FM, *et al.* Thyroid function, activated protein C resistance and the risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives. *Thromb Res* 2014;133(4):640.
- Remington KM, Buller RS, Kelly JR, *et al.* Effect of the Today contraceptive sponge on growth and toxic shock syndrome toxin-1 production by *Staphylococcus aureus*. *Obstet Gynecol* 1987;69:563.
- Rickert VI, Tiezzi L, Lipshutz J, *et al.* Depo Now: preventing unintended pregnancies among adolescents and young adults. *J Adolesc Health* 2007;40(1):22.
- Robinson GE, Burren T, Mackie IJ, *et al.* Changes in haemostasis after stopping the combined contraceptive pill: implications for major surgery. *BMJ* 1991;302:269.
- Rodriguez MI, Godfrey EM, Warden M, *et al.* Prevention and management of nausea and vomiting with emergency contraception: a systematic review. *Contraception* 2013;87(5):583.
- Ronnerdag M, Odland V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:716.
- Rothman KJ, Louik C. Oral contraceptives and birth defects. *N Engl J Med* 1978;299:522.
- Sääv I, Stephansson O, Gemzell-Danielsson K, *et al.* Early versus delayed insertion of intrauterine contraception after medical abortion—a randomized controlled trial. *PLoS One* 2012;7(11):e48948.
- Samson M, Porter N, Orekoya O, *et al.* Progestin and breast cancer risk: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2016;155(1):3.
- Sano M, Nemoto K, Miura T, *et al.* Endoscopic treatment of intrauterine device migration into the bladder with stone formation. *J Endourol Case Rep* 2017;3(1):105.
- Savolainen E, Saksela E, Saxen L, *et al.* Teratogenic hazards of oral contraceptives analyzed in a national malformation register. *Am J Obstet Gynecol* 1984;140:521.
- Schafer JE, Osborne LM, Davis AR, *et al.* Acceptability and satisfaction using Quick Start with the contraceptive vaginal ring versus an oral contraceptive. *Contraception* 2006;73(5):488.
- Schiesser M, Lapaire O, Tercanli S, *et al.* Lost intrauterine devices during pregnancy: maternal and fetal outcome after ultrasound-guided extraction. An analysis of 82 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:486.
- Scholes D, LaCroix AS, Ichikawa LE, *et al.* Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study. *Epidemiology* 2002;13:581.
- Scholes D, LaCroix AS, Ott SM, *et al.* Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Obstet Gynecol* 1999;93:233.
- Schürks M, Rist PM, Bigal ME, *et al.* Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
- Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, *et al.* Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007;110:587.
- Shaw KA, Edelman AB. Obesity and oral contraceptives: a clinician's guide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27(1):55.
- Shimoni N, Davis A, Ramos ME, *et al.* Timing of copper intrauterine device insertion after medical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;118(3):623.
- Shulman LP, Gabriel H. Management and localization strategies for the nonpalpable Implanon rod. *Contraception* 2006;73:325.
- Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, *et al.* Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol* 1986;5:235.
- Simonatto P, Bahamondes MV, Fernandes A, *et al.* Comparison of two cohorts of women who expelled either a copper-intrauterine device or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42(5):554.
- Sivin I, Campodonico I, Kiriwat O, *et al.* The performance of levonorgestrel rod and Norplant contraceptive implants: a 5 year randomized study. *Hum Reprod* 1998;13(12):3371.
- Sivin I, Viegas O, Campodonico I, *et al.* Clinical performance of a new two-rod levonorgestrel contraceptive implant: a three-year randomized study with Norplant implants as controls. *Contraception* 1997;55(2):73.
- Sneed R, Westhoff C, Morroni C, *et al.* A prospective study of immediate initiation of depot medroxyprogesterone acetate contraceptive injection. *Contraception* 2005;71(2):99.
- Sørdal T, Inki P, Draeby J, *et al.* Management of initial bleeding or spotting after levonorgestrel-releasing intrauterine system placement: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;121(5):934.
- Sothornwit J, Werawatakul Y, Kaewrudee S, *et al.* Immediate versus delayed postpartum insertion of contraceptive implant for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011913.
- Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1981;305:612.
- Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, *et al.* Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5298.
- Steiner M, Lopez M, Grimes D, *et al.* Sino-implant (II)—a levonorgestrel releasing two-rod implant: systematic review of the randomized controlled trials. *Contraception* 2010;81(3):197.
- Stuart GS. *Contraception and sterilization*. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, *et al.* *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
- Stuart GS. Puerperal sterilization. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
- Suchon P, Al Frouh F, Henneuse A, *et al.* Risk factors for venous thromboembolism in women under combined oral contraceptive. The PILI Genetic Risk Monitoring (PILGRIM) Study. *Thromb Haemost* 2016;115(1):13.

- Sufrin CB, Postlethwaite D, Armstrong MA, *et al.* *Neisseria gonorrhea* and *Chlamydia trachomatis* screening at intrauterine device insertion and pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2012;120(6):1314.
- Svendal G, Berk M, Pasco JA, *et al.* The use of hormonal contraceptive agents and mood disorders in women. *J Affect Disord* 2012;140(1):92.
- Tatum HJ, Schmidt FH, Jain AK, *et al.* Management and outcome of pregnancies associated with Copper-T intrauterine contraceptive device. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:869.
- Tepper NK, Curtis KM, Nanda K, *et al.* Safety of intrauterine devices among women with HIV: a systematic review. *Contraception* 2016a;94(6): 713.
- Tepper NK, Phillips SJ, Kapp N, *et al.* Combined hormonal contraceptive use among breastfeeding women: an updated systematic review. *Contraception* 2016b;94(3):262.
- Tepper NK, Steenland MW, Gaffield ME, *et al.* Retention of intrauterine devices in women who acquire pelvic inflammatory disease: a systematic review. *Contraception* 2013;87(5):655.
- Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, *et al.* Progestin-only contraception and thromboembolism: a systematic review. *Contraception* 2016c;94(6):678.
- Tepper NK, Whiteman MK, Zapata LB, *et al.* Safety of hormonal contraceptives among women with migraine: a systematic review. *Contraception* 2016d;94(6):630.
- Teva Women's Health. ParaGard T 380A intrauterine copper contraceptive: prescribing information, 2014. Disponible en: <http://paragard.com/Pdf/ParaGard-PI.pdf>. Consultado en October 10, 2016.
- The ACQUIRE Project. *The Postpartum Intrauterine Device: a Training Course for Service Providers*. New York: Engender Health; 2008.
- Thonneau PF, Almont TE. Contraceptive efficacy of intrauterine devices. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:248.
- Tornblom-Paulander S, Tingåker BK, Werner A, *et al.* Novel topical formulation of lidocaine provides significant pain relief for intrauterine device insertion: phaMRacokinetic evaluation and randomized placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2015;103(2):422.
- Trussell J. Contraceptive efficacy. In Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, *et al.* (eds.). *Contraceptive Technology*, 20th ed. New York: Ardent Media; 2011a.
- Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011b;70: 89.
- Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, *et al.* Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2011;105(9):1436.
- Turok DK, Eisenberg DL, Teal SB, *et al.* A prospective assessment of pelvic infection risk following same-day sexually transmitted infection testing and levonorgestrel intrauterine system placement. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(5):599.e1.
- Urdl W, Apter D, Alperstein A, *et al.* Contraceptive efficacy, compliance and beyond: factors related to satisfaction with once-weekly transdermal compared with oral contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:202.
- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, *et al.* The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
- Van Vliet HA, Grimes DA, Helmerhorst FM, *et al.* Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD002032, 2006, Reaffirmed 2011a.
- Van Vliet HA, Grimes DA, Lopez LM, *et al.* Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD003553, 2011b.
- Van Vliet HA, Raps M, Lopez LM, *et al.* Quadriphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD009038, 2011c.
- Veres S, Miller L, Burington B, *et al.* A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2004;104:555.
- Verhoeven CH, Dieben TO. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing, and tampon co-usage. *Contraception* 2004a;69(3):197.
- Verhoeven CH, van den Heuvel MW, Mulders TM, *et al.* The contraceptive vaginal ring, NuvaRing, and antimycotic co-medication. *Contraception* 2004b;69(2):129.
- Vessey MP, Johnson B, Doll R, *et al.* Outcome of pregnancy in women using intrauterine devices. *Lancet* 1974;1:495.
- Vessey MP, Meisler L, Flavel R, *et al.* Outcome of pregnancy in women using different methods of contraception. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86:548.
- Vickery Z, Madden T, Zhao Q, *et al.* Weight change at 12 months in users of three progestin-only contraceptive methods. *Contraception* 2013;88(4): 503.
- Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J, *et al.* Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD data-bases. *BMJ* 2015;350:h2135.
- Wallach M, Grimes DA (eds.). *Modern Oral Contraception*. Updates from The Contraception Report. Totowa: Emron; 2000.
- Walsh T, Grimes D, Freziers R, *et al.* Randomised controlled trial of prophylactic antibiotics before insertion of intrauterine devices. IUD Study Group. *Lancet* 1998;351:1005.
- Watson. Ella prescribing information. 2010. Disponible en: http://www.access.data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022474s000lbl.pdf. Consultado en December 27, 2016.
- Wechselberger G, Wolfram D, Püzl P, *et al.* Nerve injury caused by removal of an implantable hormonal contraceptive. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(1):323.
- Westhoff C. IUDs and colonization or infection with *Actinomyces*. *Contraception* 2007a;5:S48.
- Westhoff C, Heartwell S, Edwards S, *et al.* Initiation of oral contraceptive using a quick start compared with a conventional start: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007b;109:1270.
- Westhoff C, Jain JK, Milson, *et al.* Changes in weight with depot medroxyprogesterone acetate subcutaneous injection 104 mg/0.65 mL. *Contraception* 2007c;75:261.
- Westhoff C, Kerns J, Morroni C, *et al.* Quick start: novel oral contraceptive initiation method. *Contraception* 2002;66:141.
- Westhoff C, Wieland D, Tiezzi L, *et al.* Depression in users of depo-medroxyprogesterone acetate. *Contraception* 1995;51(6):351.
- Westhoff CL, Torgal AH, Mayeda ER, *et al.* Pharmacokinetics of a combined oral contraceptive in obese and normal-weight women. *Contraception* 2010;81(6):474.
- Whitaker AK, Chen BA, Borgatta L, *et al.* Society of Family Planning Guidelines: postpartum insertion of intrauterine devices. *Contraception* October 5, 2017 [Epub ahead of print].
- Wilailak S, Vipupinyo C, Suraseranivong V, *et al.* Depot medroxyprogesterone acetate and epithelial ovarian cancer: a multicentre case-control study. *BJOG* 2012;119(6):672.
- World Health Organization. A multinational case-control study of ectopic pregnancy. *Clin Reprod Fertil* 1985;3:131.
- World Health Organization. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multi-center case-control study. *Lancet* 1997;349:1202.
- World Health Organization. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception* 1998;57:315.
- World Health Organization. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1991a;49:186.
- World Health Organization. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of invasive squamous cell cervical cancer. *Contraception* 1992;45(4): 299.
- World Health Organization. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of liver cancer. *Int J Cancer* 14991b;49(2):182.
- World Health Organization. Effects of hormonal contraceptives on breast milk composition and infant growth. *Stud Fam Plann* 1988;19:361.
- World Health Organization. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multi-center case-control study. *Lancet* 1996;348:498.
- World Health Organization. Mechanism of action, safety and efficacy of intrauterine devices. *Technical Report No. 753*, Geneva: Switzerland, WHO; 1987.
- World Health Organization. *Medical Eligibility for Contraceptive Use*. 5a. ed. Geneva: World Health Organization; 2015.
- Wu S, Godfrey EM, Wojdyla D, *et al.* Copper T380A intrauterine device for emergency contraception: a prospective, multicentre, cohort clinical trial. *BJOG* 2010;117(10):1205.
- Xu JX, Remedios E, Duthie A, *et al.* Intrauterine contraceptive device: cause of small bowel obstruction and ischaemia. *ANZ J Surg* May 26, 2015 [Epub ahead of print].
- Xu JX, Rivera R, Dunson TR, *et al.* A comparative study of two techniques used in immediate postpartum insertion (IPPI) of the Copper T-380A IUD in Shanghai, People's Republic of China. *Contraception* 1996;54(1):33.
- Yamazaki M, Dwyer K, Sobhan M, *et al.* Effect of obesity on the effectiveness of hormonal contraceptives: an individual participant data meta-analysis. *Contraception* 2015;92(5):445.
- Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, *et al.* Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005;106:492.
- Zeino MY, Wietfeldt ED, Advani V, *et al.* Laparoscopic removal of a copper intrauterine device from the sigmoid colon. *JLS* 2011;15(4):568.
- Zieman M, Guillebaud J, Weisberg E, *et al.* Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril* 2002;77:S13.

CAPÍTULO 39

Esterilización

ESTERILIZACIÓN TUBAL PUERPERAL	702
ESTERILIZACIÓN TUBAL NO PUERPERAL	704
COMPLICACIONES A LARGO PLAZO	704
ESTERILIZACIÓN TRANSCÉRVICA	705
VASECTOMÍA	706

Por tanto, para que una mujer permanezca estéril de forma permanente mediante una operación en las tubas, se deben extirpar mediante incisiones en forma de cuña en la cornua del útero y cerrarse las heridas con suturas.

—J. Whitridge Williams (1903)

La esterilización es una opción popular de anticoncepción para millones de hombres y mujeres. Entre las mujeres que usan anticonceptivos, un tercio depende de la esterilización masculina o femenina (Daniels, 2015). Este procedimiento está indicado en aquellos que solicitan la esterilización, y que entienden claramente su permanencia, así como su difícil —y a menudo infructuosa reversión. Todas las personas que consideren la esterilización también deben ser asesoradas con respecto a opciones alternativas de anticonceptivos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a, c).

La esterilización femenina por lo general se realiza por oclusión, escisión o división de las trompas de Falopio. Los procedimientos de *esterilización puerperal* siguen al parto por cesárea o vaginal, y cerca del 7% de todos los nacidos vivos en Estados Unidos (Moniz, 2017). La *esterilización tubárica no puerperal* se realiza en un momento no relacionado con el embarazo reciente, y también se denomina esterilización en el intervalo.

ESTERILIZACIÓN TUBAL PUERPERAL

■ Cuándo realizarla

Durante varios días después del parto el fondo uterino se encuentra al nivel del ombligo, y las trompas de Falopio son accesibles directamente debajo de la pared abdominal. Además, la laxitud abdominal permite un fácil reposicionamiento de la incisión sobre cada cuerno uterino.

En el servicio de los autores, la ligadura de trompas puerperal la realiza un equipo quirúrgico dedicado a ella la mañana después del parto. Este tiempo minimiza la estancia hospitalaria y reduce la probabilidad de que la hemorragia posparto complique la recuperación después de la cirugía. Además, el estado del recién nacido se puede determinar mejor antes de la cirugía. En contraste, algunos prefieren realizar la esterilización de inmediato después del parto, y usar la analgesia neuroaxial ya colocada para el parto. En este modelo las barreras a la esterilización se pueden reducir al designar estas cirugías posparto como urgentes, especialmente en unidades de parto y de gran volumen de trabajo de parto, que por lo general priorizan la disponibilidad limitada de salas de operaciones para procedimientos intraparto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016; Potter, 2013).

■ Técnica

Hoy día se utilizan diversas técnicas para interrumpir la normal abertura de las trompas. En general, se divide un segmento medio de la trompa de Falopio, y los extremos cortados se sellan por fibrosis y recrecimiento peritoneal. Los métodos de esterilización puerperal que se usan comúnmente incluyen las técnicas de Parkland, Pomeroy y Pomeroy modificada (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a). Con menos frecuencia, se utilizan las pinzas Filshie (Madari, 2011). Las técnicas de Irving y Uchida o la fimbriectomía de Kroener se usan rara vez, debido a la mayor disección requerida o los cocientes de fracaso desfavorablemente altos. Además, en ausencia de enfermedad uterina u otra enfermedad pélvica, es difícil justificar la histerectomía sólo para la esterilización en el momento del parto por cesárea, al principio del puerperio, o incluso lejos del embarazo. Conlleva una mayor morbilidad quirúrgica significativa, en comparación con la esterilización tubárica.

La evidencia sugiere que la trompa de Falopio puede ser el origen de carcinomas serosos pélvicos, especialmente los del ovario. Con este conocimiento, La Sociedad de Oncólogos Ginecológicos (2013) (the Society of Gynecologic Oncologists) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b) (the American College of Obstetricians and Gynecologists) recomiendan considerar la extirpación de las trompas para disminuir los riesgos de cáncer. En específico, para las mujeres con riesgo promedio de cáncer de ovario, la extirpación reductora de riesgo se debe discutir y considerar con las pacientes en el momento de la cirugía abdominal o pélvica, en la histerectomía, o en lugar de la ligadura de las trompas.

Es típico seleccionar la analgesia espinal para los casos programados para el primer día posparto. Si se realiza más cerca del parto, el mismo catéter epidural utilizado para la analgesia de parto se puede usar para la analgesia de esterilización. En particular, para aquellos con preeclampsia, HELLP (*hemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count*) hemólisis, niveles elevados de enzimas hepáticas, bajo recuento de plaquetas o trombocitopenia gestacional, Los niveles de plaquetas deben ser $>100\,000$ para el bloqueo espinal (capítulo 25, p. 496). La anestesia general puede ser menos deseable debido a las vulnerabilidades residuales de las vías respiratorias relacionadas con el embarazo (Bucklin, 2003). La vejiga se vacía antes de la cirugía para evitar su desgarro. Una vejiga llena también puede empujar el *fundus* por encima del ombligo.

Una pequeña incisión infraumbilical es ideal por varias razones. Como se señaló, el *fundus* en la mayoría de los casos se encuentra cerca del ombligo. En segundo lugar, el ombligo por lo general sigue siendo la porción más delgada de la pared abdominal anterior, y requiere menos disección subcutánea para alcanzar la fascia de la línea alba. En tercer lugar, una incisión infraumbilical ofrece una fascia con integridad suficiente para proporcionar un cierre que presenta un riesgo mínimo de hernia incisional posterior. Por último, las incisiones que siguen la curva natural del pliegue de la piel del ombligo inferior producen una cosmesis adecuada. Una incisión cutánea transversal o vertical de 2 a 4 cm suele ser suficiente para las mujeres de peso normal. Para las mujeres obesas, se puede necesitar una incisión de 4 a 6 cm para un acceso adecuado al abdomen.

Debajo de esta incisión, el tejido subcutáneo se separa bruscamente para alcanzar la fascia de la línea alba. Para esto, una pinza Allis se puede abrir y cerrar a medida que se ejerce presión hacia abajo. De manera similar, las hojas de dos retractores tipo militar-naval que tiran hacia abajo en direcciones opuestas pueden separar la capa subcutánea. Al eliminar este tejido graso de la fascia se aísla la fascia para su incisión, y para su cierre posterior sin interferencia de grasa, lo que puede impedir la cicatrización de la herida.

La incisión fascial puede ser transversal o vertical y sigue la misma orientación de la incisión de la piel. Para esto, cuando se alcanza la línea alba, se sujeta con dos pinzas Allis, una a cada lado de la incisión fascial planificada. El agarre de tejido con cada pinza debe ser sustancial, y crea un pequeño rollo de fascia para hacer la incisión. A menudo el peritoneo se incorpora y se entra simultáneamente. Si no, el peritoneo se sujeta con dos hemostáticos y se corta con rapidez. Otros pueden preferir entrar con más suavidad con un solo dedo índice. En particular, si la incisión fascial inicial es demasiado pequeña, se puede extender con tijeras curvadas de Mayo.

La exposición adecuada es crítica, y resultan útiles los retractores militares-navales o los retractores de apéndice. Para las mujeres obesas puede que se requiera una incisión ligeramente mayor, y retractores más estrechos y profundos. Si el intestino o el omento están obstruyendo, la posición de Trendelenburg puede ayudar a desplazarlos hacia la cabeza. También se puede utilizar el empaque digital con una pieza de gasa quirúrgica sencilla, húmeda y en forma de abanico, pero siempre se debe adosar un hemostato en el extremo distal para evitar su retención. En ocasio-

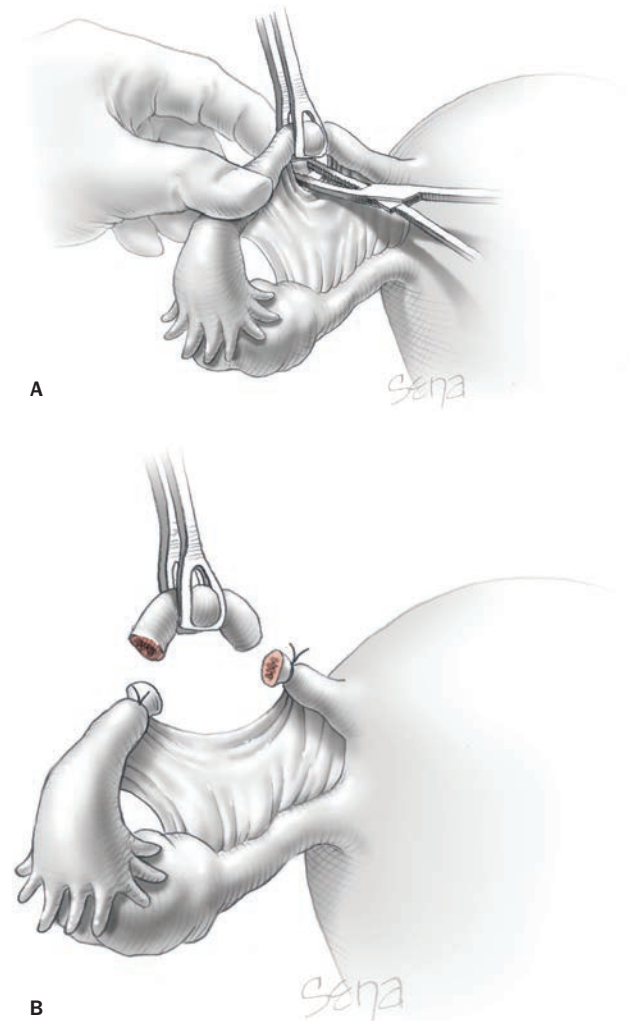


FIGURA 39-1 Método de Parkland. **A.** Un sitio avascular en el mesosalpinx adyacente a la trompa de Falopio se perfora con un pequeño hemostato. Las mandíbulas se abren para separar la trompa de Falopio del mesosalpinx adyacente por unos 2.5 cm. **B.** La trompa de Falopio liberada se liga proximal y distalmente con sutura 0-crómica. El segmento intermedio de unos 2 cm se divide, y el sitio de escisión se inspecciona en busca de hemostasis. Este método fue diseñado para evitar la proximidad íntima inicial de los extremos cortados de la trompa de Falopio inherente con el procedimiento Pomeroy. (Reproducido con permiso de Hoffman BL, Corton MM. *Surgeries for benign gynecologic conditions*. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGrawHill Education; 2016.)

nes inclinar toda la mesa hacia el lado opuesto del tubo que se expone ayuda al aislamiento del tubo.

La trompa de Falopio se identifica y se sujeta en su porción media con una pinza de Babcock, y se confirma la fimbria distal. Esto evita confundir el ligamento redondo con la porción media del tubo. Una razón común para el fracaso de la esterilización es la ligadura de la estructura incorrecta, usualmente el ligamento redondo. Por tanto, es necesaria la identificación y el aislamiento del tubo distal antes de la ligadura. Siempre que se caiga inadvertidamente el tubo, es obligatorio repetir este proceso de identificación. Los pasos quirúrgicos para la ligadura se describen en las **figuras 39-1 y 39-2**.

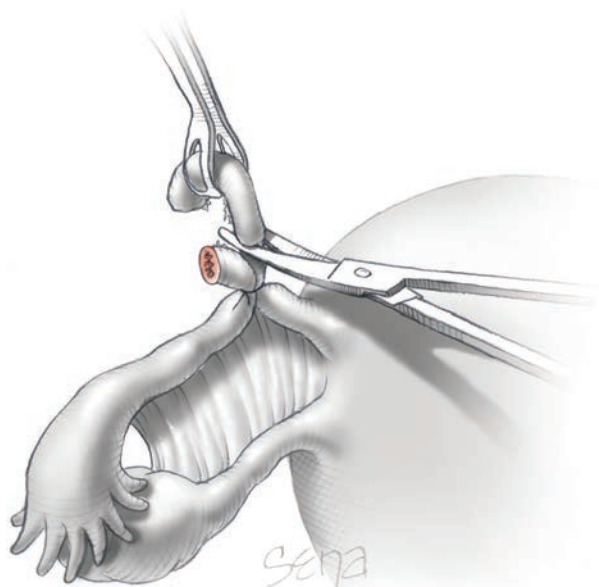


FIGURA 39-2 Método de Pomeroy. Durante la ligadura del segmento medio de un lazo del tubo, se usa catgut simple para asegurar la rápida absorción de la ligadura y la posterior separación de los extremos cortados de la trompa. (Reproducido con permiso de Hoffman BL, Corton MM. *Surgeries for benign gynecologic conditions*. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGrawHill Education; 2016.)

Los pasos de la salpingectomía de la trompa se muestran en la **figura 39-3**. La incisión umbilical por lo general deberá ser mayor para permitir una vista adecuada del tubo y el mesosálpinx, y para colocar pinzas. Con la extirpación total todo el mesosálpinx se debe dividir para liberar la trompa de Falopio.

En dos cohortes pequeñas que se sometieron a salpingectomía de la trompa después del parto vaginal, los tiempos quirúrgicos fueron más largos que para la oclusión tubárica, y en un reporte la pérdida de sangre aumentó (Danis, 2016; Powell, 2017). Con la salpingectomía de la trompa y el parto por cesárea, las fracciones de

pérdida total de sangre no fueron estadísticamente más altas (Powell, 2017; Shinar, 2017).

Tras la cirugía la dieta se suministra según lo tolerado. El íleo es poco frecuente y debe ser motivo de preocupación de una lesión intestinal, aunque es raro. La mayoría de las mujeres tienen un curso sin complicaciones y son dadas de alta el primer día posoperatorio.

ESTERILIZACIÓN TUBAL NO PUERPERAL

Estas técnicas y otras modificaciones consisten básicamente en 1) ligadura y resección en la laparotomía, como se describió anteriormente para la esterilización puerperal; 2) aplicación de anillos permanentes, pinzas, o inserciones en las trompas de Falopio mediante laparoscopia o histeroscopia, o 3) electrocoagulación de un segmento de las trompas, por lo general a través de un laparoscopio. Una descripción detallada y una ilustración de estos se pueden encontrar en *Williams Gynecology*, tercera edición (Tompson, 2016).

En Estados Unidos el abordaje laparoscópico de la esterilización tubárica por intervalos es el más común. El procedimiento se realiza con frecuencia en un entorno quirúrgico ambulatorio bajo anestesia general. En casi todos los casos la mujer puede ser dada de alta a las varias horas. La minilaparotomía con una incisión suprapúbica de 3 cm también es popular, especialmente en países de escasos recursos. La morbilidad significativa es rara con la minilaparotomía o laparoscopia. Aunque no se usa con frecuencia, se puede ingresar a la cavidad peritoneal a través del fondo posterior vaginal vía colpotomía para realizar la interrupción de la trompa.

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

■ Insuficiencia anticonceptiva

El embarazo tras la esterilización no es frecuente. La Revisión Colaborativa de la Esterilización (CREST, *The Collaborative Review of Sterilization*) realizó un seguimiento a 10 863 mujeres que habían sido sometidas a esterilización tubárica desde 1978 hasta 1986 (Peterson, 1996). La fracción de fallas acumulada para los diversos procedimientos de trompas fue de 18.5 por 1 000 o aproximadamente 0.5%. El estudio encontró que la esterilización puerperal es

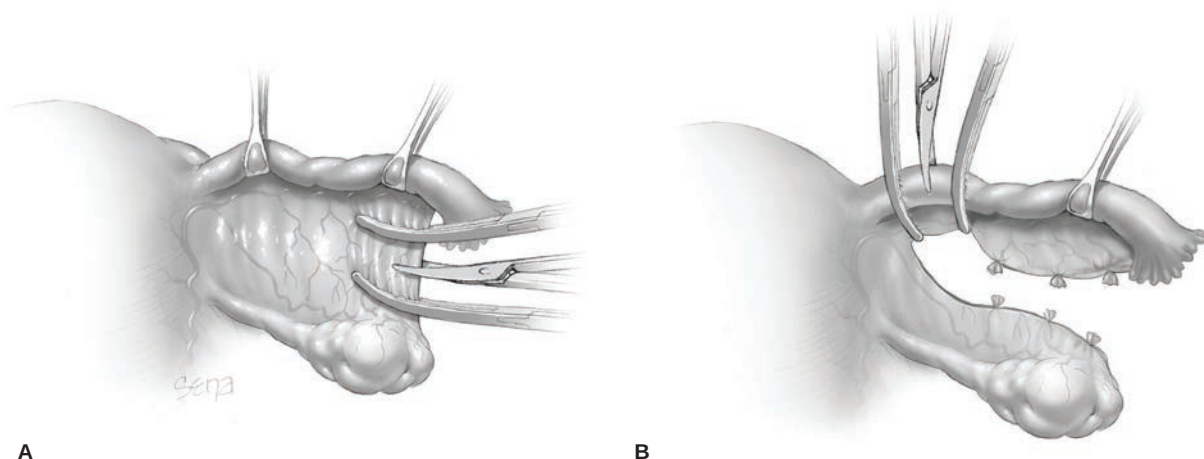


FIGURA 39-3 A. Con la extirpación el mesosálpinx se sujeta, se corta y se liga de forma secuencial. **B.** En el cornu, las pinzas se colocan a través de la trompa de Falopio y su mesosálpinx adyacente antes de la transección de las trompas. (Reproducido con permiso de Stuart GS. *Puerperal sterilization*. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap, III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGrawHill; 2017.)

altamente efectiva. La fracción de fracasos en 5 años fue de 5 por 1 000, y durante 12 años de 7 por 1 000.

La esterilización puerperal falla por dos razones principales. Primero, los errores quirúrgicos ocurren, e incluyen la transección del ligamento redondo, o sólo la transección parcial del tubo. Por esta razón, ambos segmentos tubáricos se envían a confirmación patológica. Segundo, se puede formar un tracto fistuloso, o una reanastomosis espontánea entre los muñones de las trompas cortadas.

Alrededor de 30% de los embarazos que siguen a un procedimiento fallido de esterilización tubárica son ectópicos. La fracción es de 20% para quienes siguen un procedimiento posparto (Peterson, 1996, 1997). Por tanto, se debe investigar cualquier síntoma de embarazo en una mujer después de la esterilización tubárica y excluir un embarazo ectópico.

■ Otros efectos

Por lo general los riesgos de disminución del cáncer de ovario y de cáncer de mama no se ven afectados después de la esterilización (Gaudet, 2013; Pearce, 2015). Las mujeres que han sido sometidas a esterilización tubárica son muy poco propensas a tener salpingitis (Levgur, 2000). Para la menorragia y el sangrado intermenstrual después de la esterilización tubárica, la mayoría de los estudios de riesgo no han encontrado asociación (DeStefano, 1985; Peterson, 2000; Shy, 1992).

También se han evaluado las menos objetivas, pero importantes, secuelas psicológicas de la esterilización. En el estudio CREST, Costello (2002) encontró que la ligadura de las trompas no cambiaba el interés o el placer sexual en 80% de las mujeres. En la mayoría del 20% de las mujeres que reportaron un cambio, los efectos positivos fueron de 10 a 15 veces más probables.

Invariablemente un grupo de mujeres expresa su pesar por la esterilización, y esto es en especial cierto si se realiza a una edad temprana (Curtis, 2006; Kelekçi, 2005). En el estudio CREST, Jamieson (2002) informó que 7% de las mujeres que se habían sometido a la ligadura de trompas se arrepintió a los 5 años. Esto no se limita a su propia esterilización, porque 6.1% de las mujeres cuyos esposos se habían sometido a una vasectomía tuvo arrepentimientos similares.

■ Reversión de esterilización tubárica

Ninguna mujer se debe someter a una esterilización tubárica creyendo que la fertilidad posterior está garantizada, ya sea mediante cirugía o a través de técnicas de reproducción asistida. Ambos enfoques son técnicamente difíciles, caros y no siempre exitosos. En general, las fracciones de embarazos después de la reversión de las trompas favorecen a las mujeres con edad menor de 35 años, con 7 cm de tubo restante, con corto tiempo antecedente de esterilización, y con reparaciones ístmica-ístmica. Con la reanastomosis mediante laparotomía, las fracciones de nacidos vivos varían de 44 a 82% (Defeux, 2011; Malacova, 2015). La fracción de embarazo ectópico es de 2 a 10% después de la reanastomosis (American Society for Reproductive Medicine, 2015). En la reanastomosis para revertir la esterilización *Essure*, sólo 27% de las mujeres tuvo nacimientos vivos posteriores (Monteith, 2014).

ESTERILIZACIÓN TRANSCÉRVICA

Se pueden insertar dispositivos mediante histeroscopia para ocluir las trompas de Falopio proximales. El microinserto *Essure* consiste en una fina bobina interna de acero inoxidable encerrada en fibras de poliéster, y una bobina externa expansible de Nitinol, una aleación de níquel y titanio (figura 39-4). La bobina externa

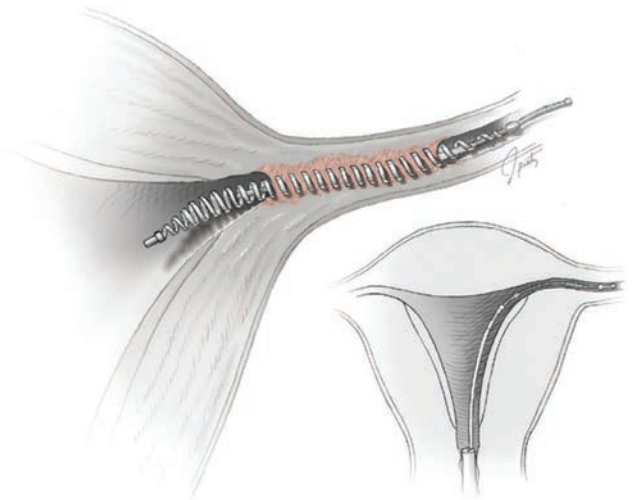


FIGURA 39-4 Colocación de microinserto *Essure* histeroscópicamente y crecimiento interno del tejido. (Reproducido con permiso de Thompson M, Kho K. Minimally invasive surgery. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. (eds.). *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGrawHill; 2016.)

se expande después de la colocación, lo que permite que las fibras internas se expandan. Estas fibras sintéticas incitan una respuesta inflamatoria crónica para impulsar el crecimiento de tejido local, que conduce a la oclusión completa del lumen de la trompa. Para la colocación histeroscópica se puede usar sedación, bloqueo paracervical o ambos, y a menudo se elige la inserción en el consultorio. No se pueden colocar dispositivos en todas las mujeres, y algunas no toleran el procedimiento mientras están despiertas (Duffy, 2005). La colocación bilateral se logra en 81 a 98% de los casos en un primer intento (la Chapelle, 2015).

Desde la introducción del *Essure*, los eventos adversos citados incluyen sangrado anormal, perforación del útero o de las trompas de Falopio, debido a la migración del dispositivo y reacciones de alergia o hipersensibilidad, especialmente al componente de níquel (Al-Safi, 2013; Mao, 2015). Algunos eventos resultaron en la extracción del dispositivo mediante cirugía abdominal (Casey, 2016; Lazowitz, 2017). Para proporcionar más información sobre los riesgos y beneficios, La Administración de Alimentos y Medicamentos (2016) (the Food and Drug Administration) ha redactado un aviso de caja negra y una lista de verificación de decisiones de la paciente para ayudar al asesoramiento.

Debido a que el bloqueo completo de las trompas no es del 100%, se debe confirmar mediante histerosalpingografía (HSG, *hysterosalpingography*) 3 meses después de la cirugía (Bayer Healthcare, 2002). Con tal confirmación, los cocientes de eficacia para estos dispositivos alcanzan de 98 a 99% (Chudnoff, 2015; Munro, 2014). En las situaciones del mundo real los embarazos después de la esterilización transcervical se atribuyen con mayor frecuencia a la concepción antes de la inserción, o a la HSG, y al no cumplimiento de la HSG o a su mala interpretación. Aunque los datos se limitan a pequeñas series de casos, los embarazos concebidos con el *Essure* en su lugar no parecen tener un riesgo mayor proveniente del dispositivo (Arora, 2014; Veersema, 2014).

Otro dispositivo de inserción, *Adiana*, también estimula el crecimiento de tejido para la oclusión de las trompas, utilizando una matriz cilíndrica de elastómero de silicona no absorbente. Sin embargo, por razones financieras la producción de este dispositivo ahora está descontinuada por el fabricante (Hologic, 2012). Dicho esto, se pueden encontrar pacientes con estos insertos y considerar su dispositivo como efectivo.

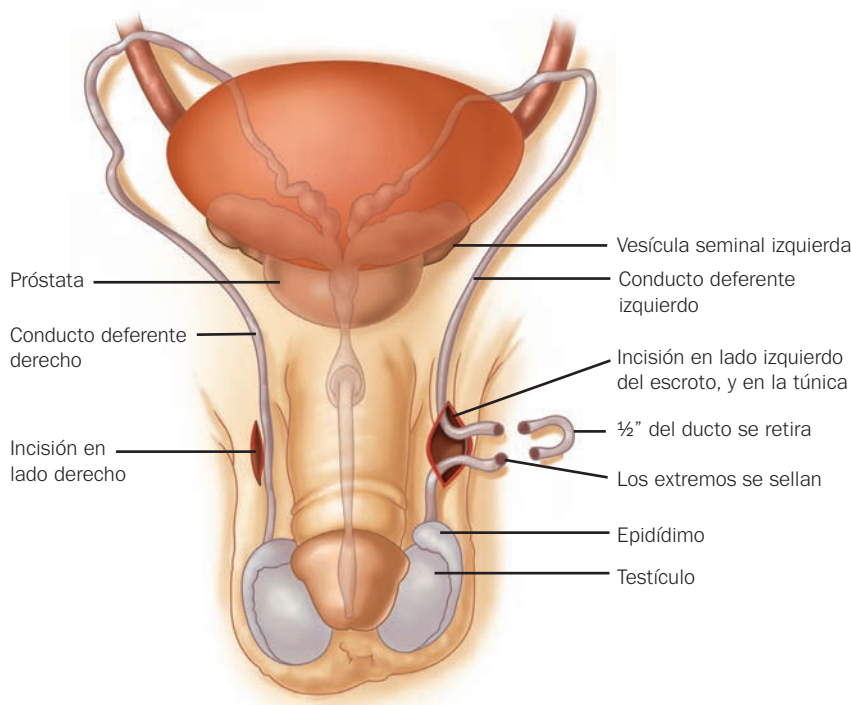


FIGURA 39-5 Anatomía del sistema reproductor masculino que muestra el procedimiento para la vasectomía.

Aunque actualmente no están disponibles en Estados Unidos, los *pellets* de quinacrina causan esclerosis en los orificios tubáricos. La colocación en el fondo uterino con un método de inserción tipo IUD permite la migración de los *pellets* al orificio tubárico. De los inconvenientes, asociaciones anteriores de cáncer han sido refutadas (Sokal, 2010a, b). La eficacia parece mejorada por la modificación de la técnica. En una cohorte temprana de 1 335 mujeres tratadas, las fracciones de embarazo a 10 años fueron del 12% (Sokal, 2008). Tras la mejora de la técnica de inserción, Lippes (2015) calculó una fracción de fracaso en 2 años de 1.2%.

VASECTOMÍA

En la actualidad hasta medio millón de hombres en Estados Unidos se someten a vasectomía cada año (Barone, 2006; Eisenberg, 2010), y 5% de las mujeres confía en este método anticonceptivo (Daniels, 2015). Para la esterilización, el lumen del conducto deferente se altera para bloquear el paso de los espermatozoides desde los testículos. Más común, una *vasectomía sin bisturí* (NSV, *no-scalpel vasectomy*) logra esto con un instrumento especializado que agarra los conductos deferentes junto a la piel circundante. Una segunda herramienta de disección perfora la piel y luego aísla el conducto (Rogers, 2013). Como aclaró La Asociación Americana de Urología (the American Urological Association), la *vasectomía mínimamente invasiva* incluye cualquier procedimiento de aislamiento del conducto, incluida la técnica sin bisturí, que utiliza una incisión en la piel que mide ≤ 1 cm y requiere una disección mínima del vaso (figura 39-5) (Sharlip, 2012). En comparación con la *vasectomía convencional* que emplea incisiones > 1 cm y una disección mayor, la técnica sin bisturí se asocia con complicaciones quirúrgicas menores, pero cada una es igualmente efectiva (Cook, 2014).

La vasectomía es más segura que la esterilización tubárica porque es menos invasiva y se realiza con analgesia local (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a). En una revisión para comparar las dos, Hendrix y asociados (1999) encontra-

ron que en comparación con la vasectomía, la esterilización tubárica femenina tiene una tasa de complicaciones 20 veces mayor, una tasa de fracaso de 10 a 37 veces y cuesta tres veces más.

Una desventaja es que la esterilización después de la vasectomía no es inmediata. La liberación completa de los espermatozoides almacenados en el tracto reproductivo más allá del conducto deferente interrumpido toma cerca de 3 meses, o 20 eyaculaciones. La American Urological Association recomienda un análisis de semen posterior al procedimiento a las 8-16 semanas para documentar la esterilidad (Sharlip, 2012). Durante el periodo antes de que se documente la azoospermia se debe utilizar otra forma de anticoncepción.

La fracción de fracasos de la vasectomía durante el primer año es de 9.4 por 1 000 procedimientos y 11.4 por 1 000 a los 2, 3 y 5 años (Jamieson, 2004). Los fracasos se deben a relaciones sexuales sin protección demasiado pronto después de la ligadura, oclusión incompleta del conducto deferente, o recanalización (Awsare, 2005; Deneux-Tarau, 2004).

Aparte de los arrepentimientos, las consecuencias a largo plazo son raras. Uno es el dolor escrotal crónico problemático, que se desarrolla en hasta 15% de los hombres (Leslie, 2007; Manikandan, 2004). Diversos investigadores han disipado las preocupaciones anteriores sobre

aterogénesis, enfermedades mediadas por complejos inmunitarios, cáncer testicular y cáncer de próstata (Bernal-Delgado, 1998; Giovannucci, 1992; Goldacre, 1983; Møller, 1994).

La reanastomosis del conducto deferente se puede completar de manera más efectiva utilizando técnicas microquirúrgicas. En general, las fracciones de concepción después de la reversión se ven afectadas negativamente por una mayor duración de la vasectomía, la mala calidad del espermatozoides encontrada en la reversión, y el tipo de procedimiento de reversión requerido (American Society for Reproductive Medicine, 2008).

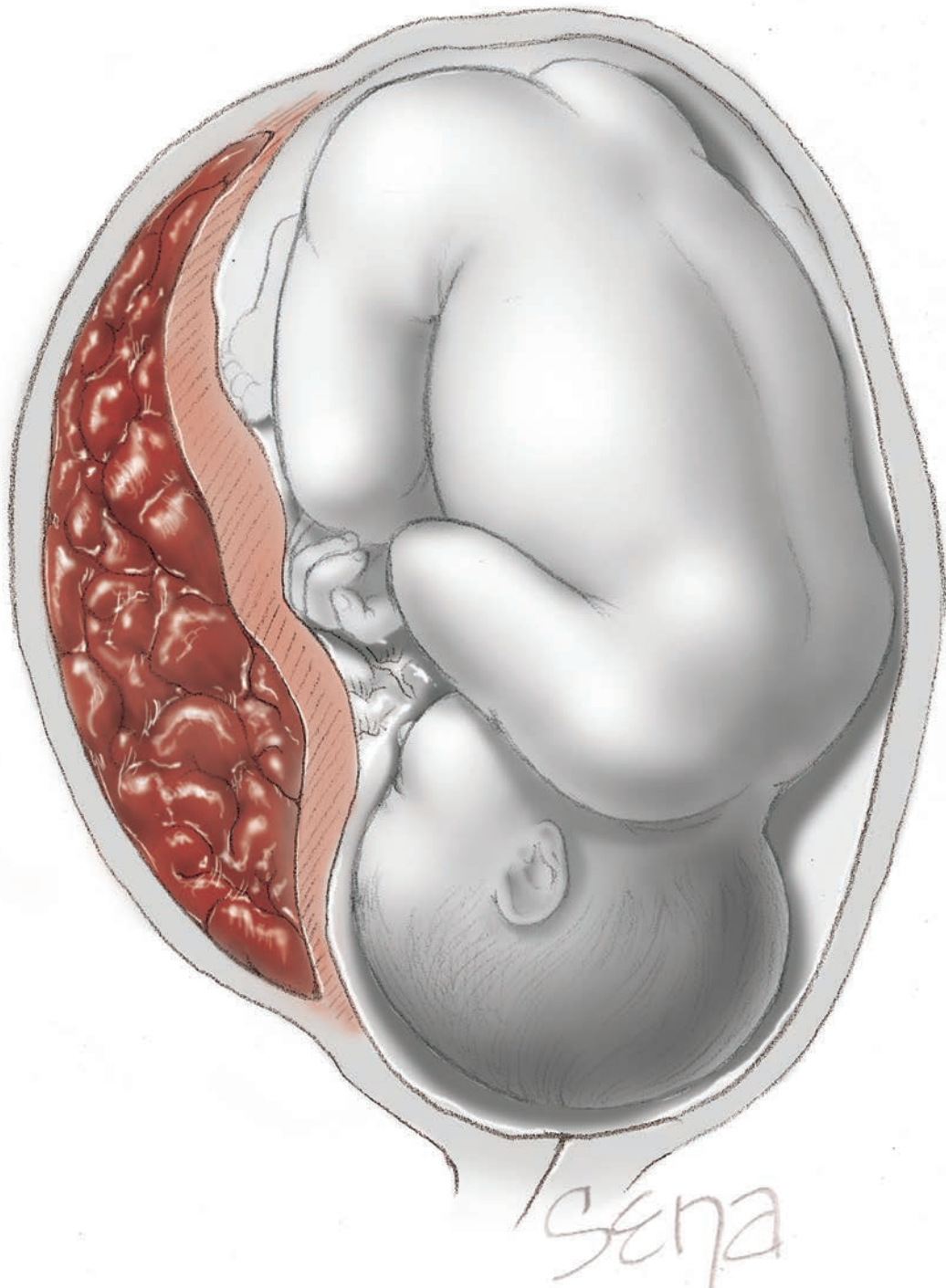
REFERENCIAS

- Al-Saf ZA, Shavell VI, Hobson DT, *et al.* Analysis of adverse events with Essure hysteroscopic sterilization reported to the Manufacturer and User Facility Device Experience database. *J Minim Invasive Gynecol* 2013; 20(6):825.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Access to postpartum sterilization. *Committee Opinion* núm. 530, July 2012, Reaffirmed 2016.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Benefits and risks of sterilization. *Practice Bulletin* núm. 133, February 2013, reaffirmed 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Salpingectomy for ovarian cancer prevention. *Committee Opinion* núm. 620, January 2015b, reaffirmed 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Sterilization of women: ethical issues and considerations. *Committee Opinion* núm. 695, April 2017c.
- American Society for Reproductive Medicine. Vasectomy reversal. *Fertil Steril* 2008;90:S78.
- American Society for Reproductive Medicine. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertile Sterile* 2015;103(6):e37.
- Arora P, Arora RS, Cahill D, *et al.* Essure for management of hydrosalpinx prior to in vitro fertilisation-a systematic review and pooled analysis. *BJOG* 2014;(5):527.
- Awsare N, Krishnan J, Boustead GB, *et al.* Complications of vasectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 2005;87:406.
- Barone MA, Hutchison PL, Johnson CH, *et al.* Vasectomy in the United States, 2002. *J Urol* 2006;176:232.

- Bayer Healthcare. Essure: instruction for use. 2002. Disponible en: <http://www.hcp.essure-us.com/assets/pdf/Link%20Essure%20IFU.pdf>. Consultado en April 28, 2016.
- Bernal-Delgado E, Latour-Pérez J, Pradas-Arnal F, *et al*. The association between vasectomy and prostate cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril* 1998;70:201.
- Bucklin BA. Postpartum tubal ligation: timing and other anesthetic considerations. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46(3):657.
- Casey J, Aguirre F, Yunker A, *et al*. Outcomes of laparoscopic removal of the Essure sterilization device for pelvic pain: a case series. *Contraception* 2016;94(2):190.
- Chudnoff SG, Nichols JE Jr, Levie M, *et al*. Hysteroscopic Essure inserts for permanent contraception: extended follow-up results of a phase III multicenter international study. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22(6):951.
- Cook LA, Pun A, Gallo MF, *et al*. Scalpel versus no-scalpel incision for vasectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD004112.
- Costello C, Hillis S, Marchbanks P, *et al*. The effect of interval tubal sterilization on sexual interest and pleasure. *Obstet Gynecol* 2002;100:3.
- Curtis KM, Mohllajee AP, Peterson HB, *et al*. Regret following female sterilization at a young age: a systematic review. *Contraception* 2006;73:205.
- Daniels K, Daugherty J, Jones J, *et al*. Current contraceptive use and variation by selected characteristics among women aged 15-44: United States, 2011-2013. *Natl Health Stat Report* 2015;86:1.
- Danis RB, Della Badia CR, Richard SD, *et al*. Postpartum permanent sterilization: could bilateral salpingectomy replace bilateral tubal ligation? *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23(6):928.
- Defieux X, Morin Surroca M, Faivre E, *et al*. Tubal anastomosis after tubal sterilization: a review. *Arch Gynecol Obstet* 2011;83(5):1149.
- Deneux-Taraux C, Kahn E, Nazerali H, *et al*. Pregnancy rates after vasectomy: a survey of U.S. urologists. *Contraception* 2004;69:401.
- DeStefano F, Perlman JA, Peterson HB, *et al*. Long term risk of menstrual disturbances after tubal sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:835.
- Duffy S, Marsh F, Rogerson L, *et al*. Female sterilization: a cohort controlled comparative study of Essure versus laparoscopic sterilization. *BJOG* 2005;112:1522.
- Eisenberg ML, Lipshultz LI. Estimating the number of vasectomies performed annually in the United States: data from the National Survey of Family Growth. *J Urol* 2010;184(5):2068.
- Food and Drug Administration. Labeling for permanent hysteroscopically placed tubal implants intended for sterilization. 2016. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM488020.pdf>. Consultado en April 28, 2016.
- Gaudet MM, Patel AV, Sun J, *et al*. Tubal sterilization and breast cancer incidence: results from the cancer prevention study II nutrition cohort and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2013;177(6):492.
- Giovannucci E, Tosteson TD, Speizer FE, *et al*. A long-term study of mortality in men who have undergone vasectomy. *N Engl J Med* 1992;326:1392.
- Goldacre JM, Holford TR, Vessey MP, *et al*. Cardiovascular disease and vasectomy. *N Engl J Med* 1983;308:805.
- Hendrix NW, Chauhan SP, Morrison JC, *et al*. Sterilization and its consequences. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:766.
- Hoffman BL, Corton MM. *Surgeries for benign gynecologic conditions*. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, *et al*. *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
- Hologic. Hologic announces second quarter fiscal 2012 operating results. 2012. Disponible en: [file:///C:/Users/bhoffm/Downloads/Hologic-Announces Second-Quarter-Fiscal-2012-Operating-Results.pdf](file:///C:/Users/bhoffm/Downloads/Hologic-Announces%20Second-Quarter-Fiscal-2012-Operating-Results.pdf). Consultado en May 19, 2016.
- Jamieson DJ, Costello C, Trussell J, *et al*. The risk of pregnancy after vasectomy. *Obstet Gynecol* 2004;103:848.
- Jamieson DJ, Kaufman SC, Costello C, *et al*. A comparison of women's regret after vasectomy versus tubal sterilization. *Obstet Gynecol* 2002;99:1073.
- Kelekçi S, Erdemoglu E, Kutluk S, *et al*. Risk factors for tubal ligation: regret and psychological effects. Impact of Beck Depression Inventory. *Contraception* 2005;71:417.
- la Chapelle CF, Veersema S, Brölmann HA, *et al*. Effectiveness and feasibility of hysteroscopic sterilization techniques: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2015;103(6):1516.
- Lazorwitz A, Tocce K. A case series of removal of nickel-titanium sterilization microinserts from the uterine cornua using laparoscopic electrocautery for salpingectomy. *Contraception* 2017;96(2):96.
- Leslie TA, Illing RO, Cranston DW, *et al*. The incidence of chronic scrotal pain after vasectomy: a prospective audit. *BJU Int* 2007;100:1330.
- Levgur M, Duvivier R. Pelvic inflammatory disease after tubal sterilization: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:41.
- Lippes J. Quinacrine sterilization (QS): time for reconsideration. *Contraception* 2015;92(2):91.
- Madari S, Varma R, Gupta J, *et al*. A comparison of the modified Pomeroy tubal ligation and Filshie clips for immediate postpartum sterilization: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16(5):341.
- Malacova E, Kemp-Casey A, Bremner A, *et al*. Live delivery outcome after tubal sterilization reversal: a population-based study. *Fertil Steril* 2015;104(4):92.
- Manikandan R, Srirangam SJ, Pearson E, *et al*. Early and late morbidity after vasectomy: a comparison of chronic scrotal pain at 1 and 10 years. *BJU Int* 2004;93:571.
- Mao J, Pfeifer S, Schlegel P, *et al*. Safety and efficacy of hysteroscopic sterilization compared with laparoscopic sterilization: an observational cohort study. *BMJ* 2015;351:h5162.
- Møller H, Knudsen LB, Lynge E, *et al*. Risk of testicular cancer after vasectomy: cohort study of over 73 000 men. *BMJ* 1994;309:295.
- Moniz MH, Chang T, Heisler M, *et al*. Inpatient postpartum long-acting reversible contraception and sterilization in the United States, 2008-2013. *Obstet Gynecol* 2017;129(6):1078.
- Monteith CW, Berger GS, Zerden ML, *et al*. Pregnancy success after hysteroscopic sterilization reversal. *Obstet Gynecol* 2014;124(6):1183.
- Munro MG, Nichols JE, Levy B, *et al*. Hysteroscopic sterilization: 10-year retrospective analysis of worldwide pregnancy reports. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21(2):245.
- Pearce CL, Stram DO, Ness RB, *et al*. Population distribution of lifetime risk of ovarian cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(4):671.
- Peterson HB, Jeng G, Folger SG, *et al*. The risk of menstrual abnormalities after tubal sterilization. *N Engl J Med* 2000;343:1681.
- Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, *et al*. The risk of ectopic pregnancy after tubal sterilization. U.S. Collaborative Review of Sterilization Working Group. *N Engl J Med* 1997;336(11):762.
- Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, *et al*. The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1161.
- Potter JE, Stevenson AJ, White K, *et al*. Hospital variation in postpartum tubal sterilization rates in California and Texas. *Obstet Gynecol* 2013;121(1):152.
- Powell CB, Alabaster A, Simmons S, *et al*. Salpingectomy for sterilization: change in practice in a large integrated health care system, 2011-2016. *Obstet Gynecol* 2017;130(5):961.
- Rogers MD, Kolettis PN. Vasectomy. *Urol Clin North Am* 2013;40(4):559.
- Sharlip ID, Belker AM, Honig S, *et al*. Vasectomy: AUA guideline. Outcomes of microsurgical vasovasostomy for vasectomy reversal: a meta-analysis and systematic review. *J Urol* 2012;188(6 Suppl):2482.
- Shinar S, Blecher Y, Alpern S, *et al*. Total bilateral salpingectomy versus partial bilateral salpingectomy for permanent sterilization during cesarean delivery. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295(5):1185.
- Shy KK, Stergachis A, Grothaus LG, *et al*. Tubal sterilization and risk of subsequent hospital admission for menstrual disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1698.
- Society of Gynecologic Oncologists. SGO Clinical Practice Statement: Salpingectomy for ovarian cancer prevention. Disponible en: <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/sgo-clinical-practice-statement-salpingectomy-for-ovarian-cancer-prevention/>. Consultado en December 13, 2013.
- Sokal DC, Hieu do T, Loan ND, *et al*. Contraceptive effectiveness of two insertions of quinacrine: results from 10-year follow-up in Vietnam. *Contraception* 2008;78:61.
- Sokal DC, Trujillo V, Guzmán SC, *et al*. Cancer risk after sterilization with transcervical quinacrine: updated findings from a Chilean cohort. *Contraception* 2010a;81(1):75.
- Sokal DC, Vach TH, Nanda K, *et al*. Quinacrine sterilization and gynecologic cancers: a case-control study in northern Vietnam. *Epidemiology* 2010b;21(2):164.
- Stuart GS. Puerperal sterilization. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap, III, *et al* (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3ª ed. New York: McGraw-Hill; 2017.
- Tompson M, Kho K. *Minimally invasive surgery*. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, *et al* (eds.). *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill; 2016.
- Veersema S, Mijatovic V, Dreyer K, *et al*. Outcomes of pregnancies in women with hysteroscopically placed micro-inserts in situ. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21(3):492.

SECCIÓN 11

COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS



CAPÍTULO 40

Trastornos hipertensivos

TERMINOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO 710

FACTORES DE INCIDENCIA Y RIESGO 713

ETIOPATOLOGÍA 713

FISIOPATOLOGÍA 717

PREDICCIÓN 725

PREVENCIÓN 726

PREECLAMPSIA 728

ECLAMPSIA 734

CONSIDERACIONES DE GESTIÓN 738

CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO 744

Una convulsión ecláptica a veces ocurre sin previo aviso, “como un rayo en un cielo despejado”, en mujeres que aparentemente se encuentran en perfecto estado de salud. En la mayoría de los casos, no obstante, el episodio es precedido, durante un periodo más largo o más corto, por síntomas premonitorios indicativos de toxemia del embarazo, estando entre los más comunes el edema, la cefalea, el dolor epigástrico y posibles alteraciones de la visión.

— J. Whitridge Williams (1903)

En el momento de la primera edición de este libro de texto, se aceptó que la “toxemia” precedía a la mayoría de los casos de eclampsia. El papel central de la hipertensión aún no se había descubierto, y después de muchos años se hizo evidente que la

preeclampsia era un síndrome del cual la hipertensión era sólo una faceta importante. Aun así, los mecanismos por los cuales el embarazo incita o agrava la hipertensión siguen sin resolverse. De hecho, los trastornos hipertensivos continúan siendo uno de los problemas no resueltos más significativos e intrigantes de la obstetricia. Estos trastornos complican de 5 a 10% de todos los embarazos, y unidos forman parte de la tríada mortal —junto con la hemorragia y la infección— que contribuye en gran medida a las tasas de morbilidad y mortalidad maternas. De los trastornos hipertensivos, el *síndrome de preeclampsia*, ya sea solo o superpuesto a la hipertensión crónica, es el más peligroso. Como se discutió con posterioridad, la hipertensión de inicio reciente durante el embarazo —denominada *hipertensión gestacional*— es seguida por signos y síntomas de preeclampsia la mayor parte de las veces, y la preeclampsia se identifica en 4 a 5% de todos los embarazos (Martin, 2012).

La Organización Mundial de la Salud (WHO, *World Health Organization*) revisa sistemáticamente la mortalidad materna en todo el mundo, y en los países desarrollados, 16% de las muertes maternas se atribuyó a trastornos hipertensivos (Khan, 2006). En Estados Unidos, de 2011 a 2013, 7.4% de las muertes maternas asociadas a un embarazo en 2009 fue causada por preeclampsia o eclampsia (Creanga, 2017). Una tasa similar fue de 10% en Francia, desde 2003 hasta 2007 (Saucedo, 2013). Es importante destacar que más de la mitad de estas muertes relacionadas con la hipertensión se consideraron como prevenibles (Berg, 2005).

TERMINOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

Para actualizar y codificar la terminología y clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo, un Grupo de Trabajo del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2013) ha proporcionado recomendaciones basadas en la evidencia para la práctica clínica. La clasificación básica anterior se mantuvo y describe cuatro tipos de enfermedad hipertensiva::

- 1. Síndrome de preeclampsia y eclampsia.
- 2. Hipertensión crónica de cualquier etiología.
- 3. Preeclampsia sobreagregada a hipertensión crónica.

- Hipertensión gestacional, no se desarrolla evidencia definitiva del síndrome de preeclampsia, y la hipertensión se resuelve a las 12 semanas después del parto.

Es importante destacar que esta clasificación diferencia el síndrome de preeclampsia de otros trastornos hipertensivos, porque es potencialmente más adverso.

■ Diagnóstico de trastornos hipertensivos

La hipertensión se diagnostica de manera empírica cuando la presión arterial tomada adecuadamente supera los 140 mm Hg sistólica o 90 mm Hg diastólica. La fase V de Korotkoff se utiliza para definir la presión diastólica. Con anterioridad, los aumentos paulatinos de valores de presión arterial sistólica o diastólica de 30 mm Hg por encima de la presión arterial media, tomados en el embarazo, también se habían utilizado como criterios de diagnóstico, incluso cuando los valores absolutos eran <140/90 mm Hg. Estos cambios progresivos ya no se usan para definir la hipertensión, pero se recomienda que estas pacientes sean observadas más de cerca, debido a que se desarrollan convulsiones eclámpicas en algunas cuya presión arterial se ha mantenido por debajo de 140/90 mm Hg (Alexander, 2006). Además, un aumento repentino en la presión arterial media, pero todavía en un intervalo normal —“hipertensión delta”— puede significar preeclampsia (Macdonald-Wallis, 2012; Zeeman, 2007).

■ Concepto de “hipertensión delta”

Los niveles de presión arterial sistólica y diastólica de 140/90 mm Hg se han utilizado de manera arbitraria desde la década de 1950 para definir la “hipertensión” en mujeres no embarazadas. Sin embargo, estos niveles fueron seleccionados por las compañías de seguros para caracterizar a un grupo de hombres de mediana edad. Parece más realista definir las presiones sanguíneas de rango normal que se encuentran entre los límites superior e inferior para una población en particular, como las mujeres jóvenes, sanas y embarazadas. En la [figura 40-1](#) se muestra un ejemplo esquemático que utiliza lecturas arbitrarias de la presión arterial media. Las curvas de datos para ambas personas muestran mediciones de la

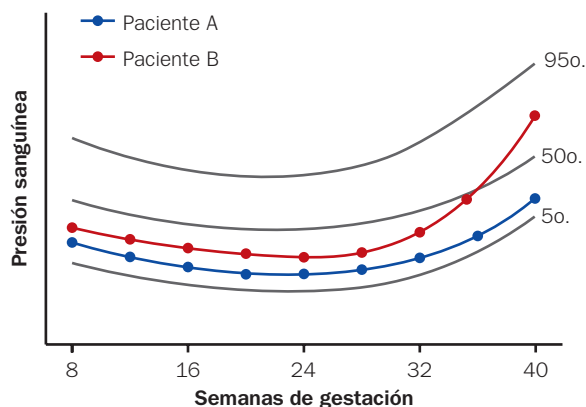


FIGURA 40-1 El esquema muestra los rangos de referencia normales para los cambios en la presión arterial media durante el embarazo. La paciente A (azul) tiene una presión arterial media cercana al percentil 20 durante el embarazo. La paciente B (rojo) tiene un patrón similar, con presiones medias en el percentil 25 hasta las 36 semanas aproximadamente, cuando su presión arterial comienza a aumentar. Al llegar a término, es mucho más alta y en el percentil 75, pero todavía se le considera “normotensa”.

presión arterial cerca del percentil 25 hasta las 32 semanas. Estas comienzan a aumentar en la paciente B, que al llegar a término tiene presiones sanguíneas sustancialmente más altas. Sin embargo, sus presiones siguen siendo <140/90 mm Hg y, por tanto, se le considera “normotensa”. Se utiliza el término hipertensión delta para describir este aumento bastante agudo de la presión arterial. Algunas de estas mujeres seguirán teniendo preeclampsia obvia, y algunas, incluso, desarrollarán ataques de eclampsia o síndrome de HELLP (*hemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count*), hemólisis, niveles elevados de enzimas hepáticas, bajo recuento de plaquetas, mientras sean aún normotensas.

■ Hipertensión gestacional

Este diagnóstico se realiza en pacientes cuya presión arterial alcanza 140/90 mm Hg o más por primera vez después del embarazo, pero en las que *no se identifica proteinuria*. Casi la mitad de estas mujeres desarrolla posteriormente el síndrome de preeclampsia. Aun así, cuando la presión arterial aumenta de manera apreciable, es peligroso, tanto para la madre como para el feto, ignorar este incremento sólo porque la proteinuria aún no se eleve. Como enfatizó Chesley (1985), 10% de las convulsiones eclámpicas se desarrolla antes de que se pueda detectar una proteinuria manifiesta. Por último, la hipertensión gestacional ha sido clasificada de nuevo por algunos como *hipertensión transitoria*, si no se presenta evidencia de preeclampsia y la presión arterial vuelve a la normalidad a las 12 semanas después del parto.

■ Síndrome de preeclampsia

La preeclampsia se describe mejor como un síndrome específico del embarazo que puede afectar prácticamente todos los sistemas orgánicos. Además, anuncia una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares más tarde durante la vida (t). Aunque la preeclampsia es mucho más que la simple hipertensión gestacional con proteinuria, la aparición de esta última sigue siendo un criterio diagnóstico importante. Por consiguiente, la proteinuria es un marcador objetivo y refleja la fuga endotelial de todo el sistema que caracteriza al síndrome de preeclampsia.

En algunas pacientes con el síndrome de preeclampsia, ni la proteinuria manifiesta ni la restricción del crecimiento fetal son característicos (Sibai, 2009). Debido a esto, el Grupo de Trabajo (2013) sugiere otros criterios de diagnóstico que se muestran en el [cuadro 40-1](#). La evidencia de compromiso multiorgánico puede incluir trombocitopenia, disfunción renal, necrosis hepatocelular, perturbaciones del sistema nervioso central o edema pulmonar.

■ Indicadores de gravedad de preeclampsia

Los marcadores enumerados en el [cuadro 40-1](#) también se utilizan para clasificar la gravedad del síndrome de preeclampsia. Aunque muchos usan una clasificación dicotómica “leve” y “grave”, el Grupo de Trabajo (2013) desalienta el uso de “preeclampsia leve”. Es problemático que haya criterios para el diagnóstico de preeclampsia “grave”, pero la clasificación predeterminada está implícita o específicamente se denomina como “leve”, “menos grave” o “no grave” (Alexander, 2003; Lindheimer, 2008b). No hay un criterio general aceptado para la preeclampsia “moderada”, una tercera categoría difícil de definir. Nosotros usamos los criterios enumerados en el [cuadro 40-2](#), que se clasifican como “graves” versus “no graves”.

Algunos síntomas se consideran como una amenaza. La *cefalea* o *trastornos visuales* como los escotomas pueden preceder a la *eclampsia*, que es una convulsión no atribuible a otra causa. Las convulsio-

CUADRO 40-1 Clasificación y diagnóstico de la hipertensión asociada al embarazo

Condición	Criterios requeridos
Hipertensión gestacional	BP >140/90 mm Hg después de 20 semanas en pacientes previamente normotensas
Preeclampsia: hipertensión además de	
Proteinuria	• ≥ 300 mg/24 h, o • Proteína en orina: relación de creatinina ≥ 0.3, o • Prueba de tira reactiva 1+ persistente^a
	o
Trombocitopenia	• Recuento de plaquetas <100 000/ μ L
Insuficiencia renal	• Nivel de creatinina >1.1 mg/dL o duplicación de la línea base ^b
Afectación hepática	• Niveles de transaminasas séricas ^c doble de lo normal
Síntomas cerebrales	• Dolor de cabeza, trastornos visuales, convulsiones
Edema pulmonar	—

^a Recomendada sólo si es la única prueba disponible.^b No hay enfermedad renal previa.^c AST (*aspartate transaminase*): aspartato transaminasa o ALT (*alanine transaminase*): alanina transaminasa.BP (*blood pressure*) presión arterial.

Modificado con permiso de American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013 Nov;122(5):1122-31.

nes son generalizadas y pueden aparecer antes, durante o después del parto. El porcentaje que desarrolla convulsiones más tarde, tras las 48 horas después del parto, se aproxima a 10% (Sibai, 2005; Zwart, 2008). Otro síntoma, el *dolor epigástrico o en el cuadrante superior derecho* acompaña con frecuencia a la necrosis hepatocelular, a la isquemia y al edema que, al parecer, estira la cápsula de Glisson.

Este dolor característico con frecuencia está acompañado por niveles elevados de transaminasas hepáticas séricas. En último lugar, la *trombocitopenia* también significa el empeoramiento de la preeclampsia. Representa activación y agregación de las plaquetas, así como hemólisis microangiopática. Otros factores indicativos de preeclampsia grave incluyen compromiso renal o cardíaco, obvia restricción del crecimiento fetal y enfermedad de inicio temprano.

Cuanto más profundos sean estos indicios y síntomas, lo menos probable será que se puedan retrasar y lo más factible que se requiera el parto. *Una advertencia es que la diferenciación entre la hipertensión gestacional no grave, y la grave o preeclampsia puede ser engañosa, porque lo que una enfermedad de apariencia leve puede progresar con rapidez a una enfermedad grave.*

■ Preeclampsia sobreañadida a la hipertensión crónica

Con independencia de su causa, cualquier trastorno hipertensivo crónico predispone a una mujer a desarrollar el síndrome de preeclampsia sobreagregada. La hipertensión subyacente crónica se diagnostica en aquellas con presión arterial documentada >140/90 mm Hg antes del embarazo o antes de las 20 semanas de gestación, o ambas. Los trastornos hipertensivos pueden crear problemas difíciles con el diagnóstico y el tratamiento en mujeres que no son atendidas por primera vez hasta después del embarazo. Esto se debe a que la presión arterial por lo regular disminuye durante el segundo y al inicio del tercer trimestre, tanto en las normotensas como en las hipertensas crónicas (véase figura 40-1). Por tanto, una paciente con enfermedad vascular crónica sin diagnóstico previo, que se consulta antes de las 20 semanas, con frecuencia tiene la presión arterial dentro del rango normal. Sin embargo, durante el tercer trimestre, cuando la presión arterial vuelve a sus niveles originalmente hipertensos, puede ser difícil determinar si la hipertensión es crónica o inducida por el embarazo. Incluso una búsqueda cuidadosa de evidencia de daño preexistente en un órgano terminal puede ser inútil, ya que muchas de estas pacientes tienen una enfermedad leve y no hay evidencia de hipertrofia ventricular, cambios vasculares retinianos o disfunción renal.

CUADRO 40-2 Indicadores de la gravedad de los trastornos hipertensivos gestacionales^a

Anomalía	No grave ^b	Grave
PA diastólica	<110 mm Hg	≥ 110 mm Hg
PA sistólica	<160 mm Hg	≥ 160 mm Hg
Proteinuria ^c	Cero a positivo	Cero a positivo
Dolor de cabeza	Ausente	Presente
Alteraciones visuales	Ausentes	Presentes
Dolor abdominal superior	Ausente	Presente
Oliguria	Ausente	Presente
Convulsión (eclampsia)	Ausente	Presente
Creatinina sérica	Normal	Elevada
Trombocitopenia (<100 000/ μ L)	Ausente	Presente
Elevación de transaminasa sérica	Mínima	Relevante
Restricción del crecimiento fetal	Ausente	Presente
Edema pulmonar	Ausente	Presente
Edad gestacional	Tardía	Temprana

^a Comparar con los criterios en el cuadro 40-1.^b Incluye hipertensión "leve" y "moderada" no definida específicamente.^c La mayoría no considera los grados de proteinuria para clasificar como no grave o grave.PA (*blood pressure*): presión arterial.

En algunas grávidas con hipertensión crónica, la presión arterial se eleva a niveles obviamente anormales, por lo general después de las 24 semanas de gestación. Si la hipertensión inicial de reciente aparición, o que empeora, se acompaña de una proteinuria de comienzo reciente u otros hallazgos enumerados en el cuadro 40-1, se diagnostica la preeclampsia sobreagregada. En comparación con la preeclampsia “pura”, la preeclampsia sobreagregada suele desarrollarse antes en el embarazo. También tiende a ser más grave, y a menudo va acompañada de restricción del crecimiento fetal. Los mismos criterios que se muestran en el cuadro 40-2 también se utilizan para caracterizar aún más la gravedad de la preeclampsia sobreagregada.

FACTORES DE INCIDENCIA Y RIESGO

En particular, las pacientes jóvenes y nulíparas son vulnerables a desarrollar preeclampsia, mientras que las mujeres mayores tienen un mayor riesgo de hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada. La incidencia está muy influenciada por la raza y el origen étnico, y por tanto, por la predisposición genética. En un estudio llevado a cabo por la Red de la Unidad Médica Materno-Fetal (MF-MU, *Maternal-Fetal Medicine Units*), la incidencia de preeclampsia fue de 5% en blancas, 9% en hispanas y 11% en mujeres afroamericanas (Myatt, 2012a, b). Además, las mujeres negras tienen mayor morbilidad (Shahul, 2015). En varios estudios mundiales revisados por Staff y colaboradores (2015), la incidencia de preeclampsia en poblaciones nulíparas osciló entre 3 y 10%. La incidencia de preeclampsia en multíparas también varía, en el intervalo de 1.4 a 4% (Fisher, 2015).

Bartsch y asociados (2016) extrajeron los datos de más de 25 millones de embarazos y calcularon los riesgos relativos para varios factores clínicos que se muestran en el [cuadro 40-3](#). Otros

incluyen el síndrome metabólico y la hiperhomocisteinemia (Karamanchi, 2016a; Masoudian, 2016; Scholten, 2013). Los embarazos con un feto masculino también tienen un riesgo ligeramente mayor (Jaskolka, 2017). Aunque fumar durante el embarazo causa varios resultados adversos, resulta irónico que conlleve un *riesgo reducido* de hipertensión durante el embarazo (Bainbridge, 2005; Kraus, 2014). Otros factores son la seropositividad del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el sueño con trastornos de la respiración (Facco, 2017; Sansone, 2016).

La incidencia de eclampsia ha disminuido en áreas donde la atención de salud es más accesible. En Estados Unidos, en 1998, afectó a 1 de cada 3 250 nacimientos (Ventura, 2000). Excepto Islandia, que tiene una tasa extremadamente baja, en países con recursos adecuados, la incidencia promedio es de 1 en 2 000 a 3 000 partos (Andersgaard, 2006; Jaatinen, 2016; O'Connor, 2013; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2006; Zwart, 2008).

ETIOPATOLOGÍA

Cualquier teoría satisfactoria sobre los orígenes de la preeclampsia debe explicar la observación de que es más probable que se desarrollen trastornos hipertensivos gestacionales en pacientes con las siguientes características:

- Aquellas que se exponen a las vellosidades coriónicas por primera vez.
- Las expuestas a una superabundancia de vellosidades coriónicas, como con gemelos o mola hidatidiforme.
- Las que tienen afecciones preexistentes asociadas con la activación o inflamación de las células endoteliales como diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular o renal, trastornos inmunológicos o influencias hereditarias.
- Aquellas están genéticamente predispuestas a la hipertensión durante el embarazo.

Un feto no es un requisito para que se desarrolle la preeclampsia, y aunque las vellosidades coriónicas son esenciales, no necesitan ser intrauterinas. Por ejemplo, la preeclampsia se puede desarrollar con un embarazo abdominal (Worley, 2008). *Con independencia de la etiología precipitante, la cascada de eventos que conducen al síndrome de preeclampsia se caracteriza por anomalías que resultan en daño endotelial vascular sistémico con vasoespasmo resultante, trasudación de plasma y secuelas isquémicas y trombóticas.*

■ Expresión fenotípica del síndrome de preeclampsia

El síndrome de preeclampsia varía ampliamente en su expresión clínica fenotípica. Pero, al menos dos subtipos principales se diferencian en si es o no una remodelación defectuosa de las arteriolas espirales uterinas por trofoblastos endovasculares. Este concepto ha dado lugar a la teoría del “trastorno de dos etapas” de la patogénesis de la preeclampsia. Según Redman y colaboradores (2015a), la etapa 1 está causada por un remodelado trofoblástico endovascular defectuoso que causa corriente abajo el síndrome clínico de etapa 2. Es importante destacar que la etapa 2 se puede modificar por afecciones maternas preexistentes, que también se manifiestan por activación o inflamación de células endoteliales y se enumeran en la tercera viñeta anterior.

Esta clasificación por etapas es artificial, y parece lógico que el síndrome de preeclampsia se presente, desde el punto de vista clínico, como un espectro de empeoramiento de la enfermedad. Además, se está acumulando evidencia de que existen muchas “isofor-

CUADRO 40-3 Factores de riesgo clínico seleccionados para la preeclampsia

Factor de riesgo	Embarazos (millones)	Riesgo relativo combinado no ajustado (CI 95%)
SLE	2.43	2.5 (1.0-6.3)
Nulípara	2.98	2.1 (1.9-2.4)
Edad >35	5.24	1.2 (1.1-1.3)
Muerte fetal	0.063	2.4 (1.7-3.4)
CKD	0.97	1.8 (1.5-2.1)
ART	1.46	1.8 (1.6-2.1)
BMI >30	5.92	2.8 (2.6-3.1)
Multifetal	7.31	2.9 (2.6-3.1)
Desprendimiento prematuro	0.29	2.0 (1.4-2.7)
Diabetes	2.55	3.7 (3.1-4.3)
Preeclampsia previa	3.72	8.4 (7.1-9.9)
CHTN	6.59	5.1 (4.0-6.5)
APA	0.22	2.8 (1.8-4.3)

APA (*antiphospholipid antibody*): anticuerpo antifosfolípido; ART (*assisted reproductive technology*): tecnología de reproducción asistida; BMI (*body mass index*): índice de masa corporal; CHTN (*chronic hypertension*): hipertensión crónica; CKD (*chronic kidney disease*): enfermedad renal crónica; SLE (*systemic lupus erythematosus*): lupus eritematoso sistémico.
Datos de Bartsch, 2016.

mas", como se analiza con posterioridad. Los ejemplos incluyen diferencias en las características maternas y fetales, hallazgos placentarios y enfermedad temprana *versus* tardía (Phillips, 2010; Valensise, 2008; van der Merwe, 2010).

■ Etiología

Se ha propuesto una cantidad impresionante de mecanismos para explicar la causa de la preeclampsia. Aquellos que en la actualidad se consideran importantes incluyen:

1. Implante placentario con invasión trofoblástica anormal de los vasos uterinos.
2. Tolerancia inmunológica inadaptada entre los tejidos maternos, paternos (placentarios) y fetales.
3. Mala adaptación materna a los cambios cardiovasculares o inflamatorios del embarazo normal.
4. Factores genéticos, incluidos genes heredados que predisponen e influencias epigenéticas.

Invasión trofoblástica anormal

Discutida en el capítulo 5 (p. 88), la implantación normal se caracteriza por una remodelación extensa de las arteriolas espirales dentro de la decidua basal (figura 40-2). Los trofoblastos endovasculares reemplazan los revestimientos endoteliales y musculares vasculares, para agrandar el diámetro del vaso (Zhou, 1997). Las venas se invaden sólo de manera superficial.

No obstante, en algunos casos de preeclampsia, la invasión trofoblástica puede ser incompleta. Con esto los vasos deciduales, pero no los vasos miometriales, se revisten con trofoblastos endovasculares. Por tanto, las arteriolas miometriales más profundas no pierden su revestimiento endotelial ni su tejido musculoelástico, y su diámetro externo promedio es sólo la mitad del de los vasos correspondientes a las placentas normales (Fisher, 2015). En general, la magnitud de la invasión trofoblástica defectuosa se correlaciona con la gravedad del trastorno hipertensivo (Madazli, 2000). Y lo que es más importante, es más frecuente en pacientes con preeclampsia de inicio temprano (Khodzhaeva, 2016). McMa-

hon y asociados (2014) encontraron que niveles inferiores de factores de crecimiento antiangiogénicos solubles pueden estar involucrados en esta remodelación endovascular defectuosa.

A partir de los estudios de microscopía electrónica de placenta, los cambios tempranos de la preeclampsia incluyen daño endotelial, insudación de los componentes del plasma en las paredes de los vasos, proliferación de células miointimales y necrosis medial (De Wolf, 1980). Hertig (1945) se refirió a la acumulación de lípidos en células miointimales y macrófagos como *aterosis*. Estos hallazgos son más comunes en las placentas de grávidas diagnosticadas con preeclampsia antes de las 34 semanas (Nelson, 2014b). La aterosclerosis vascular placentaria aguda también puede identificar a un grupo de embarazadas con mayor riesgo de padecer aterosclerosis tardía y enfermedad cardiovascular (Staff, 2015). En el embarazo, el lumen anormalmente estrecho de las arteriolas espirales es posible que perjudique el flujo sanguíneo placentario. La perfusión disminuida y un ambiente hipóxico eventualmente conducen a la liberación de *partículas placentarias* o *micropartículas*.

En este punto, esos cambios incitan una respuesta inflamatoria sistémica, que es la etapa 2 del síndrome de preeclampsia (Lee, 2012; Redman, 2012). La placentación defectuosa se postula como causa adicional de que la mujer susceptible desarrolle hipertensión gestacional, síndrome de preeclampsia, parto prematuro, feto con crecimiento restringido y/o desprendimiento de placenta (Brosens, 2011; Labarrere, 2017; Nelson, 2014b).

Factores inmunológicos

La tolerancia inmunitaria materna a los antígenos placentarios y fetales derivados de la paternidad se analiza en el capítulo 5 (p. 95). La pérdida de esta tolerancia es otra teoría citada para la preeclampsia (Erlebacher, 2013). En verdad, los cambios histológicos en la interfaz placentaria materna sugieren un rechazo agudo de injertos.

Los datos inferenciales también sugieren que la preeclampsia es un trastorno mediado por el sistema inmunitario. Por ejemplo, el riesgo de preeclampsia se incrementa de manera apreciable en circunstancias en las que la formación de anticuerpos bloqueadores para los sitios antígenicos placentarios se *podría* ver afectada.

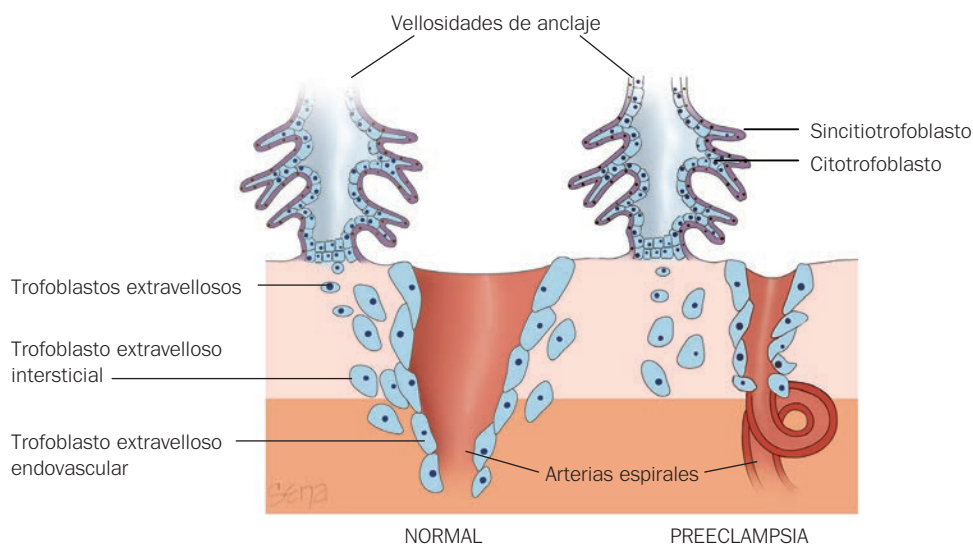


FIGURA 40-2 La representación esquemática de la implantación placentaria normal muestra la proliferación de trofoblastos extravelosos a partir de vellosidades de anclaje. Estos trofoblastos invaden la decidua y se extienden hacia las paredes de la arteriola espiral, para reemplazar el endotelio y la pared muscular y así crear un vaso dilatado de baja resistencia. Con la preeclampsia, la implantación defectuosa se caracteriza por una invasión incompleta de la pared arteriolar espiral por trofoblastos extravelosos. Esto resulta en un vaso de pequeño calibre con alta resistencia al flujo.

En este escenario, el primer embarazo conllevaría un mayor riesgo. La disregulación de la tolerancia también podría explicar un riesgo elevado cuando aumenta la carga antigénica paterna, es decir, con dos juegos de cromosomas paternos, una “dosis doble”. De aquí que las pacientes con embarazos molares tengan una alta incidencia de preeclampsia de inicio temprano. Las mujeres con feto afectado por trisomía 13 también tienen una incidencia de preeclampsia de 30 a 40%. En estas grávidas, los niveles séricos de factores antiangiogénicos son elevados. El gen para uno de estos factores, la *tirosina cinasa 1 soluble tipo fms*, se encuentra en el cromosoma 13 (Bdolah, 2006). A la inversa, las mujeres expuestas previamente a antígenos paternos, como un embarazo anterior con *la misma* pareja, se “inmunizan” contra la preeclampsia. Este fenómeno no es tan evidente en aquellas con un aborto previo (Strickland, 1986). Las múltiples fecundadas por una nueva pareja tienen un mayor riesgo de preeclampsia (Mostello, 2002).

Redman y colegas (2015a) revisaron el posible papel de la *maladaptación inmune* en la fisiopatología de la preeclampsia. En grávidas destinadas a ser preeclámpicas, los trofoblastos extravasados al inicio del embarazo expresan cantidades reducidas del antígeno leucocitario humano G inmunosupresor no clásico (HLA G, *human leukocyte antigen G*). Las mujeres negras tienen, por lo general, el alelo del gen 1597ΔC, que predispone aún más a la preeclampsia (Loisel, 2013). Estos cambios pueden contribuir a la vascularización placentaria defectuosa en la etapa 1 del síndrome de preeclampsia. Como se discutió en el capítulo 4 (p. 59), los linfocitos T-auxiliares (Th, *T-helper*) durante el embarazo normal se producen de manera que la actividad de tipo 2 aumenta en relación al tipo 1, el llamado *sesgo de tipo 2* (Redman, 2012, 2015a). Las células Th2 favorecen la inmunidad humoral, mientras que las células Th1 estimulan la secreción inflamatoria de citocinas. A partir de los inicios del segundo trimestre, en las pacientes que desarrollan preeclampsia, la acción Th1 aumenta.

Activación de células endoteliales

Se cree que los cambios inflamatorios son una continuación de las alteraciones de la etapa 1. En respuesta a la isquemia u otras causas incitantes, se liberan factores placentarios y se inicia una cascada de eventos (Davidge, 2015). Por tanto, se considera que los factores antiangiogénicos y metabólicos, y otros mediadores de leucocitos inflamatorios, provocan una lesión sistémica de las células endoteliales, que se usa aquí como sinónimo de *activación o disfunción de las células endoteliales*.

La disfunción de las células endoteliales puede deberse a un estado extremo activado de los leucocitos en la circulación materna (Faas, 2000; Gervasi, 2001). En resumen, las citocinas, como el factor-α de necrosis tumoral (TNF-α, *tumor necrosis factor-α*), y las interleucinas pueden contribuir al estrés oxidativo sistémico asociado con la preeclampsia. Esto se caracteriza por especies reactivas de oxígeno y radicales libres que conducen a la formación de peróxidos lipídicos autopropagantes (Manten, 2005). Estos peróxidos, a su vez, generan radicales altamente tóxicos, que lesionan las células endoteliales vasculares sistémicas, modifican la producción de óxido nítrico por estas células e interfieren con el equilibrio de la prostaglandina. Otras consecuencias del estrés oxidativo incluyen la producción de células de macrófagos cargados de lípidos observada en la aterosclerosis placentaria, la activación de la coagulación microvascular sistémica manifestada por trombocitopenia, y una mayor permeabilidad capilar sistémica reflejada por edema y proteinuria.

Factores genéticos

La preeclampsia parece ser un trastorno polivalente y multifactorial. En un estudio de casi 1.2 millones de nacimientos suecos, se

CUADRO 40-4 Genes con posibles asociaciones con el síndrome de preeclampsia

Gen (polimorfismo)	Función afectada
MTHFR (C677T)	Tetrahidrofolato reductasa de metileno
F5 (Leiden)	Factor V _{Leiden}
AGT (M235T)	Angiotensinógeno
HLA (Varios)	Antígenos leucocitarios humanos
NOS3 (Glu 298 Asp)	Óxido nítrico endotelial
F2 (G20210A)	Protrombina (factor II)
ACE (I/D ^{at} Intron 16)	Enzima convertidora de angiotensina
CTLA4	Proteína asociada a linfocitos T citotóxicos
LPL	Lipoproteína lipasa
SERPINE1	Inhibidor de la serina peptidasa
Promotor de GNA	Metilación disminuida

Datos de Buurma, 2013; Staines-Urias, 2012; Triche, 2014; Ward, 2014; Ye, 2016.

encontró una asociación genética para la hipertensión gestacional y la preeclampsia (Nilsson, 2004). Ward y Taylor (2015) mencionan un riesgo de incidencia de preeclampsia de 20 a 40%, para las hijas de madres preeclámpicas, de 11 a 37%, para hermanas de mujeres preeclámpicas; y de 22 a 47%, para gemelas. Los factores raciales étnicos son importantes, como lo demuestra la alta incidencia de preeclampsia en las mujeres afroamericanas. Puede ser que las mujeres latinas tengan una menor incidencia, debido a las interacciones de los genes de los indios americanos y de la raza blanca (Shahabi, 2013).

La predisposición hereditaria a la preeclampsia probablemente se deriva de interacciones de literalmente cientos de genes heredados —tanto maternos como paternos— que controlan innumerables funciones enzimáticas y metabólicas en todos los sistemas orgánicos (Triche, 2014). Los factores derivados del plasma pueden inducir algunos de estos genes en la preeclampsia (Mackenzie, 2012). Por tanto, la manifestación clínica en cualquier mujer con síndrome de preeclampsia ocupará un espectro. En este sentido, la expresión fenotípica diferirá entre genotipos similares dependiendo de las interacciones con los componentes ambientales (Yang, 2013).

Se han estudiado cientos de genes por su posible asociación con la preeclampsia (Buurma, 2013; Sakowicz, 2016; Ward, 2015). Varios que pueden tener una asociación significativa con el síndrome se enumeran en el **cuadro 40-4**. Sin embargo, debido a la compleja expresión fenotípica de la preeclampsia, es dudoso que un gen candidato sea considerado responsable. De hecho, Majander y colaboradores (2013) han vinculado la predisposición a la preeclampsia incluso a genes *fetales* en el cromosoma 18.

■ Patogénesis

Vasoespasmo

El concepto de vasoespasmo con preeclampsia ha evolucionado durante un siglo (Volhard, 1918). La activación endotelial sistémica causa vasoespasmos que elevan la resistencia para producir hipertensión posterior. Al mismo tiempo, la lesión sistémica de

las células endoteliales promueve la fuga intersticial y los constituyentes de la sangre, incluidos las plaquetas y el fibrinógeno, se depositan de forma subendotelial. Las proteínas de la unión endotelial también se rompen, y la región subendotelial de las arterias de resistencia sufre un cambio ultraestructural (Suzuki, 2003; Wang, 2002). El circuito venoso mayor está involucrado de manera similar.

Con la disminución del flujo sanguíneo debido a la mala distribución proveniente de los vasoespasmos y la fuga intersticial, la isquemia de los tejidos circundantes puede provocar necrosis, hemorragia y otros trastornos de los órganos terminales característicos del síndrome. Una correlación clínica importante para esto es el volumen de sangre notablemente atenuado que se observa en las pacientes con preeclampsia grave (Zeeman, 2009).

Lesión de células endoteliales

La lesión de las células endoteliales sistémicas es ahora una pieza central de la patogénesis de la preeclampsia (Davidge, 2015). En este esquema, los factores proteicos —probablemente placentarios— se secretan en la circulación materna y provocan la activación y disfunción del endotelio vascular sistémico. Se piensa que muchas facetas del síndrome clínico de preeclampsia son el resultado de estos cambios generalizados en las células endoteliales.

El endotelio intacto tiene propiedades anticoagulantes. Además, las células endoteliales sistémicas, al liberar óxido nítrico, atenúan la respuesta del músculo liso vascular a los agonistas. Las células endoteliales lesionadas o activadas pueden producir menos óxido nítrico, y pueden secretar sustancias que promueven la coagulación y una mayor sensibilidad a los vasohipertensores. Otra evidencia de activación endotelial incluye los cambios característicos en la morfología endotelial capilar glomerular, mayor permeabilidad capilar, y concentraciones sanguíneas elevadas de sustancias asociadas con la activación endotelial. Probablemente múltiples factores en el plasma de pacientes preeclámpticas se combinan para ejercer estos efectos vasoactivos (Myers, 2007; Walsh, 2009).

Aumento de las respuestas de los hipertensores

Como se analiza en el capítulo 4 (p. 63), las pacientes embarazadas por lo regular desarrollan refractariedad con los vasohipertensores infundidos (Abdul Karim, 1961). Sin embargo, aquellas con preeclampsia temprana tienen una mayor reactividad vascular a la norepinefrina y angiotensina II infundidas (Raab, 1956; Talledo, 1968). Además, el aumento de la sensibilidad a la angiotensina II precede claramente al inicio de la hipertensión gestacional (Gant, 1974). Paradójicamente, las que desarrollan preeclampsia prematura tienen niveles circulantes más bajos de angiotensina II (Chase, 2017).

Se cree que *varias prostaglandinas* son fundamentales para la fisiopatología del síndrome de preeclampsia. En específico, la respuesta hipertensora no aguda que se observa en el embarazo normal se debe, al menos parcialmente, a la disminución de la capacidad de respuesta vascular mediada por la síntesis de las prostaglandinas endoteliales. Por ejemplo, en comparación con el embarazo normal, la producción de prostaciclina endotelial (PGI₂, *endothelial prostacyclin*) es menor en la preeclampsia. Esta acción parece estar mediada por la fosfolipasa A₂ (Davidge, 2015). Al mismo tiempo, aumenta la secreción de tromboxano A₂ por las plaquetas y la proporción de prostaciclina: tromboxano A₂ disminuye. El resultado neto favorece una mayor sensibilidad a la angiotensina II infundida y, en última instancia, a la vasoconstricción (Spitz, 1988). Estos cambios son evidentes a las 22 semanas de gestación en personas grávidas que posteriormente desarrollan preeclampsia (Charvarra, 2003).

El *óxido nítrico* es un potente vasodilatador sintetizado a partir de L-arginina por las células endoteliales. La inhibición de la síntesis de óxido nítrico eleva la presión arterial media, disminuye la frecuencia cardíaca y revierte la refractariedad inducida por el embarazo a los vasohipertensores. En los humanos el óxido nítrico es quizás el compuesto que mantiene el estado normal vasodilatado a baja presión, característico de la perfusión fetoplacentaria (Myatt, 1992; Weiner, 1992). Los efectos de la producción de óxido nítrico en la preeclampsia no están claros. Parece que el síndrome está asociado con una disminución en la expresión de la sintetasa del óxido nítrico endotelial, lo que resulta en una menor actividad del óxido nítrico (Davidge, 2015).

Las *endotelinas* son péptidos de 21 aminoácidos además de potentes vasoconstrictores. La endotelina-1 (ET-1, *endothelin-1*) es la isoforma primaria producida por el endotelio humano (Karumanchi, 2016b). Los niveles plasmáticos de ET-1 están elevados en las pacientes embarazadas normotensas, pero aquellas con preeclampsia tienen niveles aún más altos (Ajne, 2003). Según Taylor y Roberts (1999), la placenta no es la fuente del aumento de las concentraciones de ET-1, y probablemente surjan de la activación endotelial sistémica. Resulta curioso que el tratamiento de grávidas preeclámpticas con sulfato de magnesio disminuye las concentraciones de ET-1 (Sagsoz, 2003). Y en estudios con animales, el sildenafil reduce las concentraciones de ET-1 (Gillis, 2016).

Proteínas angiogénicas y antiangiogénicas

La vasculogénesis placentaria es evidente 21 días después de la concepción. La lista de sustancias pro y antiangiogénicas involucradas en el desarrollo vascular placentario es extensa, y las familias del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y la angiopoyetina son las más estudiadas. El *desequilibrio angiogénico* describe cantidades excesivas de factores antiangiogénicos, que se cree son estimulados por el empeoramiento de la hipoxia en la cara uteroplacentar. El trofoblasto de pacientes destinadas a desarrollar preeclampsia produce en exceso al menos dos péptidos antiangiogénicos que ingresan en la circulación materna (Karumanchi, 2016a).

Primero, la *tirosina cinasa 1 soluble tipo-fms* (sFlt-1, *soluble fms-like tyrosine kinase 1*) es un receptor del VEGF. Como se muestra en la **figura 40-3**, los niveles elevados de la sFlt-1 materna inactivan y reducen el factor de crecimiento placentario libre circulante (PlGF, *placental growth factor*) y las concentraciones del VEGF, lo que lleva a una disfunción endotelial (Maynard, 2003). Es importante destacar que los niveles de la sFlt-1 comienzan a aumentar en el suero materno meses antes de que sea evidente la preeclampsia (**figura 40-4**). Estos niveles altos en el segundo trimestre se asocian con una duplicación del riesgo de preeclampsia (Haggerty, 2012). Esta divergencia de los niveles normales parece desarrollarse incluso más pronto con la preeclampsia de inicio temprano (Vatten, 2012). Estos factores también son operativos en embarazos complicados por la restricción del crecimiento fetal (Herraiz, 2012).

Un segundo péptido antiangiogénico, la *endoglina soluble* (sEng, *soluble endoglin*), inhibe la unión a los receptores endoteliales de diversas isoformas del factor de transformación del crecimiento beta (TGF-β, *transforming growth factor beta*) (véase **figura 40-3**). La endoglina es uno de estos receptores. La disminución de la unión a la endoglina disminuye la vasodilatación dependiente del óxido nítrico endotelial. Los niveles séricos de la sEng también comienzan a aumentar meses antes de que se desarrolle la preeclampsia clínica (Haggerty, 2012). Resulta de interés que la metformina reduce la secreción antiangiogénica de los tejidos humanos (Brownfoot, 2016).

En una revisión sistemática, la elevación en el tercer trimestre de los niveles de la sFlt-1 y las concentraciones más bajas de PlGF

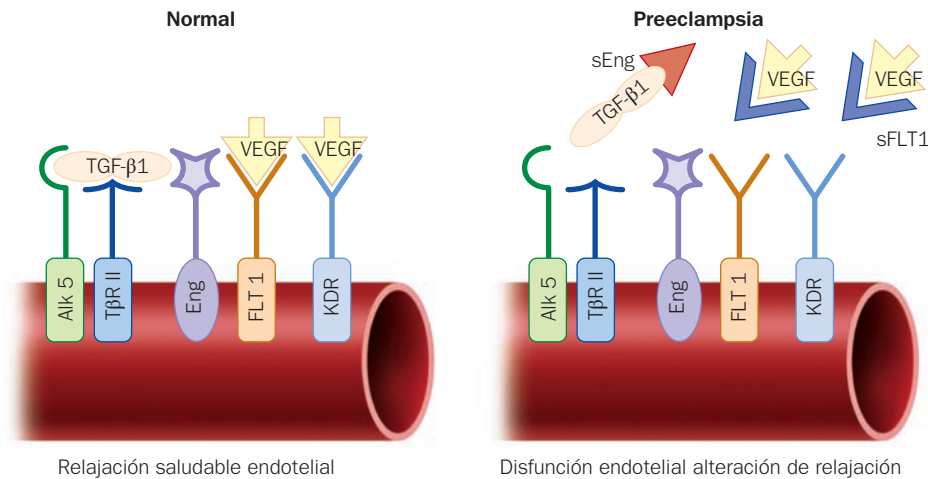


FIGURA 40-3 Esquema de la acción de bloqueo del receptor de la sFlt-1 (tirosina cinasa 1 soluble tipo-fms) y endoglina soluble (sEng).

se correlacionan con el desarrollo de la preeclampsia después de las 25 semanas de gestación (Widmer, 2007). Con posterioridad Haggerty y colaboradores (2012) informaron que la duplicación de

las expresiones de la sFlt-1 y la sEng aumentó el riesgo de preeclampsia en 39 y 74%, respectivamente. La causa de la sobreproducción placentaria de proteínas antiangiogénicas sigue siendo un enigma. Hay una diferencia racial-étnica en su secreción (Yang, 2016). Las concentraciones de las formas solubles no son más altas en la circulación fetal o en el líquido amniótico de las grávidas preeclámpticas, y sus niveles en la sangre materna se disipan después del parto (Staff, 2007).

La investigación clínica está dirigida a emplear proteínas antiangiogénicas en la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia. Un informe preliminar describió la aféresis terapéutica para reducir los niveles de la sFlt-1 (Tadhani, 2016).

FISIOPATOLOGÍA

La evidencia de la manifestación de preeclampsia comienza temprano en el embarazo con cambios fisiopatológicos encubiertos que cobran impulso a lo largo de la gestación y finalmente se vuelven clínicamente evidentes. A menos que se supervise el parto, estos cambios conducen en última instancia a la participación multiorgánica en un espectro clínico, que va desde los escasos resultados hasta uno de deterioro cataclísmico. Como se discutió, se cree que esto es una consecuencia de la disfunción endotelial, el vasoespasmo y la isquemia. Aunque las muchas consecuencias maternas del síndrome de preeclampsia se describen por lo general en términos de sistemas de órganos individuales, con frecuencia son múltiples y se superponen.

■ Sistema cardiovascular

Los trastornos cardiovasculares son comunes con el síndrome de preeclampsia. Estos están relacionados con: 1) mayor poscarga cardíaca causada por la hipertensión; 2) precarga cardíaca, que se reduce por una expansión del volumen patológicamente disminuido durante el embarazo y que se incrementa por las soluciones cristaloides u oncolíticas intravenosas, y 3) la activación endotelial, que conduce a la extravasación interendotelial de líquido intravascular en el espacio extracelular y, de manera importante, en los pulmones.

■ Cambios hemodinámicos y función cardíaca

Las aberraciones cardiovasculares de los trastornos hipertensivos relacionados con el embarazo varían en dependencia de varios modificadores. Estos factores incluyen la gravedad de la preeclampsia, de la hipertensión, la presencia de una enfermedad crónica subyacente y la parte del espectro clínico en el que se estudian. En algunas pacientes estos cambios cardiovasculares pueden preceder a la hipertensión (De Paco, 2008; Easterling, 1990; Khalil, 2012; Melchiorre, 2013). Sin embargo, en el inicio clínico de la preeclampsia el gasto cardíaco disminuye, debido al menos en parte a una mayor resistencia periférica. Al evaluar la función cardíaca en la preeclampsia, se da consideración a las medidas ecocardiográficas de la *función miocárdica* y a la clínicamente relevante *función ventricular*.

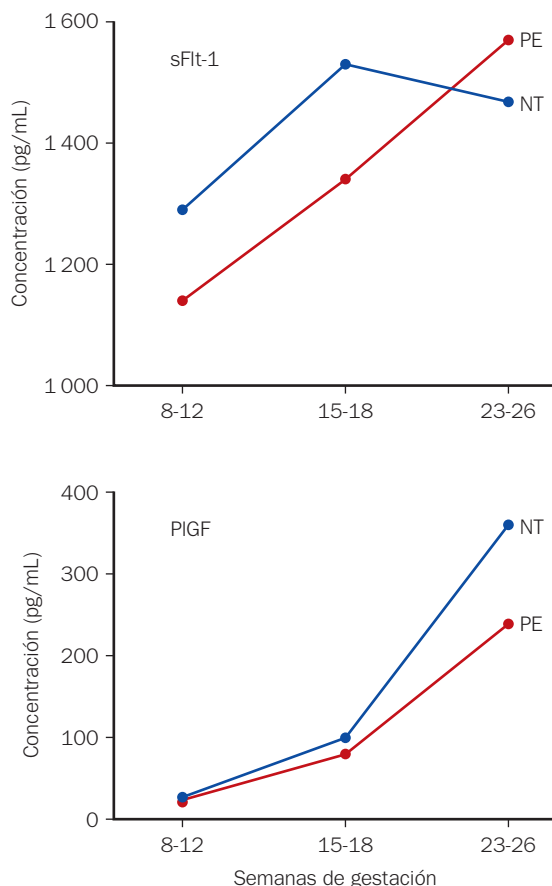


FIGURA 40-4 Factores angiogénicos y antiangiogénicos en pacientes normotensas (NT, *normotensive*) y preeclámpticas (PE, *preeclamptic*) durante el embarazo. Ambos pares de factores son significativamente divergentes entre las 23 y las 26 semanas de gestación. sFlt, tirosina cinasa 1 soluble tipo-fms; PlGF, factor de crecimiento placentario. (Datos de Myatt, 2013.)

Función miocárdica

En las pacientes con preeclampsia los estudios ecocardiográficos seriados documentan la disfunción diastólica en 40-45% (Guirguis, 2015; Melchiorre, 2012). Con esta disfunción los ventrículos no se relajan de manera adecuada, y no se pueden llenar correctamente. En algunas de estas embarazadas las diferencias funcionales persisten hasta 4 años después del parto (Evans, 2011; Orabona, 2017). La disfunción diastólica se deriva de la remodelación ventricular, que se considera una respuesta adaptativa para mantener la contractilidad normal a pesar de la mayor poscarga de preeclampsia. Pueden contribuir altos niveles de proteínas antian-giogénicas (Shahul, 2016). En la embarazada, por lo demás sana, estos cambios suelen ser clínicamente intrascendentes. Pero cuando se combina con una disfunción ventricular subyacente —por ejemplo hipertrofia ventricular concéntrica por hipertensión crónica— una disfunción diastólica adicional puede causar edema pulmonar cardiogénico (Wardhana, 2017). Esto se discute con más detalle en los capítulos 47 (p. 918) y 49 (p. 964).

Función ventricular

A pesar de la frecuencia relativamente alta de disfunción diastólica con preeclampsia, la función cardíaca clínica en la mayoría de las pacientes afectadas es apropiada (Hibbard, 2015). En algunas grávidas preeclápticas, los niveles de troponina cardíaca están ligeramente elevados, y los del péptido natriurético pro-cerebro amino-terminal (Nt pro-BNP, *amino-terminal pro-brain natriuretic peptide*) se elevan en la preeclampsia grave (Pergialiotis, 2016; Zachary, 2017). Es importante destacar que tanto las embarazadas normalmente como las que tienen síndrome de preeclampsia pueden tener una función ventricular normal o ligeramente hiperdinámica (figura 40-5). Por tanto, ambas tienen un gasto cardíaco apropiado para las presiones de llenado del lado izquierdo. Las presiones de llenado

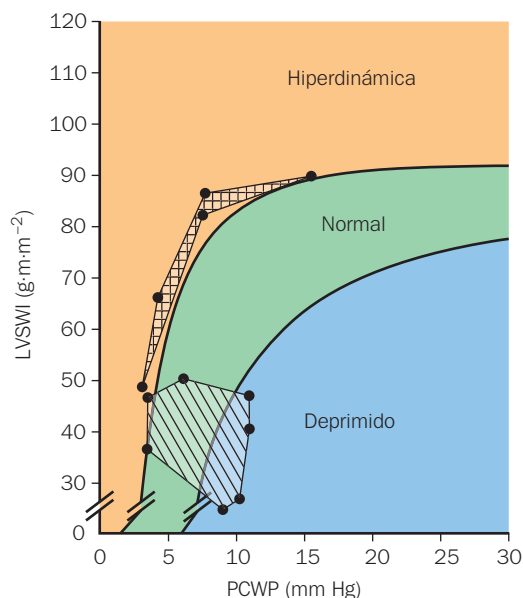


FIGURA 40-5 Función ventricular en mujeres embarazadas normalmente (área rayada) y aquellas con eclampsia (área cuadriculada) graficada en una curva de función ventricular de Braunwald. Los valores normales son de Clark (1989), y los de eclampsia son de Hankins (1984). PCWP, (*pulmonary capillary wedge pressure*): presión de cuna capilar pulmonar; LVSWI (*left ventricular stroke work index*): índice de trabajo del latido ventricular izquierdo.

dependen del volumen de fluidos intravenosos. Así, la hidratación agresiva da como resultado una función ventricular abiertamente hiperdinámica. Esto se acompaña de presiones de cuna capilares pulmonares elevadas, y se puede desarrollar un edema pulmonar a pesar de la función ventricular normal. Eso se debe a una fuga endotelial-epitelial alveolar, y se agrava por la disminución de la presión oncótica de una baja concentración de albúmina sérica. En resumen, la administración agresiva de líquidos a pacientes normales con preeclampsia grave eleva sustancialmente las presiones normales de llenado del lado izquierdo, y eleva el gasto cardíaco fisiológicamente normal a niveles hiperdinámicos.

Volumen de sangre

La hemoconcentración es un sello de la eclampsia. Este concepto fue cuantificado con precisión por Zeeman y sus colegas (2009), quienes ampliaron las observaciones previas de Pritchard y sus asociados (1984). Demostraron que en las pacientes eclápticas la expansión del volumen de sangre normalmente esperada en el embarazo es acortada de forma grave (figura 40-6). Las embarazadas de talla media tienen un volumen de sangre de 3 000 mL, y durante las últimas semanas de un embarazo normal éste promedia a 4 500 mL. Sin embargo, con la eclampsia se pierde gran parte o todo el exceso anticipado de 1 500 mL. Dicha hemoconcentración resulta de un vasoespasmo generalizado, que sigue a la activación endotelial y a la fuga de plasma al espacio intersticial. En aquellas con preeclampsia, y en dependencia de su gravedad, la hemoconcentración por lo general no es tan marcada.

Estos cambios tienen consecuencias clínicas sustanciales. Es importante destacar que las grávidas con hemoconcentración grave son excesivamente sensibles a la pérdida de sangre en el momento del parto, que en otro caso se podría considerar normal. El vasoespasmo y la filtración endotelial de plasma persisten durante un tiempo variable después del parto, mientras el endotelio se

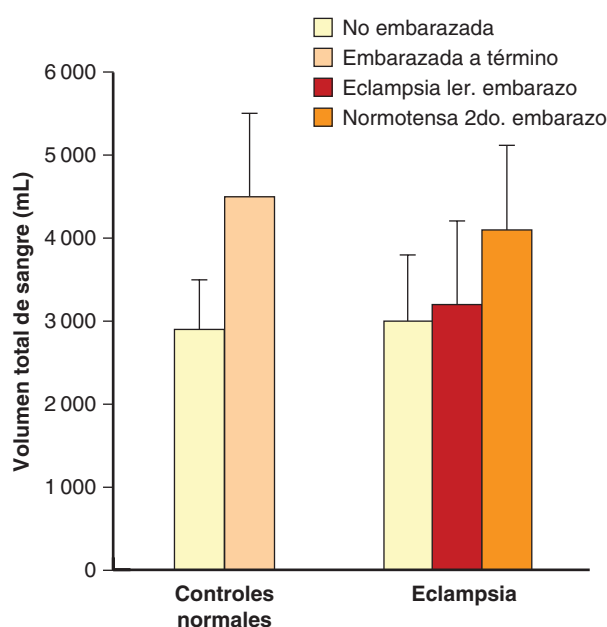


FIGURA 40-6 Volúmenes totales de sangre en mujeres normotensas en comparación con aquellas con eclampsia. Las extensiones verticales son una desviación estándar de la media. En mujeres eclápticas, el volumen de sangre aumenta un mínimo en comparación con un embarazo normotenso posterior. (Datos de Zeeman, 2009.)

restaura a la normalidad. A medida que esto ocurre la vasoconstricción se revierte, y cuando el volumen de la sangre se vuelve a expandir el hematócrito por lo general cae. *No obstante, una causa significativa de esta caída en el hematócrito suele ser la pérdida de sangre en el parto.* La anemia también puede resultar parcialmente de una mayor destrucción de eritrocitos, como se describe más adelante.

■ Trombocitopenia materna

El recuento de plaquetas se mide de forma rutinaria en las mujeres con cualquier forma de hipertensión gestacional. La disminución de las concentraciones de plaquetas con la eclampsia se describió hace más de 100 años. La frecuencia e intensidad de la trombocitopenia varían, y dependen de la gravedad y la duración del síndrome de preeclampsia (Heilmann, 2007; Hupuczi, 2007). La trombocitopenia abierta —definida por un recuento de plaquetas <100 000/ μ L— indica una enfermedad grave (consúltese cuadro 40-2). En general, cuanto más bajo es el recuento de plaquetas, más altas son las tasas de morbilidad y mortalidad materna y fetal (Leduc, 1992). En la mayoría de los casos el parto es recomendable porque por lo general se produce un empeoramiento de la trombocitopenia. Después del parto, el recuento de plaquetas puede continuar disminuyendo durante el primer día más o menos. Entonces, por lo regular, luego aumenta de manera progresiva hasta alcanzar un nivel normal dentro de 3 a 5 días. Como se verá más adelante (p. 722) en algunos casos con el síndrome de HELLP el recuento de plaquetas continúa disminuyendo después del parto. Si éste no alcanza un mínimo hasta las 48-72 horas, el síndrome de preeclampsia se puede atribuir incorrectamente a una de las microangiopatías trombóticas que se analizan en el capítulo 56 (p. 1088).

Otras muy diversas alteraciones plaquetarias se atribuyen al síndrome de preeclampsia. Éstas fueron revisadas por Kenny y colaboradores (2015), e incluyen activación de plaquetas con un aumento de la α -desgranulación que produce β -tromboglobulina, factor 4, y aclaramiento mejorado. Resulta paradójico que en la mayoría de los estudios la placa *in vitro* permite reducir la agregación, en comparación con el aumento normal que es característico del embarazo. Es probable que se deba al “agotamiento” plaquetario después de la activación *in vivo*. Aunque se desconoce la causa, los procesos inmunológicos, o simplemente la deposición de plaquetas en sitios de daño endotelial, pueden estar implicados. Los niveles de inmunoglobulinas unidas a las plaquetas y unidas a las plaquetas circulantes son elevados, lo que sugiere alteraciones de la superficie de las plaquetas.

A pesar de la trombocitopenia materna grave, no se desarrollan plaquetas anormalmente bajas en los fetos o neonatos nacidos de pacientes preeclámpicas (Kenny, 2015; Pritchard, 1987). Así, la trombocitopenia materna en una mujer hipertensa no es una indicación fetal para el parto por cesárea.

■ Hemólisis

La preeclampsia grave suele ir acompañada de hemólisis, que se manifiesta con niveles elevados de lactato deshidrogenasa en el suero y niveles reducidos de haptoglobina. Otra evidencia proviene de la esquizocitosis, la esferocitosis y la reticulocitosis en sangre periférica (Cunningham, 1985; Pritchard, 1954, 1976). Estos trastornos resultan en parte de la *hemólisis microangiopática* causada por la interrupción endotelial con adherencia de plaquetas y deposición de fibrina. Cunningham y colaboradores (1995) postularon que la morfología de los eritrocitos estaba parcialmente causada por alteraciones de los lípidos en el suero. En relación, una disminución sustancial del contenido de ácidos grasos de cadena larga se encuentra en los eritrocitos de grávidas con preeclampsia (Mackay, 2012).

Tras los primeros informes de hemólisis y trombocitopenia con preeclampsia grave, se agregaron descripciones de niveles séricos de transaminasas hepáticas anormalmente elevados, que indicaban necrosis hepatocelular (Chesley, 1978). Weinstein (1982) se refirió a esta combinación de eventos como el *síndrome de HELLP* —y este término ahora se usa en todo el mundo. Además, las facetas del síndrome de HELLP se incluyen en los criterios que diferencian la preeclampsia grave de la no grave (consúltese cuadro 40-2). El síndrome de HELLP se discute más a fondo en esa sección (p. 722).

■ Cambios en la coagulación

Cambios sutiles consistentes con la coagulación intravascular, y con menos frecuencia la destrucción de eritrocitos, por lo común se encuentran con la preeclampsia y en especial con la eclampsia (Cunningham, 2015; Kenny, 2015). Algunos de estos cambios incluyen un consumo elevado del factor VIII, niveles aumentados de fibrinopéptidos A y B y D-dímeros, y niveles reducidos de proteínas reguladoras, antitrombina III y proteínas C y S. Las aberraciones de la coagulación por lo general son leves, y rara vez tienen significado clínico (Kenny, 2015; Pritchard, 1984). A menos que el desprendimiento de la placenta sea comórbido, los niveles de fibrinógeno en plasma no difieren notablemente de los niveles encontrados en el embarazo normal. Los productos de degradación de la fibrina como los D-dímeros están muy poco elevados. A medida que la preeclampsia empeora, también lo hacen los hallazgos anormales con la *tromboelastografía* (Pisani-Conway, 2013). A pesar de estos cambios, las evaluaciones de laboratorio de coagulación como el tiempo de protrombina (PT, *prothrombin time*), el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) y el nivel de fibrinógeno en plasma, no son necesarias para el tratamiento de los trastornos hipertensivos asociados con el embarazo.

■ Alteraciones endocrinas y hormonales

Los niveles plasmáticos de *renina*, *angiotensina II*, *angiotensina 1-7*, *aldosterona*, *desoxicorticosterona* y *péptido natriurético auricular* (ANP, *atrial natriuretic peptide*) aumentan sustancialmente durante el embarazo normal. El ANP se libera durante el estiramiento de la pared auricular a causa de la expansión del volumen sanguíneo, y responde a la contractilidad cardíaca (capítulo 4, p. 63). Los niveles de ANP en el suero aumentan en el embarazo, y su secreción aumenta aún más en las pacientes con preeclampsia (Luft, 2009). Los niveles de su precursor —el *péptido natriurético proatrial*— también aumentan en la preeclampsia (Sugulle, 2012). Los niveles de la *vasopresina* son similares en mujeres no embarazadas, normalmente embarazadas y preeclámpicas, aunque el aclaramiento metabólico es elevado en las últimas dos (Dürr, 1999).

■ Alteraciones de líquidos y electrolitos

En las pacientes con preeclampsia grave el volumen de *líquido extracelular*, manifestado como edema, suele ser mucho mayor que en aquellas embarazadas normales. Como se comentó, el mecanismo responsable de la retención patológica de líquidos es la lesión endotelial (Davigde, 2015). Además del edema generalizado y la proteinuria, estas parturientas han reducido la presión oncótica del plasma. Esta reducción crea un desequilibrio de filtración y desplaza aún más el líquido intravascular hacia el intersticio circundante. Las concentraciones de electrolitos no difieren de manera apreciable en las mujeres con preeclampsia en comparación con las mujeres embarazadas normales.

Tras una convulsión eclámpica, el *pH sérico* y la concentración de *bicarbonato* se reducen debido a la acidosis láctica y a la pérdida

respiratoria compensatoria de dióxido de carbono. La intensidad de la acidosis se relaciona con la cantidad de ácido láctico producido —acidosis metabólica— y la velocidad a la que se exhala el dióxido de carbono, la acidosis respiratoria.

■ Riñón

Durante el embarazo normal el flujo sanguíneo renal y la fracción de filtración glomerular aumentan apreciablemente (capítulo 4, p. 65). Con la preeclampsia se producen varios cambios anatómicos y fisiopatológicos reversibles. De importancia clínica, la perfusión renal y la filtración glomerular se reducen. Niveles mucho menores que los valores normales pregestacionales son infrecuentes como consecuencia de alguna enfermedad grave. La mayor parte de la disminución en la filtración glomerular se debe a una mayor resistencia arteriolar renal aferente que se puede elevar hasta cinco veces (Conrad, 2015; Cornelis, 2011). Los cambios morfológicos se caracterizan por la *endoteliosis glomerular*, que bloquea la barrera que permite la filtración. La filtración disminuida hace que los niveles de creatinina sérica aumenten a los valores observados en mujeres no embarazadas, es decir, 1 mg/mL y más altos en ocasiones (Lindheimer, 2008a). Los valores anormales por lo general comienzan a regularizarse 10 días o más después del parto (Cornelis, 2011; Spaan, 2012a).

En la mayoría de las pacientes preeclámpicas, la concentración de sodio en la orina es elevada. La osmolalidad de la orina aumenta, la fracción orina:plasma de creatinina es elevada, y la excreción fraccional de sodio es baja, todo ello indicando que un mecanismo prerrenal está implicado. La infusión de cristaloideos que contienen sodio aumenta la presión de llenado del ventrículo izquierdo, y aunque la oliguria mejora temporalmente, las infusiones rápidas pueden causar un edema pulmonar clínicamente aparente. La terapia intensiva intravenosa de líquidos no está indicada como “tratamiento” para las grávidas preeclámpicas con oliguria, a menos que la producción de orina disminuya debido a la hemorragia, o a la pérdida de líquidos por vómitos o fiebre.

La concentración de ácido úrico en plasma suele estar elevada en la preeclampsia. La elevación supera la atribuible a la reducción de la fracción de filtración glomerular y quizás también se deba a una mayor reabsorción tubular (Chesley, 1945). Al mismo tiempo, la preeclampsia se asocia con una disminución de la excreción urinaria de calcio, tal vez debido a una mayor reabsorción tubular (Taufield, 1987).

Proteinuria

Como se muestra en el cuadro 40-1, la detección de proteinuria ayuda a establecer el diagnóstico de preeclampsia. La excreción anormal de proteínas se define de manera empírica por una excreción urinaria de 24 horas que excede los 300 mg; por un cociente de proteína:creatinina en la orina ≥ 0.3 , o valores de proteína persistentes de 30 mg/dL en muestras aleatorias de orina (varilla medidora o dipstick en 1+). Aunque el empeoramiento o el intervalo nefrótico de proteinuria se ha considerado por la mayoría como un signo de enfermedad grave, este no parece ser el caso (Airolidi, 2007). De hecho, este concepto no fue aceptado por el Grupo de Trabajo (2013).

De forma problemática, aún no se ha definido el método óptimo para establecer niveles anormales de proteína en orina o albúmina. Para una muestra cuantitativa de 24 horas, el valor umbral de “consenso” utilizado es ≥ 300 mg/24 h (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013). El uso de un umbral de excreción de proteína urinaria de 165 mg en una muestra de 12 horas muestra una eficacia equivalente (Stout, 2015; Tun, 2012).

La determinación de la fracción urinaria proteína:creatinina puede suplantar la engorrosa cuantificación de 24 horas (Kyle,

2008; Morris, 2012). Chen y colaboradores (2008) encontraron que las muestras de orina recogida limpia y la cateterizada se correlacionan bien. En una revisión sistemática las fracciones aleatorias de proteína:creatinina en la orina por debajo de 130 a 150 mg/g —es decir, de 0.13 a 0.15— indican una probabilidad baja de proteinuria superior a 300 mg/d (Papanna, 2008). Las fracciones <0.08 o >1.19 tienen valores predictivos negativos o positivos de 86 y 96%, respectivamente (Stout, 2013). Sin embargo, las fracciones de rango medio, es decir, 300 mg/g o 0.3, tienen una sensibilidad y especificidad deficientes. Por tanto, muchos recomiendan que con valores de fracción de rango medio se cuantifique la excreción de proteínas en 24 horas.

Con la evaluación de la varilla medidora de orina las determinaciones dependen de la concentración de orina y son notorias por los resultados falsos positivos y negativos. Por tanto, la evaluación puede mostrar un valor de varilla medidora de 1+ a 2+ en muestras de orina concentradas de mujeres que excretan <300 mg/d.

Es importante destacar que la proteinuria se puede desarrollar tarde, y es posible que algunas mujeres ya hayan dado a luz, o hayan tenido una convulsión ecláptica antes de que aparezca. Por ejemplo, de 10 a 15% de las pacientes con síndrome de HELLP no tienen proteinuria al presentarse (Sibai, 2004). En un reporte, 17% de las mujeres con eclampsia no tenía proteinuria en el momento de las convulsiones (Zwart, 2008).

Cambios anatómicos

Sheehan y Lynch (1973) encontraron con frecuencia cambios en los riñones de pacientes eclápticas, identificables en la autopsia mediante microscopía óptica y electrónica. Los glomérulos se agrandan aproximadamente en un 20%, están “sin sangre”, y los lazos capilares se dilatan y contraen de manera variable. Las células endoteliales están inflamadas, lo que se denomina *endoteliosis capilar glomerular* (Spargo, 1959). Las células endoteliales a menudo están tan inflamadas que bloquean, o bloquean parcialmente, los lúmenes capilares (figura 40-7) (Hecht, 2017). Se ven depósitos subendoteliales homogéneos de proteínas, y de material tipo fibrina.

La inflamación endotelial se puede deber a la “retirada” de las proteínas angiogénicas, causada por la formación de complejos de proteínas angiogénicas libres con un receptor de proteínas antiangiogénico compatible circulante (véase figura 40-3). Las proteínas angiogénicas son cruciales para la salud de los podocitos, y su inactivación conduce a la disfunción de los podocitos y a la inflamación endotelial (Conrad, 2015; Karumanchi, 2009). Además, la eclampsia se caracteriza por una mayor excreción de estos podocitos epiteliales (Wagner, 2012; White, 2014).

Lesión renal aguda

Si bien se encuentran grados leves de lesión renal aguda, la *necrosis tubular aguda* clínica aparente es casi siempre inducida por hemorragia comórbida con hipovolemia e hipotensión (capítulo 41, p. 755). Por lo general esto se debe a un sangrado obstétrico grave —en especial por desprendimiento de la placenta— junto con un reemplazo inadecuado de la sangre. Drakeley y colaboradores (2002) describieron a 72 pacientes con preeclampsia e insuficiencia renal. La mitad tenía síndrome de HELLP y una tercera parte, desprendimiento de placenta. En una revisión de 183 grávidas con síndrome de HELLP, 5% tenía lesión renal (Haddad, 2000). De las personas con lesión renal, la mitad tenía desprendimiento de placenta, y la mayoría hemorragia posparto. Por último, es raro el desarrollo de la *necrosis cortical renal* irreversible (capítulo 53, p. 1037).

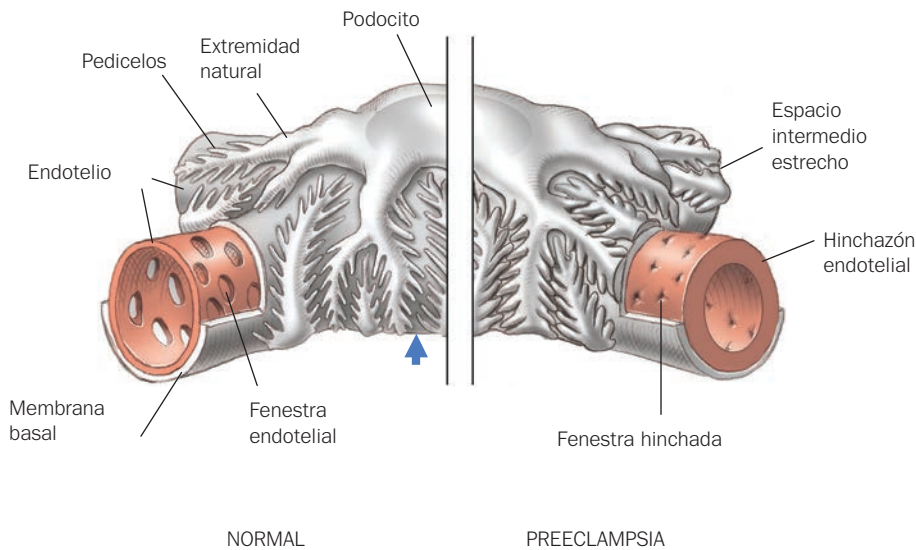


FIGURA 40-7 Esquema que muestra la endoteliosis capilar glomerular. El capilar del glomérulo normal mostrado a la izquierda tiene aberturas o fenestras endoteliales anchas, y los pedicelos que emanan de los podocitos están ampliamente espaciados (*flechcha*). La ilustración de la derecha es un glomérulo con cambios inducidos por el síndrome de preeclampsia. Las células endoteliales están hinchadas y su fenestra se estrechó, al igual que los pedicelos que ahora están adyacentes.

Hígado

Las lesiones hepáticas características de la eclampsia son regiones de hemorragia periportal en la periferia hepática (Hecht, 2017). Sin embargo, las lesiones tan extensas como las que se muestran en la **figura 40-8** son inusuales. Sheehan y Lynch (1973) describieron que cierto grado de infarto hepático acompañó a la hemorragia en casi la mitad de las pacientes que murieron con eclampsia. Estos hallazgos se correspondieron con informes durante la década de 1960 que describían niveles elevados de transaminasas hepáticas séricas. Junto con las observaciones anteriores de Pritchard y colaboradores (1954), quienes describieron la hemólisis y la trombocitopenia con eclampsia, esta constelación de hemólisis, necrosis hepatocelular y trombocitopenia se denominó posteriormente *síndrome de HELLP*.

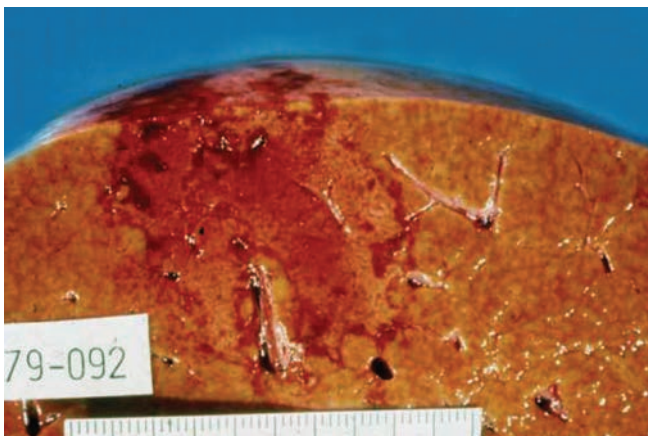


FIGURA 40-8 Espécimen grueso de hígado de una paciente con preeclampsia que murió de neumonitis por aspiración. Se observó microscópicamente necrosis hemorrágica periportal. (Reproducido con permiso de Cunningham FG. *Liver disease complicating pregnancy*. Williams Obstetrics. 19a. ed. (Suppl 1), Norwalk: Appleton & Lange; 1993.)

En lo clínico, la afectación hepática con preeclampsia puede mostrar al menos tres manifestaciones. Primero, el dolor es considerado un signo de enfermedad grave. Por lo general se manifiesta por dolor de moderado a intenso en el cuadrante superior derecho, o dolor y sensibilidad mediaepigástrica. Estas pacientes por lo general tienen niveles elevados de aspartato transaminasa (AST, *aspartate transaminase*) o alanina transaminasa (ALT, *alanine transaminase*). En algunos casos, sin embargo, la cantidad de tejido hepático involucrado con el infarto puede ser sorprendentemente extensa, pero aun en la clínica insignificante (Nelson, 2017). En la experiencia de los autores el infarto puede empeorar por la hipotensión de una hemorragia obstétrica, y en ocasiones causa insuficiencia hepática, también llamada choque hepático (Alexander, 2009; Yoshihara, 2016).

Segundo, las elevaciones de los niveles séricos de AST y ALT son marcadores para la preeclampsia grave. Los valores rara vez superan las 500 U/L, pero se han informado niveles que alcanzan más de 2 000 U/L (capítulo 55, p. 1058). En general las concentraciones séricas siguen inversamente a los niveles

de plaquetas, y por lo regular ambas se normalizan dentro de los 3 días posteriores al parto.

Como tercera presentación, el infarto hemorrágico se puede extender hasta formar un hematoma hepático. A su vez, esto puede quizá se extiende para formar un hematoma subcapsular que se puede romper. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o la resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*) ayudan en gran medida al diagnóstico (**figura 40-9**). Los hematomas no fracturados son tal vez más comunes de lo que se sospecha en la clínica, y es más probable que se detecten con el síndrome de



FIGURA 40-9 Imagen CT abdominal realizada después del parto en una paciente con síndrome de HELLP grave y dolor en el cuadrante superior derecho. Un gran hematoma subcapsular (*asterisco*) se ve confluyente con infarto intrahepático y hematoma (*punta de flecha*). Se observan numerosas hemorragias en forma de llama en la interfaz del hematoma (*flechas*).

HELLP. Aunque una vez que se consideró una afección quirúrgica, el tratamiento actual de un hematoma hepático por lo general consiste en la observación, a menos que el sangrado sea continuo. En algunos casos, sin embargo, la intervención quirúrgica o la embolización angiográfica puede salvar la vida. En una revisión de 180 casos de hematoma o rotura hepática, 94% de las grávidas afectadas tenía síndrome de HELLP, y en 90% del total la cápsula se había roto (Vigil-De Gracia, 2012). La tasa de mortalidad materna fue de 22% y la tasa de mortalidad perinatal fue de 31%. En casos raros, el trasplante de hígado es necesario (Hunter, 1995; Wicke, 2004).

El hígado graso agudo del embarazo a veces se confunde con la preeclampsia (Nelson, 2013; Sibai, 2007a). También se presenta al final del mismo, y a menudo se acompaña de hipertensión, niveles elevados de transaminasas, y creatinina en suero y trombocitopenia. Sin embargo, el sello distintivo del hígado graso agudo es una disfunción hepática significativa, y el cuadro 55-1 (p. 1059) resalta estas diferencias clínicas.

Por último, no hay datos convincentes que relacionen la afectación pancreática con el síndrome de preeclampsia (Sheehan, 1973). Por tanto, el caso ocasional de pancreatitis hemorrágica concurrente probablemente no esté relacionado (Lynch, 2015; Swank, 2012). En experiencias de los autores en el Parkland Hospital, los niveles de amilasa rara vez se elevaron en las pacientes preeclápticas (Nelson, 2014a).

Síndrome de HELLP

No existe una definición estricta aceptada universalmente del síndrome de HELLP, y por tanto su incidencia varía según el investigador. En el estudio señalado anteriormente de 183 pacientes con síndrome de HELLP, 40% tuvo resultados adversos y dos madres murieron (Haddad, 2000). Las complicaciones incluyeron eclampsia en 6%, desprendimiento de placenta 10%, lesión renal aguda 5% y edema pulmonar 10%. El accidente cerebrovascular, el hematoma hepático, la coagulopatía, el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la sepsis fueron otras complicaciones graves.

Las grávidas con preeclampsia y síndrome de HELLP tienen peores resultados que aquellas preeclápticas sin la constelación de HELLP (Kozic, 2011; Martin, 2012, 2013). En una revisión de 693 mujeres con síndrome de HELLP, 10% tenía una eclampsia concurrente (Keizer, 2011). Sep y asociados (2009) describieron un riesgo significativamente mayor de complicaciones en las mujeres con síndrome de HELLP en comparación con las que tenían "preeclampsia aislada". Éstas incluían eclampsia, 15 vs. 4%; parto prematuro, 93 vs. 78%, y tasa de mortalidad perinatal, 9 vs. 4%, respectivamente. Debido a estas señaladas diferencias clínicas, se ha postulado que el síndrome de HELLP tiene una patogénesis distinta (Reimer, 2013; Vaught, 2016).

■ Cerebro

Los dolores de cabeza y los síntomas visuales son comunes con la preeclampsia grave, y las convulsiones asociadas definen la eclampsia. Las descripciones anatómicas más tempranas de compromiso cerebral provinieron de muestras de autopsias, pero los estudios de tomografía computarizada y resonancia magnética y estudios Doppler han agregado muchas interioridades importantes.

Lesiones neuroanatómicas

A partir de las primeras descripciones anatómicas, la patología cerebral representó sólo alrededor de un

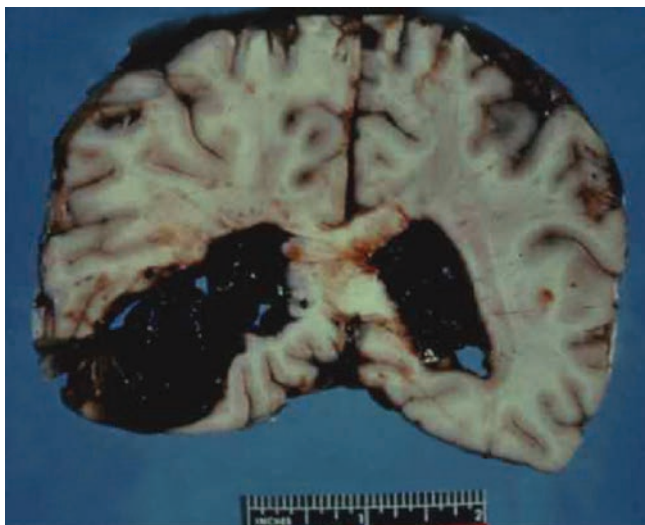


FIGURA 40-10 Este corte de cerebro de autopsia muestra una hemorragia hipertensiva fatal en una primigrávida con eclampsia.

tercio de los casos fatales como el que se muestra en la **figura 40-10**. De hecho la mayoría de las muertes fueron por edema pulmonar, y las lesiones cerebrales resultaron casuales. Por tanto, aunque se observó una hemorragia intracerebral grave en hasta 60% de las pacientes eclápticas, fue fatal en sólo la mitad de éstas (Melrose, 1984; Richards, 1988; Sheehan, 1973). Como se muestra en la **figura 40-11**, otras lesiones principales encontradas en la autopsia de mujeres con eclampsia fueron hemorragias petequiales corticales y subcorticales. Las lesiones vasculares microscópicas clásicas consisten en necrosis fibrinoide de la pared arterial, y microinfartos y hemorragias perivasculares. Otras lesiones importantes que se describen con frecuencia incluyen edema subcortical, múltiples áreas no hemorrágicas de "ablandamiento" en todo el cerebro y áreas hemorrágicas en la sustancia blanca (Hecht, 2017). También puede

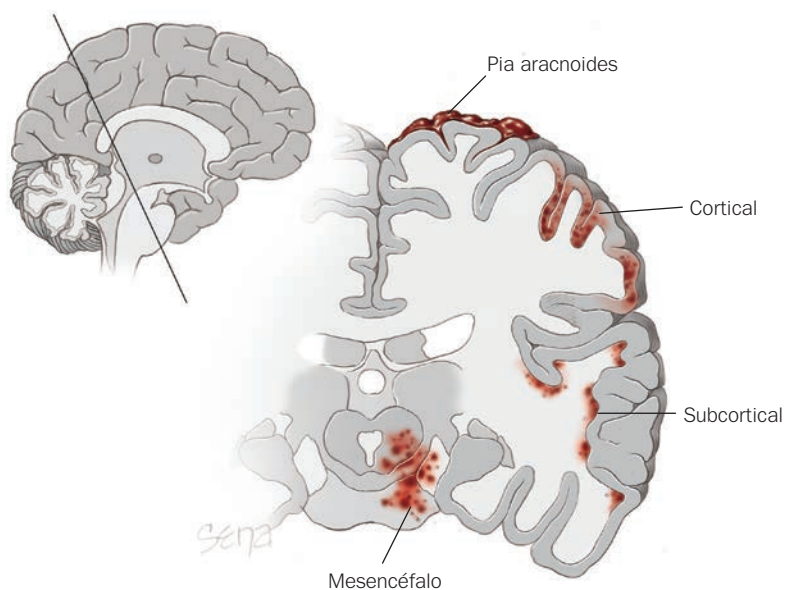


FIGURA 40-11 Ilustración compuesta que muestra la ubicación de hemorragias cerebrales y petequias en mujeres con eclampsia. La imagen muestra el nivel del cerebro a partir del cual se construyó la imagen principal. (Datos de Sheehan, 1973.)

haber hemorragia en los ganglios basales o protuberancias, a veces con rotura en los ventrículos.

Fisiopatología cerebrovascular

Los hallazgos clínicos, patológicos y de neuroimagen han llevado a dos teorías generales para explicar las anomalías cerebrales con eclampsia. Es importante destacar que la disfunción de las células endoteliales que caracteriza al síndrome de preeclampsia probablemente sea clave en ambas. La primera teoría sugiere que, en respuesta a la hipertensión aguda y grave, la regulación excesiva cerebrovascular conduce al vasoespasmo (Trommer, 1988). En este esquema, se presume que el flujo sanguíneo cerebral disminuido produce isquemia, edema citotóxico y eventualmente infarto de tejido. Poca evidencia objetiva apoya este mecanismo.

La segunda teoría es que las elevaciones repentinas en la presión arterial sistémica exceden la capacidad de autorregulación cerebrovascular normal (Hauser, 1988; Schwartz, 2000). Se desarrollan regiones de vasodilatación forzada y vasoconstricción, especialmente en zonas de límite arterial. A nivel capilar, la interrupción de la presión del extremo capilar provoca un aumento de la presión hidrostática, hiperperfusión y extravasación de plasma y glóbulos rojos a través de las aberturas endoteliales de unión estrecha. Esto conduce a un *edema vasogénico*. La descripción reciente de una vasculatura linfática del sistema nervioso central le da credibilidad a esta teoría (Louveau, 2015).

El mecanismo más probable es una combinación de las dos. Por tanto, una fuga de células interendoteliales asociada con preeclampsia se desarrolla a niveles de presión arterial (hidráulicos) mucho más bajos que los que generalmente causan edema vasogénico, y se acompaña de una pérdida de autorregulación del límite superior (Fugate, 2015; Zeeman, 2009). Mediante estudios de imágenes médicas, estos se manifiestan como el *síndrome de encefalopatía reversible posterior* (figura 40-12) (Fugate, 2015; Hinchey, 1996). Las lesiones de este síndrome afectan principalmente al cerebro posterior, las cortezas occipital y parietal. Pero en al

menos un tercio de los casos, otras áreas están involucradas (Edlow, 2013; Zeeman, 2004a).

Flujo sanguíneo cerebral

La autorregulación es el mecanismo por el cual el flujo sanguíneo cerebral permanece relativamente constante, a pesar de las alteraciones en la presión de perfusión cerebral. Recordar que la presión de perfusión cerebral es la diferencia entre la presión arterial media y la presión intracraneal. En las mujeres en etapa pregestacional, esta autorregulación protege al cerebro de la hiperperfusión cuando las presiones arteriales medias aumentan hasta 160 mm Hg. Estas presiones son mucho mayores que las que se observan en las pacientes con eclampsia, con muy pocas excepciones. Por tanto, para explicar las convulsiones eclámpicas se teorizó que la autorregulación debe ser alterada por el embarazo. Los estudios realizados por Cipolla y sus colegas (2007, 2009, 2015) han demostrado de manera convincente que la autorregulación no cambia durante el embarazo en roedores. Sin embargo, algunos investigadores han proporcionado evidencia de un deterioro de la regulación automática en mujeres con preeclampsia (Janzarik, 2014; van Veen, 2013).

Zeeman y asociados (2003) demostraron que el flujo sanguíneo cerebral durante los dos primeros trimestres del embarazo normal es similar a los valores pregestacionales. Pero durante el último trimestre, el flujo cae de forma significativa a 20%. Este grupo también encontró un mayor flujo sanguíneo cerebral en este trimestre en mujeres con preeclampsia grave, en comparación con las embarazadas normotensas (Zeeman, 2004b). En conjunto, estos hallazgos sugieren que la eclampsia se produce cuando la hiperperfusión cerebral fuerza el fluido capilar de manera intersticial, debido al daño endotelial. Esta fuga conduce a un edema perivascular característico del síndrome de preeclampsia.

Manifestaciones neurológicas

Varias manifestaciones neurológicas tipifican el síndrome de preeclampsia. Cada una indica una participación grave y requiere de atención inmediata.

Primero, se cree que la *cefalea* y los *escotomas* surgen de la hiperperfusión cerebrovascular que tiene predilección por los lóbulos occipitales. Hasta 75% de las mujeres tiene dolores de cabeza y de 20 a 30% tiene cambios visuales que preceden a las convulsiones eclámpicas (Sibai, 2005; Zwart, 2008). Los dolores de cabeza pueden ser de leves a intensos, e intermitentes a constantes. En la experiencia de los autores, son únicos porque no suelen responder a la analgesia tradicional, pero con frecuencia mejoran después de la infusión de sulfato de magnesio.

Las *convulsiones* son diagnósticas para la eclampsia. Éstas son causados por la liberación excesiva de neurotransmisores excitadores, en especial el glutamato, por la despolarización masiva de las neuronas de la red, y por ráfagas de potenciales de acción (Meldrum, 2002). La evidencia clínica y experimental sugiere que las convulsiones prolongadas pueden causar una lesión cerebral significativa, y una disfunción cerebral posterior.

La *ceguera* es rara con la preeclampsia sola, pero complica las convulsiones eclámpicas en hasta 15% de las mujeres (Cunningham, 1995). La ceguera se puede desarrollar hasta 1 semana o más después del parto (Chambers, 2004). Hay al menos dos tipos de ceguera, como se explica más adelante.

El *edema cerebral generalizado* se puede desarrollar, y por lo regular se manifiesta por cambios en el estado mental que varían de confusión a coma. Esta situación es particularmente peligrosa porque puede causar una hernia transtentorial fatal.

Por último, se ha demostrado que las pacientes con eclampsia tienen algún deterioro cognitivo cuando se las estudia de 5 a 10

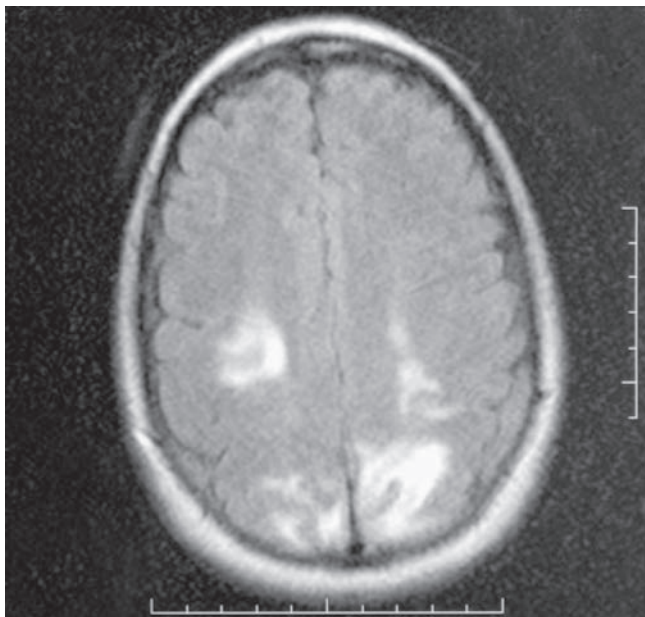


FIGURA 40-12 Imagen de resonancia magnética craneal en una núlpara con eclampsia. Las lesiones de alta señal T2-FLAIR multilobulares son evidentes. FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*): recuperación de inversión atenuada por el fluido. (Usado con permiso del Dr. Gerda Zeeman.)

años después de un embarazo eclámptico. Esto se discute más en la sección final (p. 745).

Estudios de neuroimágenes

Con las imágenes por CT, es típico en la eclampsia encontrar lesiones hipodensas localizadas en la unión de la materia gris y la materia blanca, principalmente en los lóbulos parietooccipitales. Estas lesiones también se pueden ver en los lóbulos temporales frontal e inferior, los ganglios basales y el tálamo (Brown, 1988). Estas áreas hipodensas corresponden a hemorragias petequiales y edema local. El edema de los lóbulos occipitales o el edema cerebral difuso puede causar síntomas como ceguera, letargo, y confusión (Cunningham, 2000). El edema generalizado puede aparecer como una compresión notable, o incluso como desaparición total de los ventrículos cerebrales. Tales pacientes pueden desarrollar signos de inminente hernia transtentorial con amenaza para la vida.

Varias adquisiciones de imágenes por MR se utilizan para estudiar a pacientes eclámpticas. Los hallazgos comunes son lesiones T2 hiperintensas –es decir, síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*)– en las regiones subcortical y cortical de los lóbulos parietal y occipital (véase figura 40-12). Además, los ganglios basales, el tronco encefálico, y el cerebelo, están relativamente involucrados (Brewer, 2013; Zeeman, 2004a). Una vez más, estas lesiones representan edema cerebral focal. Aunque estas lesiones PRES son casi universales en pacientes con eclampsia, su incidencia en aquellas con preeclampsia se aproxima a 20% (Mayama, 2016). Las lesiones son más probables en mujeres que tienen una enfermedad grave y con síntomas neurológicos. Y aunque por lo general es reversible, una cuarta parte de estas lesiones hiperintensas representan infartos cerebrales que tienen hallazgos persistentes (Loureiro, 2003; Zeeman, 2004a).

Cambios visuales y ceguera

Los escotomas, la visión borrosa o la diplopía son comunes con la preeclampsia grave y la eclampsia. Estos por lo general mejoran con la terapia con el sulfato de magnesio y/o el descenso de la presión arterial. La ceguera es menos frecuente, usualmente es reversible y puede surgir de tres áreas potenciales. Éstas son la corteza visual del lóbulo occipital, los núcleos geniculados laterales y la retina. En la retina las lesiones patológicas pueden ser isquemia, infarto, o desprendimiento (Handor, 2014; Roos, 2012).

La ceguera occipital también se conoce como *amaurosis*, del griego *oscurecimiento*. Con las imágenes, las pacientes afectadas suelen tener evidencia de extenso edema vasogénico en el lóbulo occipital. De las 15 mujeres atendidas en el Parkland Hospital, la ceguera occipital duró de 4 horas a 8 días, pero se resolvió por completo en todos los casos (Cunningham, 1995). En raras ocasiones los infartos cerebrales extensos pueden dar lugar a defectos visuales, totales o parciales.

La ceguera causada por lesiones en la retina se debe a un desprendimiento de retina seroso o, en raras ocasiones, a un infarto de retina, que se denomina *retinopatía de Purtscher* (figura 40-13). El *desprendimiento seroso de retina* es por lo general unilateral, y pocas veces causa pérdida visual total. De hecho, el desprendimiento de retina seroso asintomático es relativamente común en la preeclampsia (Saito, 1998). En la mayoría de los casos de ceguera asociada a eclampsia, la agudeza visual mejora con posterioridad. No obstante, si la ceguera es causada por la oclusión de la arteria retiniana, la visión se puede ver afectada de forma permanente (Lara-Torre, 2002; Moseman, 2002; Roos, 2012).

Edema cerebral

Las manifestaciones clínicas que sugieren un edema cerebral generalizado son preocupantes. Durante 13 años en el Parkland



FIGURA 40-13 Retinopatía de Purtscher causada por isquemia coroidea e infarto en el síndrome de preeclampsia. La oftalmoscopia muestra lesiones opacas, amarillentas y dispersas de la retina (flechas). (Reproducido con permiso de Lam DS, Chan W. Images in clinical medicine. Choroidal ischemia in preeclampsia. *N Engl J Med* 2001;344(10):739.)

Hospital, 10 de 175 pacientes (6%) con eclampsia se diagnosticaron con edema cerebral sintomático (Cunningham, 2000). Los síntomas iban desde letargo, confusión y visión borrosa hasta el oscurecimiento y el coma. En la mayoría de los casos los síntomas aumentaron y disminuyeron. Los cambios en el estado mental por lo general se correlacionaron con el grado de implicación observado en los estudios de CT y MR. *Estas mujeres son muy susceptibles a elevaciones repentinas y graves de la presión arterial, que pueden empeorar de forma aguda el edema vasogénico ya generalizado.* Por tanto, un control cuidadoso de la presión arterial es esencial. En las 10 embarazadas con edema generalizado, tres se volvieron comatosas y tuvieron hallazgos de imágenes médicas de hernia transtentorial, de las cuales una murió. Se considera el tratamiento con el manitol o la dexametasona.

■ Perfusión uteroplacentaria

La perfusión uteroplacentaria comprometida es casi con toda seguridad un culpable importante en las mayores tasas de morbilidad y mortalidad perinatales observadas con la preeclampsia (Harmon, 2015). Los defectos en la invasión trofoblástica endovascular con el síndrome de preeclampsia se discutieron con anterioridad (p. 714). Por tanto, la medición del flujo sanguíneo uterino, intervacular y placentario probablemente proporcionaría información. Los intentos de evaluar esto en humanos se han visto obstaculizados por varios impedimentos, que incluyen la inaccesibilidad de la placenta, la complejidad de su efluente venoso y la necesidad de radioisótopos o técnicas invasivas.

La medición de la velocidad del flujo sanguíneo de la arteria uterina se ha utilizado para estimar la resistencia al flujo sanguíneo uteroplacentario (capítulo 17, p. 339). La resistencia vascular se estima comparando las formas de onda de velocidad sistólica y diastólica arterial. Al completar la placentación, la impedancia del flujo sanguíneo de la arteria uterina disminuye de manera notable, pero con la placentación anormal persiste una resistencia anormalmente alta (Everett, 2012; Ghidini, 2008; Napolitano, 2012). Se realizaron estudios anteriores para evaluar esto mediante la medición de las relaciones sistólicas máximas: velocidad diastólica de las arterias uterinas y umbilicales en los embarazos pre-

eclámpicos. En algunos casos, pero ciertamente no en todos, hubo mayor resistencia (Fleischer, 1986; Trudinger, 1990).

Una forma de onda Doppler —la “muesca” de la arteria uterina— se ha asociado con riesgos elevados de preeclampsia o restricción del crecimiento fetal (Groom, 2009). Sin embargo, en el estudio de la Red MFMU (*MFMU Network*) informado por Myatt y sus colegas (2012a) la muesca tuvo un valor predictivo bajo, excepto para la enfermedad grave de inicio temprano.

La resistencia en las arterias espirales uterinas también se ha medido. La impedancia fue mayor en los vasos periféricos que en los centrales, una distribución “en forma de anillo” (Matijevic, 1999). Los valores medios de resistencia fueron mayores en todas las mujeres con preeclampsia, en comparación con las de los controles normotensos. Un estudio utilizó imágenes de MR y otras técnicas para evaluar la perfusión placentaria *ex vivo* en arterias miometriales extirpadas de mujeres con preeclampsia, o restricción del crecimiento fetal (Ong, 2003). En ambas condiciones las arterias miometriales mostraron una respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio. Además, otras condiciones del embarazo también se asocian con una mayor resistencia (Urban, 2007). Un efecto adverso importante, la restricción del crecimiento fetal, se describe en el capítulo 44 (p. 847).

De Almeida Pimenta y colegas (2014) evaluaron la vascularización placentaria utilizando un histograma Doppler de potencia tridimensional y describieron un índice de vascularidad placentaria. Este valor de índice se redujo en mujeres con cualquier trastorno hipertensivo asociado con el embarazo, 11.1% en comparación con 15.2% en controles normales.

A pesar de estos hallazgos, la evidencia de una circulación uteroplacentaria comprometida se encuentra en sólo unas pocas mujeres que desarrollan preeclampsia. De hecho, cuando se desarrolla preeclampsia durante el tercer trimestre, sólo un tercio de las grávidas con enfermedad grave tiene velocimetría anormal de la arteria uterina (Li, 2005). En un estudio de 50 pacientes con sín-

drome de HELLP, sólo un tercio tenía formas de onda anormales en la arteria uterina (Bush, 2001). En general, la extensión de las formas de onda anormales se correlaciona con la gravedad de la afectación fetal (Ghidini, 2008; Groom, 2009).

PREDICCIÓN

Se han medido diversos marcadores biológicos implicados en el síndrome de preeclampsia para ayudar a predecir su desarrollo. Aunque la mayoría se evaluó en la primera mitad del embarazo, algunos lo hicieron como factores predictivos de gravedad en el tercer trimestre (Chaiworapongsa, 2013; Lai, 2013; Mosimann, 2013). Otros se han utilizado para pronosticar preeclampsia recurrente (Demers, 2014; Eichelberger, 2015). Algunas de estas pruebas se enumeran en el **cuadro 40-5**, que de ninguna manera incluye todas.

Como un todo, estos esfuerzos han resultado en estrategias de prueba con poca sensibilidad y con valores predictivos positivos pobres para la preeclampsia (Conde-Agudelo, 2015; Odibo, 2013). En la actualidad ninguna prueba de detección de preeclampsia es de predicción confiable, válida y económica. Sin embargo, las combinaciones de pruebas, algunas aún por evaluar adecuadamente, pueden ser prometedoras (Gallo, 2016; Olsen, 2012).

■ Pruebas de resistencia vascular y perfusión placentaria

La mayoría de las pruebas en esta categoría son engorrosas, consumen mucho tiempo, y en general son inexactas. Para evaluar los cambios en la presión arterial, tres pruebas calculan el aumento de la presión arterial en respuesta a un estímulo. En una, las parturientas de 28 a 32 semanas de gestación descansan en la posición de decúbito lateral izquierdo y luego giran a la posición supina.

CUADRO 40-5 Pruebas predictivas para el desarrollo del síndrome de preeclampsia

Pruebas relacionadas con:	Ejemplos
Perfusión placentaria/resistencia vascular	Prueba <i>roll-over</i> , apretón manual isométrico o prueba fría hipertensora, respuesta hipertensora al ejercicio aeróbico, infusión de angiotensina-II, presión arterial media del último trimestre, enlace plaquetas angiotensina-II, renina, control ambulatorio de la presión arterial por 24 horas, arteria uterina o velocimetría Doppler transcraneal fetal
Disfunción endocrina unidad fetal-placentaria	Gonadotropina coriónica humana (hCG, <i>human chorionic gonadotropin</i>), alfa-fetoproteína (AFP, <i>alpha-fetoprotein</i>), estriol, proteína A asociada al embarazo (PAPP A, <i>pregnancy-associated protein A</i>), inhibina A, activina A, proteína placentaria 13, procalcitonina, hormona liberadora de corticotropina, A desintegrina, ADAM-12, kisspeptina
Disfunción renal	Ácido úrico sérico, microalbuminuria, calcio o calcitriol urinaria, microtransferrinuria, N-acetil-β-glucosaminidasa, cistatina C, podocituria, podocalixina
Disfunción endotelial/estrés oxidante	Recuento de plaquetas y activación, fibronectina, moléculas de adhesión endotelial, prostaglandinas, prostaciclina, MMP-9, tromboxano, proteína C reactiva, citocinas, endotelina, neurocinina B, homocisteína, lípidos, resistencia a la insulina, resistina, antifosfolípido, anticuerpos, inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI, <i>plasminogen activator-inhibitor</i>), leptina, p-selectina, factores angiogénicos y antiangiogénicos como el factor de crecimiento placentario (PIGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), receptor de tirosina cinasa tipo 1 (sFlt-1), endoglina
Otros	Antitrombina III (AT-3 <i>antithrombin-III</i>), péptido natriurético atrial (ANP), β2-microglobulina, haptoglobina, transferrina, ferritina, 25-hidroxivitamina D, marcadores genéticos, DNA fetal libre de células, proteómica del suero/orina y marcadores metabólicos, aminotransferasas hepáticas

ADAM12 (ADAM metalloproteinase domain 12): dominio de metaloproteína ADAM 12; MMP (*matrix metalloproteinase*): metaloproteína de matriz. Adaptado de Conde-Agudelo, 2015; Duckworth, 2016.

Con esta *prueba de rotación (roll-over test)*, un aumento de la presión arterial al realizar esta maniobra, significa una prueba positiva. La *prueba de ejercicio isométrico* emplea el mismo principio al apretar un balónmano. La *prueba de infusión de angiotensina II* se realiza administrando dosis cada vez mayores por vía intravenosa, y cuantificando la respuesta hipertensiva. En un metaanálisis actualizado se reportó que las sensibilidades de las tres pruebas oscilaron entre 55 y 70%, y las especificidades se aproximaron a 85% (Conde Agudelo, 2015).

Se ha sugerido que la *velocimetría Doppler de la arteria uterina* refleja una invasión trofoblástica defectuosa de las arterias espirales. Esta falla da como resultado una perfusión placentaria disminuida y una mayor resistencia de la arteria uterina en sentido ascendente. El aumento de la velocimetría de la arteria uterina, determinado por la ecografía Doppler en los dos primeros trimestres, podría proporcionar evidencia indirecta de este proceso, y por tanto servir como una prueba predictiva para la preeclampsia (Dar, 2010; Groom, 2009). La resistencia al flujo elevado produce una forma de onda anormal del vaso representada por una *muesca diastólica* exagerada. Estos hallazgos tienen valor para la predicción de la restricción del crecimiento fetal, pero no para la preeclampsia (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015). Se han investigado varias formas de onda de velocidad de flujo para el pronóstico de la preeclampsia, sin embargo ninguna es adecuada para el uso clínico (Conde-Agudelo, 2015; Kleirouweler, 2012; Myatt, 2012a).

■ Unidad endocrina fetal-placentaria

Se han propuesto varios analitos séricos para ayudar a pronosticar la preeclampsia (consúltese cuadro 40-5). Otros nuevos se añaden continuamente. En general, ninguna de estas pruebas es clínicamente beneficiosa para la predicción de la hipertensión.

■ Pruebas de función renal

Es probable que la hiperuricemia se deba a una reducción del aclaramiento del ácido úrico a causa de una disminución de la filtración glomerular, una mayor reabsorción tubular, y una menor secreción. Cnossen y colaboradores (2006) informaron que su sensibilidad para detectar preeclampsia varió de 0 a 55%, y la especificidad fue de 77 a 95%.

La proteinuria gestacional aislada es un factor de riesgo para la preeclampsia (Jayaballa, 2015; Morgan, 2016; Yamada, 2016). Como prueba predictiva para la preeclampsia, la microalbuminuria tiene sensibilidades que van de 7 a 90% y especificidades que van de 29 a 97% (Conde-Agudelo, 2015).

■ Disfunción endotelial y estrés oxidativo

La activación endotelial y la inflamación son participantes importantes en la fisiopatología del síndrome de preeclampsia. Como resultado, se encuentra que los compuestos como los que se enumeran en el cuadro 40-5 están elevados en la sangre circulante de las mujeres afectadas, y algunos se han evaluado para su valor predictivo.

En primer lugar, las fibronectinas son glucoproteínas de alto peso molecular, liberadas de las células endoteliales y la matriz extracelular después de una lesión endotelial. Sin embargo, en una revisión sistemática, los niveles celulares y totales de fibronectina no fueron clínicamente útiles para predecir la preeclampsia (Leefflang, 2007).

La trombocitopenia y la disfunción plaquetaria son características integrales de la preeclampsia. La activación plaquetaria provoca destrucción aumentada y menores concentraciones. El volumen

medio de plaquetas aumenta debido a la inmadurez plaquetaria (Kenny, 2015). Aunque los marcadores de activación de la coagulación descritos antes (p. 719) son elevados, la superposición sustancial con los niveles de embarazadas normotensas reduce el interés en su valor predictivo.

Los marcadores de estrés oxidativo también eran esperanzadores para predecir la preeclampsia. Es decir, los niveles más altos asociados de peróxidos de lípidos junto con una actividad antioxidante reducida aumentaron esta posibilidad. Otros marcadores incluían hierro, transferrina y ferritina; resistina; hiperhomocisteinemia; lípidos en sangre, incluidos los triglicéridos, ácidos grasos libres y lipoproteínas, y antioxidantes como el ácido ascórbico y la vitamina E (Christiansen, 2015; Conde-Agudelo, 2015; D'Anna, 2004; Mackay, 2012; Mignini, 2005). Sin embargo, no se ha encontrado que estos sean predictivos.

Por último, un desequilibrio en los factores antiangiogénicos está relacionado con la etiopatogenia de la preeclampsia. Por ejemplo, los niveles séricos de VEGF y PlGF comienzan a disminuir antes de que se desarrolle la preeclampsia clínica; recordar de la figura 40-4, que al mismo tiempo los niveles de algunos factores antiangiogénicos tales como la sFlt-1 y la sEng, comienzan a aumentar (Karumanchi, 2016a; Maynard, 2008). Con algunos de estos factores las sensibilidades para todos los casos de preeclampsia variaron de 30 a 50%, y la especificidad se aproximó a 90% (Conde-Agudelo, 2015). Su precisión predictiva es mayor para la preeclampsia de inicio temprano (Redman, 2015b; Tsiakkas, 2016). La determinación de la proporción sFlt-1/PlGF en pacientes admitidas cerca de las 37 semanas de gestación para excluir la preeclampsia fue útil como factor predictivo (Baltajian, 2016; Zeisler, 2016a, b). Estos resultados sugieren un papel clínico para la predicción de la preeclampsia, en especial tarde en el embarazo (Duckworth, 2016; Gallo, 2016). Ellos también pueden predecir resultados adversos del embarazo en mujeres con lupus y anticuerpos antifosfolípidos comórbidos (Kim, 2016).

■ Otros marcadores

Como se explicó en el capítulo 13 (p. 273), el DNA libre de células (cfDNA, *cell-free DNA*) se puede detectar en el plasma materno. Se ha hipotetizado que el cfDNA se libera en la preeclampsia por apoptosis acelerada de los citotrofoblastos (DiFederico, 1999). Un estudio de la Red MFMU no encontró correlación entre los niveles totales de cfDNA y la preeclampsia (Silver, 2017).

Se pueden emplear tecnologías proteómicas, metabolómicas y transcriptómicas para estudiar el suero y las proteínas urinarias y los metabolitos celulares. Éstas han abierto nuevas perspectivas para la predicción de la preeclampsia, y los estudios preliminares indican que pueden ser útiles (Bahado-Singh, 2013; Carty, 2011; Ma, 2014; Myers, 2013).

PREVENCIÓN

Se han evaluado diversas estrategias que se usan para prevenir o modificar la gravedad de la preeclampsia. Algunas se enumeran en el cuadro 40-6. En general, ninguna de ellas ha demostrado ser convincente y efectiva con reproducibilidad.

■ Modificaciones dietéticas y de estilo de vida

El "tratamiento" dietético para la preeclampsia ha producido algunos abusos interesantes (Chesley, 1978). Una *dieta baja en sal* fue uno de los primeros esfuerzos de investigación para prevenir la preeclampsia (De Snoo, 1937). Esto fue seguido por años de terapia diurética inapropiada. Aunque estas prácticas se descartaron,

CUADRO 40-6 Algunos métodos para prevenir la preeclampsia que se han evaluado en ensayos aleatorios

Manipulación dietética: dieta baja en sal, suplementos de calcio o aceite de pescado
Ejercicio: actividad física, estiramientos
Medicamentos cardiovasculares: diuréticos, medicamentos antihipertensivos
Antioxidantes: ácido ascórbico (vitamina C), α -tocoferol (vitamina E), vitamina D
Fármacos antitrombóticos: ácido acetilsalicílico en dosis baja, ácido acetilsalicílico/dipiridamol, ácido acetilsalicílico + heparina, ácido acetilsalicílico + ketanserina

Modificado de Staff, 2015.

es irónico que no fue hasta hace relativamente poco tiempo que se realizó el primer ensayo aleatorio que mostró que una dieta restringida en sodio no era efectiva para prevenir la preeclampsia (Knuist, 1998).

El *ejercicio regular* durante el embarazo está relacionado con un menor riesgo de desarrollar preeclampsia (Barakat, 2016; Morris, 2017). Además, en una revisión sistemática, se observó una tendencia hacia la reducción del riesgo con el ejercicio (Kasawara, 2012). Sólo unos pocos estudios han sido aleatorizados, y por tanto, se necesita más investigación (Staff, 2015).

De alguna forma relacionado, Abenhaim y colaboradores (2008) informaron un estudio de cohorte retrospectivo de 677 grávidas no hipertensas, hospitalizadas para reposo en cama debido a amenazas de parto prematuro. Cuando los resultados de estas parturientas se compararon con los de la población obstétrica general, el reposo en cama se asoció con un riesgo relativo reducido de desarrollar preeclampsia en forma significativa $-0.2-$. De dos ensayos aleatorios pequeños, el reposo en cama profiláctico durante 4 a 6 horas diarias en el hogar logró reducir de manera significativa la incidencia de preeclampsia en mujeres con presión arterial normal (Meher, 2006).

La *suplementación con calcio* se ha estudiado en varios ensayos, incluido uno del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD, *National Institute of Child Health and Human Development*), que incluyó más de 4 500 nulíparas de bajo riesgo (Levine, 1997). La suplementación con calcio no previno la preeclampsia, ni la hipertensión asociada al embarazo. En un metaanálisis el aumento de la ingesta de calcio en pacientes de alto riesgo redujo el peligro de preeclampsia (Patrelli, 2012). Sin embargo, en conjunto la mayoría de estos ensayos han demostrado que a menos que las embarazadas tengan deficiencia de calcio, la suplementación no tiene efectos beneficiosos (Sánchez-Ramos, 2017; Personal, 2015).

Los *ácidos grasos cardioprotectores* que se encuentran en algunos pescados grasos abundan en las dietas de los escandinavos y los esquimales americanos. Como la suplementación con estos ácidos grasos probablemente previene la aterogénesis mediada por la inflamación, se afirmó que también podrían prevenir la preeclampsia. Desafortunadamente, los ensayos aleatorios realizados hasta ahora no han demostrado tales beneficios de la suplementación con aceite de pescado (Makrides, 2006; Olafsdottir, 2006; Zhou, 2012).

■ Medicamentos antihipertensivos

Debido a los efectos, generalmente aceptados, de la restricción de sodio para la prevención de la preeclampsia, la terapia diurética

se hizo popular con la introducción de la clorotiazida en 1957 (Finerty, 1958; Flowers, 1962). En un metaanálisis de nueve ensayos aleatorios con más de 7 000 embarazos, las mujeres que recibieron diuréticos tuvieron una menor incidencia de edema e hipertensión, pero no de preeclampsia (Churchill, 2007). Debido a que las pacientes con hipertensión crónica tienen un alto riesgo de preeclampsia, varios ensayos aleatorios han evaluado varios fármacos antihipertensivos para reducir la incidencia de preeclampsia sobreañadida (capítulo 50, p. 980). Un análisis crítico de estos ensayos por parte de Staff y colaboradores (2015) no logró demostrar los beneficios de este objetivo.

■ Antioxidantes

Los datos implican que un desequilibrio entre la actividad oxidante y antioxidante juega un papel en la patogénesis de la preeclampsia. Por tanto los antioxidantes naturales —las vitaminas C, D y E— podrían reducir dicha oxidación. Varios estudios aleatorios han evaluado los suplementos de vitaminas antioxidantes para pacientes con alto riesgo de preeclampsia (Poston, 2006; Rumbold, 2006; Villar, 2009). Los estudios de Antioxidantes Combinados y Predicción de la Preeclampsia (CAPPS, *Combined Antioxidant and Preeclampsia Prediction Studies*) por la Red MFMU incluyeron casi 10 000 nulíparas de bajo riesgo (Roberts, 2010). Ninguno de estos estudios mostró tasas reducidas de preeclampsia en grávidas a las que se le proporcionaron vitaminas C y E, en comparación con las que recibieron placebo.

Se propusieron *estatinas* para prevenir la preeclampsia porque estimulan la expresión de la hemoxigenasa-1, que inhibe la liberación de la sFlt-1. Los datos preliminares en animales sugieren que las estatinas pueden prevenir los trastornos hipertensivos del embarazo (Lewis, 2017). La Red MFMU planea un ensayo aleatorio para probar la pravastatina para este propósito (Costantine, 2013, 2016).

La *metformina* inhibe el *factor inducible hipóxico 1 α* al disminuir la actividad de la cadena de transporte electrónico mitocondrial. Ésta reduce la actividad de la sFlt-1 y la sEng, y por tanto tiene potencial para prevenir la preeclampsia (Brownfoot, 2016). Sin embargo, faltan estudios clínicos.

■ Agentes antitrombóticos

Como se señaló anteriormente (p. 715), la preeclampsia se caracteriza por el vasoespasmo, la disfunción de las células endoteliales y la inflamación, así como por la activación de las plaquetas y el sistema de coagulación-hemostasia. Otras secuelas incluyen infarto de placenta y trombosis de la arteria espiral (Nelson, 2014b). Por tanto, los agentes antitrombóticos se han evaluado para reducir la incidencia de preeclampsia.

La *heparina de bajo peso molecular* para la profilaxis se ha estudiado en varios ensayos aleatorios. Rodger y sus colegas (2016) realizaron un metaanálisis de 963 pacientes utilizando datos de pacientes individuales. El riesgo de preeclampsia recurrente, desprendimiento, o restricción del crecimiento fetal, fue similar en mujeres que recibieron heparina o placebo.

El *ácido acetilsalicílico*, en dosis orales bajas de 50 a 150 mg diarios, inhibe de manera eficaz la biosíntesis del tromboxano A₂ plaquetario, pero tiene efectos mínimos en la producción de prostaciclina vascular (Wallenburg, 1986). Aun así, varios ensayos clínicos han demostrado beneficios limitados en la prevención de la preeclampsia. Por ejemplo, un ensayo aleatorizado de la Red MFMU encontró que los riesgos de resultados adversos no se redujeron de forma significativa con la terapia con este medicamento (Caritis, 1998). Sin embargo, algunos informes combinados son más favorables. El Grupo Colaborativo de París (*The Paris Collaborative Group*) realizó un metaanálisis que incluyó 31 ensayos aleatorios con

32 217 pacientes (Askie, 2007). Para las grávidas asignadas a recibir agentes antiplaquetarios, el riesgo relativo de preeclampsia, preeclampsia sobreañadida, parto prematuro o cualquier resultado adverso del embarazo disminuyó significativamente en un 10%. Otros metaanálisis informan beneficios marginales del ácido acetilsalicílico en dosis bajas para la prevención de la preeclampsia grave (Roberge, 2012; Villa, 2013). Recientemente un ensayo aleatorizado de más de 1 600 parturientas, con alto riesgo de preeclampsia prematura, proporcionó este medicamento en dosis baja desde las 11-14 hasta las 36 semanas de gestación para prevenir la recurrencia. La tasa de recurrencia prematura fue de 1.6% en el grupo del ácido acetilsalicílico en comparación con 4.3% en el brazo del placebo (Rolnik, 2017).

En recientes duelos de metaanálisis, Roberge y sus colegas (2017) encontraron que la profilaxis con el ácido acetilsalicílico iniciada antes de las 16 semanas de gestación se asoció con una reducción significativa del riesgo para la preeclampsia (alrededor de 60%) y la restricción del crecimiento fetal. Además encontraron un efecto dosis-respuesta. Al mismo tiempo Meher y asociados (2017) realizaron un metaanálisis de datos de participantes individuales, y reportaron una reducción del riesgo mucho menor (alrededor de 10%), que fue significativa tanto si la terapia se inició antes o después de las 16 semanas.

Mientras tanto, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos (U.S. Preventive Services Task Force) recomienda la profilaxis con dosis bajas de ácido acetilsalicílico para pacientes con alto riesgo de preeclampsia (Henderson, 2014). Por esta razón el American College of Obstetricians and Gynecologists (2016b) emitió un Asesor de Prácticas que recomienda se administre este fármaco en dosis bajas entre las 12 y las 28 semanas de gestación, para ayudar a prevenir la preeclampsia en grávidas de alto riesgo. Esto incluye a mujeres con antecedentes de preeclampsia, y a aquellas con gemelos, hipertensión crónica, diabetes manifiesta, enfermedad renal y trastornos autoinmunes. Estos resultados también han planteado la cuestión de si *todas* las mujeres embarazadas deben recibir el ácido acetilsalicílico (Mone, 2017). En este momento nuestra respuesta es “no”.

El ácido acetilsalicílico en dosis bajas junto con la heparina mitiga las secuelas trombóticas en mujeres con lupus anticoagulante (capítulo 59, p. 1145). Debido a una prevalencia similarmente alta de lesiones trombóticas placentarias encontradas en la preeclampsia grave, los ensayos han evaluado las posibles ventajas de dichos tratamientos para las mujeres con preeclampsia previa. En dos ensayos aleatorios a las mujeres con antecedentes de preeclampsia de inicio temprano se les administró un tratamiento con este fármaco, o un régimen de la enoxaparina más ácido acetilsalicílico (Groom, 2017; Haddad, 2016). Los resultados fueron similares. De sus revisiones, Sergis y colaboradores (2006) reportaron mejores resultados de embarazo en mujeres con preeclampsia grave previa que recibieron heparina de bajo peso molecular más ácido acetilsalicílico en dosis bajas, en comparación con las que recibieron este último medicamento en dosis bajas solamente. De Vries y colaboradores (2012) reportaron hallazgos similares.

PREECLAMPSIA

El embarazo complicado por hipertensión gestacional se maneja en función de su gravedad, de la presencia de preeclampsia, y del tiempo de gestación. La preeclampsia no siempre puede ser diagnosticada definitivamente. Por tanto, el Grupo de Trabajo (2013) recomienda visitas prenatales más frecuentes si se “sospecha” de la preeclampsia. *Los aumentos en la presión arterial sistólica y diastólica pueden ser cambios fisiológicos normales o signos de patología en desarrollo.* La vigilancia intensificada permite un reconocimiento más rápido de los cambios peligrosos en la presión arterial, de los

hallazgos críticos de laboratorio y de los signos y síntomas clínicos (Mcdonald-Wallis, 2015).

Los objetivos básicos del manejo para cualquier embarazo complicado por preeclampsia son: 1) la interrupción del embarazo con el menor trauma posible para la madre y el feto, 2) el nacimiento de un recién nacido sano que con posterioridad prospere, y 3) la restauración completa de la salud en la madre. En muchas pacientes con preeclampsia, especialmente en aquellas a término o cercanas a él, los tres objetivos se cumplen de igual manera por la inducción del trabajo de parto. *Una de las preguntas clínicas más importantes para la gestión exitosa es el conocimiento preciso de la edad fetal.*

■ Diagnóstico precoz de la preeclampsia

Es tradicional que la frecuencia de las visitas prenatales aumente durante el tercer trimestre, lo que ayuda a la detección temprana de la preeclampsia. *Las mujeres sin hipertensión manifiesta, pero en las que se sospecha la aparición temprana de preeclampsia durante las visitas prenatales de rutina, se ven con más frecuencia.* Durante muchos años en Parkland Hospital, las pacientes con una presión arterial diastólica de inicio reciente >80 mm Hg, pero <90 mm Hg, o con un aumento de peso anormal repentino de más de 2 libras por semana, han regresado a la visita a intervalos de 7 días como mínimo. La vigilancia ambulatoria continúa a menos que aparezcan de forma inesperada hipertensión manifiesta, proteinuria, cefalea, trastornos visuales o dolor epigástrico.

Las grávidas con hipertensión manifiesta de inicio reciente, ya sea con presiones diastólicas ≥ 90 mm Hg o presiones sistólicas ≥ 140 mm Hg, son admitidas para determinar si el aumento se debe a la preeclampsia y, de ser así, evaluar su intensidad.

■ Evaluación

Con la hospitalización se instituye una evaluación sistemática que incluye:

- Examen detallado, que se combina con un escrutinio diario de los hallazgos clínicos como cefalea, trastornos visuales, dolor epigástrico y aumento rápido de peso.
- Medición diaria del peso.
- Cuantificación de proteinuria o proteína en la orina: relación de creatinina al ingreso y al menos cada 2 días a partir de entonces.
- Lecturas de presión arterial con una banda de tamaño apropiado cada 4 horas, excepto entre las 24:00 y 06:00, a menos que las lecturas anteriores sean elevadas.
- Mediciones de creatinina en plasma o suero, y niveles de transaminasas hepáticas y un hemograma, que incluye un recuento de plaquetas.
- La frecuencia de las pruebas se determina por la intensidad de la hipertensión. Aunque algunos recomiendan la medición de los niveles séricos de ácido úrico y lactato deshidrogenasa, y estudios de coagulación, su valor ha sido cuestionado (Conde Agudelo, 2015; Tangaratnam, 2006).
- Evaluación del tamaño y el bienestar del feto y del volumen del líquido amniótico, ya sea mediante exploración física o ecografía.

La reducción de la actividad física durante gran parte del día es probablemente beneficiosa, pero como concluyó el Grupo de Trabajo (2013), el reposo absoluto en cama no es deseable. En la dieta se incluyen abundantes proteínas y calorías, y la ingesta de sodio y líquidos ni está limitada ni forzada.

En resumen, los objetivos de la evaluación incluyen la identificación temprana de la preeclampsia o el empeoramiento del síndrome, y el desarrollo de un plan de manejo para el parto oportuno.

no. Afortunadamente muchos casos son bastante leves y cercanos a término como para que se puedan manejar de manera conservadora hasta que el parto comience de forma espontánea, o hasta que el cuello uterino se vuelva favorable para la inducción del trabajo de parto. *Sin embargo, la reducción completa de todos los signos y síntomas no es común hasta después del parto.* Si la preeclampsia grave se diagnostica utilizando los criterios del cuadro 40-2, el tratamiento adicional se describe posteriormente.

■ Consideración para el parto

La interrupción del embarazo es la única cura para la preeclampsia. El dolor de cabeza, los trastornos visuales o el dolor epigástrico son indicativos de que las convulsiones pueden ser inminentes, y la oliguria es otro signo ominoso. La preeclampsia grave requiere un tratamiento anticonvulsivo, y a menudo antihipertensivo, seguido del parto. El tratamiento para la eclampsia es idéntico. Los objetivos principales son prevenir las convulsiones, evitar una hemorragia intracraneal, causar daños graves a otros órganos vitales, y dar a luz a un recién nacido sano.

Esto es cierto incluso cuando el cuello uterino es desfavorable (Tajik, 2012). La inducción del parto se realiza por lo general con maduración cervical previa a la inducción, con una prostaglandina o un dilatador osmótico (capítulo 26, p. 505).

Las preocupaciones derivadas de un cuello uterino desfavorable, una sensación de urgencia percibida debido a la gravedad de la preeclampsia y la necesidad de coordinar los cuidados intensivos neonatales, han llevado a algunos a abogar por el parto por cesárea. Alexander y sus colegas (1999) revisaron 278 recién nacidos vivos únicos, con un peso de 750 a 1 500 g, nacidos de mujeres con preeclampsia grave en el Parkland Hospital. En la mitad de las pacientes se indujo el parto, y el resto se sometió a un parto por cesárea sin trabajo de parto. La inducción tuvo éxito en lograr el parto vaginal en un tercio, y no fue perjudicial para los neonatos de muy bajo peso al nacer. Otros han reportado observaciones similares (Alanis, 2008; Roland, 2017). Sin embargo, siempre que parezca que casi con certeza la inducción no tendrá éxito, o los intentos han fallado, entonces la cesárea es la indicada.

Para una grávida a corto plazo, con un cuello uterino blando y parcialmente removido, incluso el grado más leve de preeclampsia quizás conlleve más riesgos para la madre y su feto recién nacido que la inducción del trabajo de parto (Tajik, 2012). Un ensayo aleatorio de 756 mujeres con preeclampsia leve apoyó el parto después de las 37 semanas de gestación (Koopmans, 2009).

Cuando el feto es prematuro la tendencia es a ganar tiempo, con la esperanza de que semanas adicionales en el útero reduzcan el riesgo de muerte neonatal o morbilidad grave por prematuridad. Tal política ciertamente se justifica en casos más leves. Se realizan evaluaciones del bienestar fetal y la función placentaria, especialmente cuando el feto es inmaduro. La mayoría recomienda la realización frecuente de pruebas sin estrés, o perfiles biofísicos, para evaluar el bienestar fetal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016a). Se pueden usar varias pruebas para proporcionar evidencia de madurez pulmonar (capítulo 34, p. 638). Una relación sFlt-1/PlGF <38 es predictiva de la ausencia a corto plazo de preeclampsia, pero esta prueba de cociente todavía está en fase de investigación (Zeisler, 2016a, b). Además, las mujeres con índices más altos tienden a tener resultados más adversos (Baltajian, 2016).

La decisión de dar a luz a fetos prematuros tardíos es menos clara. Barton y colaboradores (2011) informaron una morbilidad neonatal excesiva en pacientes con partos antes de las 38 semanas, a pesar de tener hipertensión no proteinúrica estable y leve.

El estudio holandés de 4 316 recién nacidos con entre 34^{0/7} y 36^{6/7} semanas también describió una morbilidad neonatal sustantiva en estos casos (Langenveld, 2011). Otro estudio holandés —HYPI-TAT-II— asignó al azar a parturientas con hipertensión no grave entre 34 y 37 semanas para el parto inmediato o para la gestión de espera (Broekhuijsen, 2015). El parto inmediato redujo los riesgos de resultados maternos adversos, 1.1 vs. 3.1%. Sin embargo, aumentó el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria neonatal —5.7 vs. 1.7%.

■ Hospitalización versus tratamiento ambulatorio

Para las pacientes con hipertensión estable de leve a moderada —se haya o no confirmado la preeclampsia— se continúa con el monitoreo. Durante la vigilancia la reducción de la actividad física en la mayor parte del día, al menos intuitivamente, parece beneficiosa. Dicho esto, el Grupo de Trabajo (2013) no recomienda el reposo en cama completo. Primero, esto es pragmáticamente inalcanzable debido a las extremas restricciones que impone a embarazadas, que por lo demás están bien. Además, es probable que predisponga al tromboembolismo (Knight, 2007). Para reducir la actividad, varios estudios han abordado los beneficios de la atención hospitalaria y la atención ambulatoria.

El concepto de hospitalización prolongada para parturientas con hipertensión surgió durante la década de 1970. En 1973 se estableció en el Parkland Hospital una unidad para pacientes ambulatorios anteparto, gracias a la Dra. Peggy Whalley, en gran parte para cuidar a esas pacientes. Los resultados iniciales de esta unidad fueron informados por Hauth (1976) y Gilstrap (1978) y colegas. La mayoría de las embarazadas hospitalizadas tiene una respuesta beneficiosa, caracterizada por el progreso favorable o mejoría de la hipertensión. *Estas mujeres no están “curadas” y casi 90% tiene hipertensión recurrente antes o durante el parto.* Hasta el 2016 más de 10 000 nulíparas, con hipertensión de leve a moderada de inicio temprano durante el embarazo, se habían atendido con éxito en esta unidad. Los costos del proveedor —no precios— para esta instalación física relativamente simple, la modesta atención de enfermería, ningún otro medicamento que no sea suplementos de hierro y folato, y algunas pruebas de laboratorio esenciales, son mínimos en comparación con el costo de la atención neonatal intensiva para un neonato prematuro. Es importante destacar que ninguna de estas grávidas padeció enfermedad tromboembólica.

Muchos clínicos creen que la hospitalización adicional no está justificada si la hipertensión disminuye en unos pocos días, y esto ha legitimado a terceros para que nieguen el reembolso de la hospitalización. En consecuencia, muchas pacientes con hipertensión de leve a moderada se atienden en el hogar. El tratamiento ambulatorio puede continuar mientras el síndrome de preeclampsia no empeore y no se sospeche peligro fetal. Se recomienda la actividad sedentaria durante la mayor parte del día. Estas mujeres son instruidas en detalle para reportar síntomas. Pueden resultar beneficiosos la presión arterial en el hogar y el monitoreo de proteínas en la orina, o las evaluaciones frecuentes de una enfermera visitante.

Para evaluar este enfoque 1 182 nulíparas con hipertensión gestacional leve —20% tenía proteinuria— se trataron con atención médica domiciliaria (Barton, 2002). Sus tiempos promedio de gestación fueron de 32 a 33 semanas al momento de la inscripción, y de 36 a 37 semanas al momento del parto. La preeclampsia grave se desarrolló en aproximadamente 20%, alrededor de 3% desarrolló el síndrome de HELLP y dos embarazadas tuvieron eclampsia. Los resultados perinatales fueron por lo general buenos. En aproximadamente 20% hubo restricción del crecimiento

CUADRO 40-7 Ensayos clínicos aleatorios que comparan la hospitalización con la atención de rutina en mujeres con hipertensión gestacional leve o preeclampsia

Grupos de estudio	Núm.	Características maternas-Admisión				Características maternas-Parto				Resultados perinatales		
		Para ₀	HTA crónica	EGA (sem)	Prot (%)	EGA (sem)	<37 semanas (%)	<34 semanas (%)	Hosp promedio (d)	BW promedio (g)	SGA (%)	PMR (%)
Crowther (1992)	218 ^a											
Hospitalización	110	13	14	35.3	0	38.3	12	1.8	22.2	3 080	14	0
Paciente externo	108	13	17	34.6	0	38.2	22	3.7	6.5	3 060	14	0
Tuffnell (1992)	54											
Unidad de día	24	57	23	36	0	39.8	—	—	1.1	3 320	—	0
Cuidado usual	30	54	21	36.5	21	39	—	—	5.1	3 340	—	0
Turnbull (2004)	374 ^b											
Hospitalización	125	63	0	35.9	22	39	—	—	8.5	3 330	3.8	0
Unidad de día	249	62	0	36.2	22	39.7	—	—	7.2	3 300	2.3	0

^a Mujeres excluidas con proteinuria al ingreso del estudio.
^b Mujeres incluidas con $\leq 1+$ proteinuria.
BW (*birthweight*): peso al nacer; EGA (*estimated gestational age*): tiempo estimado de gestación; HTA (*hypertension*): hipertensión; Para₀ (*nulliparas*): nulíparas; PMR (*perinatal mortality rate*): tasa de mortalidad perinatal; Prot (*proteinuria*): proteinuria; SGA (*small for gestational age*): pequeño para el tiempo de gestación.

fetal, y la tasa de mortalidad perinatal fue de 4.2 por cada 1 000 nacimientos.

Varios estudios han comparado la hospitalización continua y la atención ambulatoria. En un estudio piloto del Parkland Hospital 72 nulíparas con hipertensión de nuevo comienzo, de 27 a 37 semanas, se asignaron a la hospitalización continua o a la atención ambulatoria (Horsager, 1995). La única diferencia significativa fue que las embarazadas en el grupo de atención domiciliaria desarrollaron preeclampsia intensa de forma significativa con más frecuencia que las grávidas hospitalizadas, 42 vs. 25%. En otro ensayo, después de la evaluación hospitalaria 218 mujeres con hipertensión no proteinúrica gestacional leve se dividieron de manera similar (Crowther, 1992). Como se muestra en el [cuadro 40-7](#), la duración promedio en el hospital fue de 22.2 días para las parturientas con atención hospitalaria, en comparación con sólo 6.5 días en el grupo de atención domiciliaria. El parto prematuro antes de las 34 y de las 37 semanas de gestación aumentó dos veces en el grupo de pacientes ambulatorias. Sin embargo, otros resultados maternos y neonatales fueron similares.

Otro enfoque, popular en Europa, es la atención diurna (Milne, 2009). En un estudio 54 grávidas con hipertensión tras 26 semanas de gestación fueron asignadas a la atención diurna o a la atención ambulatoria de rutina (consúltese [cuadro 40-7](#)) (Tuffnell, 1992). La progresión a la preeclampsia manifiesta y a las inducciones de parto fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento ambulatorio de rutina. En otro, 395 embarazadas participaron en la atención diurna o en la atención hospitalaria (Turnbull, 2004). Casi 95% tenía hipertensión leve a moderada. De las pacientes inscritas, 288 carecían de proteinuria y 86 tenían $\geq 1+$ proteinuria. No hubo muertes perinatales, y ninguna de ellas desarrolló eclampsia o síndrome de HELLP. Los costos para ambos esquemas no fueron significativamente diferentes, y la satisfacción general favoreció a la atención diurna.

En resumen, la atención hospitalaria o la atención ambulatoria cercana es apropiada para una mujer con hipertensión nueva de carácter leve, incluidas aquellas con preeclampsia no grave. La mayoría de estos estudios se llevó a cabo en centros académicos, con equipos de atención designados con ese propósito. Dicho esto, la clave del éxito es una vigilancia estrecha y una paciente concienzuda con un buen apoyo en el hogar.

■ **Terapia antihipertensiva para la hipertensión de leve a moderada**

El uso de fármacos antihipertensivos para prolongar el embarazo o modificar los resultados perinatales en embarazos complicados por diversos trastornos hipertensivos ha sido de considerable interés. El tratamiento para pacientes con la hipertensión crónica que complica el embarazo se describe en detalle en el capítulo 50 (p. 980).

El tratamiento farmacológico para la preeclampsia precoz leve ha sido decepcionante ([cuadro 40-8](#)). Sibai y sus colegas (1987a) informaron que las mujeres que recibieron labetalol tenían una presión arterial media significativa menor. Sin embargo, la prolongación media del embarazo, el tiempo de gestación al momento del parto, y el peso al nacer, no difirieron entre los grupos. La fracción de partos por cesárea y el número de recién nacidos admitidos en cuidados intensivos también fueron similares. *La frecuencia de neonatos con crecimiento restringido se duplicó en las mujeres que recibieron labetalol, 19 vs. 9%.* Los otros tres estudios enumerados en el [cuadro 40-8](#) compararon el labetalol, o los bloqueadores de los canales del calcio nifedipino e isradipina vs. placebo. Excepto por menos episodios de hipertensión grave, ninguno de estos estudios mostró algún beneficio proveniente del tratamiento antihipertensivo (Magee, 2015). Abalos y colaboradores (2014) llegaron a conclusiones similares al revisar 49 ensayos aleatorios de terapia antihipertensiva activa administrada a mujeres con hipertensión gestacional de leve a moderada, en comparación con ningún tratamiento o con placebo.

■ **Parto retrasado**

Hasta principios de la década de 1990 la práctica predominante era que en las mujeres con preeclampsia grave solían llevarse al parto sin demora. Sin embargo, también se ha recomendado otro enfoque para las mujeres con preeclampsia grave prematura. Éste enfoque requiere un manejo “conservador” o “expectante”, con el objetivo de mejorar el resultado neonatal sin comprometer la seguridad materna. Los aspectos de este tipo de atención siempre incluyen un cuidadoso monitoreo hospitalizado diario —y por lo general más frecuente— de la madre y su feto.

CUADRO 40-8 Ensayos aleatorizados controlados con placebo de la terapia antihipertensiva para la hipertensión gestacional temprana leve

Estudio	Fármaco de estudio (Núm.)	Prolongación del embarazo (d)	HTN grave ^a (%)	Parto por cesárea (%)	Desprendimiento de la placenta (%)	Peso promedio al nacer (g)	Restricción de crecimiento (%)	Muertes neonatales (Núm.)
Sibai (1987a) ^a 200 pacientes internados	Labetalol (100)	21.3	5	36	2	2205	19 ^c	1
	Placebo (100)	20.1	15 ^c	32	0	2260	9	0
Sibai (1992) ^b 200 pacientes ambulatorios	Nifedipino (100)	22.3	9	43	3	2405	8	0
	Placebo (100)	22.5	18 ^c	35	2	2510	4	0
Pickles (1992) 144 pacientes ambulatorios	Labetalol (70)	26.6	9	24	NS	NS	NS	NS
	Placebo (74)	23.1	10	26	NS	NS	NS	NS
Wide-Svensson (1995) 111 pacientes ambulatorios	Isradipina (54)	23.1	22	26	NS	NS	NS	0
	Placebo (57)	29.8	29	19	NS	NS	NS	0

^a Todas las mujeres tenían preeclampsia.^b Incluye hipertensión posparto.^c $p < 0.05$ al comparar el fármaco en estudio con el placebo.HTN, hipertensión; NS (*not stated*): no declarado.

Manejo expectante de la preeclampsia grave prematura

Teóricamente, la terapia antihipertensiva tiene una aplicación potencial cuando se desarrolla una preeclampsia grave antes de que sea probable la supervivencia neonatal intacta. Tal manejo es controvertido y puede ser peligroso. En uno de los primeros estudios, Sibai y el grupo de Memphis (1985) intentaron prolongar el embarazo debido a la inmadurez fetal en 60 grávidas con preeclampsia grave entre 18 y 27 semanas. Los resultados fueron desastrosos. *La tasa de mortalidad perinatal fue de 87%. Aunque no murieron madres, 13 sufrieron desprendimiento de la placenta, 10 tuvieron eclampsia, tres desarrollaron insuficiencia renal, dos tuvieron encefalopatía hipertensiva, una tuvo hemorragia intracerebral y otra hematoma hepático roto.*

Debido a su estudio inicial, el grupo de Memphis redefinió los criterios y realizó un ensayo aleatorio de manejo agresivo *versus* expectante para 95 pacientes que tenían preeclampsia grave, pero con gestación más avanzada de 28 a 32 semanas (Sibai, 1994). *Las mujeres con síndrome de HELLP fueron excluidas de este ensayo.* El manejo agresivo incluyó la administración de glucocorticoides para la maduración pulmonar fetal, seguida del parto en 48 horas. Las grávidas atendidas de forma expectante se observaron en reposo en cama, y se les administró el labetalol o el nifedipino por vía oral para la hipertensión grave. En este estudio el embarazo se prolongó durante un promedio de 15.4 días en el grupo de manejo expectante. También se informó una mejoría general en los resultados neonatales.

Después de estas experiencias, el manejo expectante se practicó con más frecuencia, pero con la advertencia de que las mujeres con síndrome de HELLP o con fetos con restricción del crecimen-

to por lo general fueran excluidas. Pero en un estudio observacional de seguimiento posterior, el grupo de Memphis comparó los resultados en 133 pacientes preeclámpticas y 136 sin síndrome de HELLP que presentaron entre 24 y 36 semanas (Abramovici, 1999). Las embarazadas fueron subdivididas en tres grupos de estudio. El primer grupo incluyó aquellas con *síndrome de HELLP completo*. El segundo grupo que padecía del *síndrome de HELLP parcial*, definido como uno o dos pero no todos los tres valores de laboratorio definitorios. El tercer grupo se circunscribió a las que tenían preeclampsia grave sin síndrome de HELLP. Los resultados perinatales fueron similares en cada grupo y, lo que es más importante, los resultados no mejoraron con la postergación. Pese a ello, los investigadores llegaron a la conclusión de que las pacientes con síndrome de HELLP parcial, y aquellas con sólo preeclampsia grave podían ser sometidas a manejo expectante. Las grávidas con restricción del crecimiento fetal por lo general tienen una duración menor de los intervalos al parto (McKinney, 2016).

Sibai y Barton (2007b) revisaron el tratamiento expectante en la preeclampsia grave de 24 a 34 semanas. Se incluyeron más de 1 200 mujeres, y aunque el tiempo promedio ganado osciló entre 5 y 10 días, las tasas de morbilidad materna fueron atemorizantes. Las complicaciones graves en algunos de estos estudios y en otros posteriores incluyeron desprendimiento de placenta, síndrome de HELLP, edema pulmonar, insuficiencia renal y eclampsia (**cuadro 40-9**). Aún más, las tasas de mortalidad perinatal promediaron 90 por 1 000 nacimientos. La restricción del crecimiento fetal fue común, y en los estudios de los Países Bajos fue de un sorprendente 94% (Ganzevoort, 2005a, b). Las tasas de mortalidad perinatal son desproporcionadamente altas en estos neonatos con crecimiento restringido, pero los resultados maternos no son apreciablemente di-

CUADRO 40-9 Resultados maternos y perinatales informados desde 2005 con un manejo expectante de 24 a 34 semanas de preeclampsia grave

Estudio	Núm.	Días ganados	Resultados maternos (%)					Resultados perinatales (%)	
			Desprendimiento de la placenta	HELLP	Edema pulm.	AKI	Eclampsia	FGR	PMR
Oettle (2005)	131 ^a	11.6	23	4.6	0.8	2.3	2.3	NS	13.8
Shear (2005)	155	5.3	5.8	27	3.9	NS	1.9	62	3.9
Ganzevoort (2005a, b)	216	11	1.8	18	3.6	NS	1.8	94	18
Bombrys (2009)	66	5	11	8	9	3	0	27	1.5
Abdel-Hady (2010)	211	12	3.3	7.6	0.9	6.6	0.9	NS	48
Vigil-De Gracia (2013)	131	10.3	7.6	14	1.5	4.5	0.8	22	8.7
Intervalo	910	5-12	1.8-23	4.6-27	0.9-3.9	2.3-6.6	0.9-18	27-94	1.5-48

^a Incluye una muerte materna.

AKI (*acute kidney injury*): lesión renal aguda; EGA (*estimated gestational age*): edad gestacional estimada; FGR (*fetal-growth restriction*): restricción del crecimiento fetal; HELLP, hemólisis, niveles elevados de enzimas hepáticas, síndrome de bajo recuento de plaquetas; NS, no declarado; PMR (*perinatal mortality rate*): tasa de mortalidad perinatal; Pulm (*pulmonary*): pulmonar

ferentes (Haddad, 2007; Shear, 2005). El Estudio Latino MEXPRE (*MEXPRE Latin Study*) fue un ensayo multicéntrico que asignó al azar a 267 mujeres con preeclampsia grave entre las 28 y las 32 semanas para el parto o el manejo expectante (Vigil De Gracia, 2013). La tasa de mortalidad perinatal se aproximó a 9% en cada grupo; el resultado compuesto de la morbilidad neonatal no mejoró con el manejo expectante. Por otra parte, la restricción del crecimiento fetal -22 vs. 9% — y el desprendimiento de la placenta -7.6 vs. 1.5% — fueron significativamente mayores en el grupo de manejo expectante.

Manejo expectante de la preeclampsia grave en el trimestre medio

Varios estudios pequeños se han centrado en el manejo expectante del síndrome de preeclampsia grave *antes de las 28 semanas*. En su revisión, Bombrys y colaboradores (2008) encontraron ocho estudios de este tipo que incluyeron a casi 200 pacientes con preeclampsia grave con un inicio <26 semanas completas. Las complicaciones maternas fueron frecuentes. Debido a que ningún neonato sobrevivió cuando nació antes de las 23 semanas, el Grupo de Trabajo (2013) recomendó la interrupción del embarazo en estos casos. Sin embargo, para las mujeres con embarazos un poco más avanzados la decisión es menos clara. Por ejemplo, a las 23 semanas de gestación la tasa de supervivencia perinatal fue de 18%, pero la morbilidad perinatal a largo plazo aún se desconoce. Para las mujeres con embarazos de 24 a 26 semanas la supervivencia perinatal se acercó a 60%, y promedió casi 90% para las de 26 semanas.

Desde 2005 se han publicado al menos cinco estudios observacionales de pacientes con preeclampsia grave en el medio trimestre con manejo expectante (Abdel Hady, 2010; Belghiti,

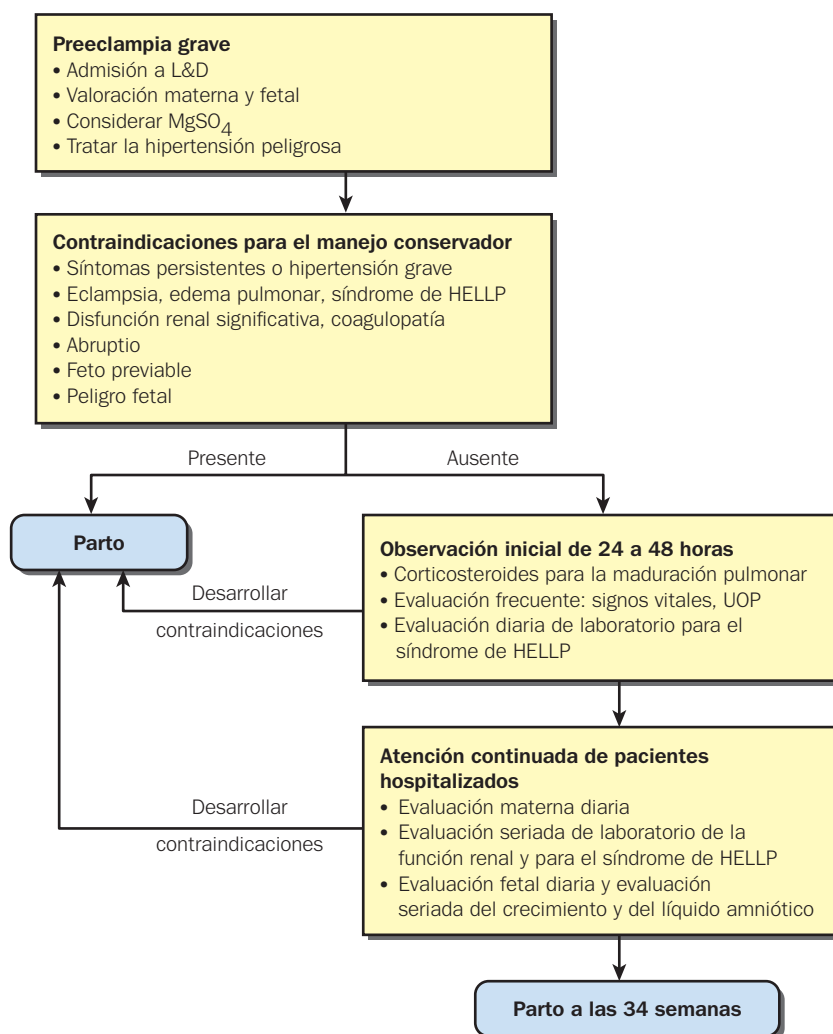


FIGURA 40-14 Algoritmo de manejo clínico para la preeclampsia grave a <34 semanas. HELLP, hemólisis, niveles elevados de enzimas hepáticas, bajo recuento de plaquetas; L&D (*labor and delivery*): trabajo de parto y parto; MgSO_4 (*magnesium sulfate*): sulfato de magnesio; UOP (*urine output*): salida de orina. (Adaptado de la Society for Maternal-Fetal Medicine; 2011.)

2011; Bombrys, 2008; Budden, 2006; Gaugler-Senden, 2006). Se desarrollaron complicaciones maternas en 60% y hubo una muerte materna. La tasa de mortalidad perinatal fue de 650 por 1 000 nacimientos. En este momento, ningún estudio comparativo atestigua los beneficios perinatales de dicho manejo expectante contra el parto prematuro a la luz de las complicaciones maternas graves, que aproximan tasas de 50%. No se recomienda dicho manejo.

Glucocorticoides para la maduración pulmonar

Para mejorar la maduración pulmonar del feto se han administrado glucocorticoides a pacientes con hipertensión grave que se encuentran alejadas del parto. El tratamiento no parece empeorar la hipertensión materna, y se ha citado una menor incidencia de dificultad respiratoria y mejores tasas de supervivencia fetal. Dicho esto, un solo ensayo aleatorio ha evaluado los corticosteroides administrados a mujeres hipertensas para la maduración pulmonar fetal. Este ensayo incluyó a 218 mujeres con preeclampsia grave entre las 26 y las 34 semanas de gestación, que fueron asignadas aleatoriamente a recibir betametasona o placebo (Amorim, 1999). Las fracciones de complicaciones neonatales que incluyeron trastornos respiratorios, hemorragia intraventricular y muerte se redujeron de forma significativa cuando se administró betametasona en comparación con el placebo. *En el lado negativo fuertemente ponderado, hubo dos muertes maternas y 18 fetales.* Se agregaron estos hallazgos para reforzar la no entusiasta aceptación de los intentos de prolongar la gestación en muchas de estas grávidas (Alexander, 2015; Bloom, 2003).

Recomendaciones para el manejo expectante

Tomados en conjunto, estos estudios no muestran beneficios abrumadores en comparación con los riesgos maternos para el manejo expectante de la preeclampsia grave, en pacientes con gestaciones de 24 a 32 semanas. A pesar de estas advertencias, la Sociedad para la Medicina Materno-Fetal (2011) ha determinado que dicho tratamiento es una alternativa razonable en mujeres seleccionadas con preeclampsia grave antes de las 34 semanas (**figura 40-14**). El Grupo de Trabajo (2013) apoya esta recomendación. Como se muestra en el **cuadro 40-10**, este tipo de manejo requiere la vigilancia hospitalaria materna y fetal, con parto inmediato por evidencias del empeoramiento de la preeclampsia grave, o por compromiso materno o fetal. Aunque en la mayoría de los casos se realizan intentos de parto vaginal, la probabilidad de un parto por cesárea aumenta con la disminución del periodo de gestación.

La visión de los autores es más conservadora. Sin duda, la razón principal para interrumpir los embarazos con preeclampsia grave es la seguridad materna. Ciertamente, parece obvio que un retardo para prolongar la gestación en mujeres con preeclampsia intensa puede tener consecuencias maternas graves (véase **cuadro 40-9**). Estas observaciones son aún más pertinentes cuando se consideran junto a la ausencia de evidencia convincente de que los resultados perinatales mejoran de modo notable por la prolongación promedio del embarazo en alrededor de 1 semana. Si se llevan a cabo, las advertencias que dictaminan la fecha de parto mostradas en el **cuadro 40-10** deben ser atendidas estrictamente.

■ Corticosteroides para mejorar el síndrome de HELLP

Al menos tres ensayos aleatorizados han evaluado los beneficios de los glucocorticoides administrados para mejorar las anomalías

CUADRO 40-10 Indicaciones para el parto en mujeres <34 semanas gestación con manejo expectante

Tratamiento con corticosteroides para la maduración pulmonar^a y parto tras la estabilización materna:

- Hipertensión grave no controlada
- Eclampsia
- Edema pulmonar
- Desprendimiento de la placenta
- Coagulación intravascular diseminada
- Estado fetal no tranquilizador
- Muerte fetal

Terapia con corticosteroides para la maduración pulmonar, 48 h de retraso en el parto, si es posible:

- Rotura prematura de membranas o trabajo de parto
- Trombocitopenia <100 000/μL
- Niveles de transaminasas hepáticas el doble del límite superior de lo normal
- Restricción del crecimiento fetal
- Oligohidramnios
- Flujo Doppler diastólico final invertido en arteria umbilical
- Empeoramiento de la disfunción renal.

^a Sólo dosis inicial, no retrasa el parto.

De la Society for Maternal-Fetal Medicine, 2011 y la Task Force of the American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013.

de laboratorio asociadas con el síndrome de HELLP. Primero, Fonseca y asociados (2005) asignaron al azar 132 pacientes con síndrome de HELLP a la administración de la dexametasona o el placebo. Los resultados evaluados incluyeron la duración de la hospitalización, el tiempo de recuperación de los resultados anormales de las pruebas de laboratorio, la resolución de los parámetros clínicos y las complicaciones que incluyeron insuficiencia renal aguda, edema pulmonar, eclampsia y muerte. Ninguno de estos fue significativamente diferente entre los dos grupos. En otro estudio 105 mujeres de posparto con síndrome de HELLP se asignaron a tratamientos con la dexametasona o el placebo (Katz, 2008). Los resultados se analizaron de manera similar al estudio de Fonseca, y no se encontraron ventajas para la dexametasona (**figura 40-15**). En el tercer estudio, las mujeres preeclámpticas recibieron placebo o metilprednisolona si su recuento de plaquetas estaba entre 50 000 y 150 000/μL (Pourrat, 2016). No se obtuvieron beneficios de la terapia con corticosteroides. Debido a estos hallazgos, el Grupo de Trabajo 2013 no recomienda el tratamiento con corticosteroides para la trombocitopenia con síndrome de HELLP.

■ Terapias experimentales

En varios estudios preliminares las terapias han intentado disminuir los niveles séricos, o mitigar la acción de los factores antiangiogénicos. Algunos de estos incluyen la *aféresis terapéutica*, realizada para disminuir los niveles de la sFlt-1 (Tadhani, 2016). Para promover la vasodilatación se ha administrado *pravastatina* (Cleary, 2014). Para la prevención de la preeclampsia se ha suministrado *citrato de sildenafil*, un inhibidor de la fosfodiesterasa, (Trapani,

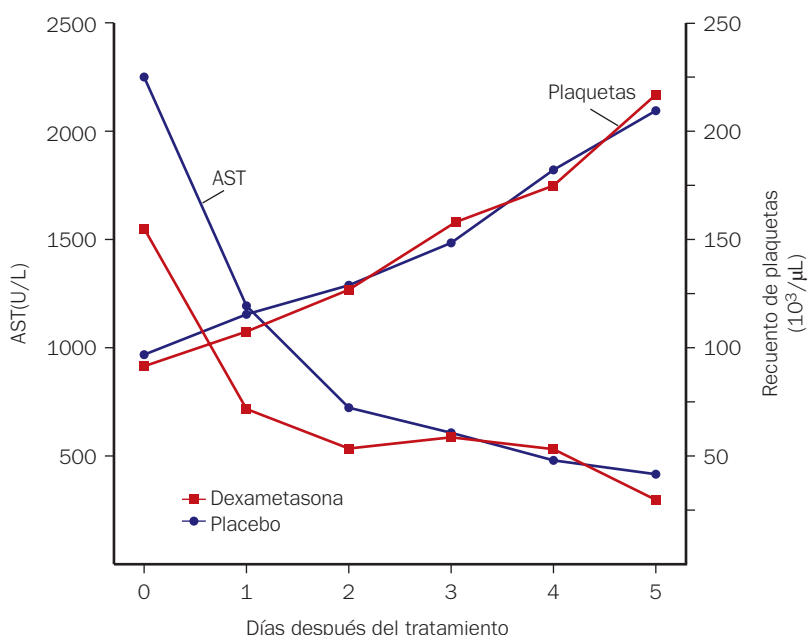


FIGURA 40-1 Tiempos de recuperación para el recuento de plaquetas y los niveles séricos del aspartato transaminasa (AST) en pacientes con síndrome de HELLP asignadas para recibir tratamiento con la dexametasona o el placebo. (Datos de Katz, 2008.)

2016; Vigil-De Gracia, 2016). En un reciente ensayo aleatorizado de 120 pacientes con preeclampsia de inicio temprano, una *infusión de antitrombina recombinante* en comparación con solución salina produjo la misma duración de los intervalos al parto (Sibai, 2017).

ECLAMPSIA

La preeclampsia complicada por convulsiones tónico-clónicas generalizadas aumenta el riesgo, tanto para la madre como para el feto. En un reporte temprano Mattar y Sibai (2000) describieron los resultados en 399 pacientes consecutivas con eclampsia desde 1977 hasta 1998. Las principales complicaciones maternas incluyeron desprendimiento de placenta 10%; déficits neurológicos 7%; neumonía por aspiración, 7%; edema pulmonar 5%; paro cardiopulmonar 4%; insuficiencia renal aguda 4%. Por otra parte 1% de estas mujeres murió. Varios informes posteriores describieron de manera similar las tasas excesivas de morbilidad y mortalidad maternas con eclampsia, que también incluían el síndrome de HELLP, embolia pulmonar y accidente cerebrovascular (Andersgaard, 2006; Knight, 2007). En los Países Bajos hubo tres muertes maternas entre 222 mujeres eclámpticas (Zwart, 2008). Los datos de Irlanda y Australia son similares (O'Connor, 2013; Tornton, 2013). En perspectiva, esto es un aumento mil veces superior a las tasas generales de mortalidad materna de estos países.

Casi sin excepción —pero a veces inadvertida— la preeclampsia precede al inicio de la convulsión. La eclampsia es más común en el último trimestre, y se hace cada vez más frecuente a medida que se acerca el parto. En años más recientes la incidencia de la eclampsia posparto ha disminuido. Se presume que esto se relaciona con un mejor acceso a la atención prenatal, la detección temprana de la preeclampsia antes del parto, y el uso profiláctico del sulfato de magnesio (Chames, 2002). Es importante destacar que se deben considerar otros diagnósticos en mujeres con convulsiones a más de 48 horas después del parto, o en mujeres con déficit neu-

rológico focal, coma prolongado o eclampsia atípica (Sibai, 2012).

Hallazgos clínicos con la eclampsia

Las convulsiones eclámpticas pueden ser violentas, y la paciente se debe proteger, en especial su vía aérea. Los movimientos musculares son tan fuertes que la mujer puede arrojarse fuera de la cama y, si no está protegida, se muerde la lengua por la acción violenta de las mandíbulas (*figura 40-16*). Esta fase, en la que los músculos se contraen y relajan alternativamente, puede durar en promedio un minuto. De manera gradual los movimientos musculares se vuelven menores y menos frecuentes, y por último la mujer yace inmóvil.

Después de una convulsión la paciente es posictal, pero en algunas se establece un coma de duración variable. Cuando las convulsiones son poco frecuentes, la mujer por lo general recupera cierto grado de conciencia después de cada ataque. A medida que despierta, se puede producir un estado combativo semiconsciente. En casos intensos el coma persiste de una convulsión a otra, y puede resultar en la muerte. En raras ocasiones una sola convulsión puede ser seguida por un coma, del cual la mujer nunca puede emerger. Sin embargo, por regla general la muerte no ocurre hasta después de frecuentes convulsiones. Finalmente, y también en raras ocasiones, las convulsiones continúan sin disminuir —*estado epiléptico*— y requieren sedación profunda e incluso anestesia general para obviar la encefalopatía anóxica.

La frecuencia respiratoria después de una convulsión eclámpica por lo general aumenta, y puede llegar a 50 o más por minuto en respuesta a la hipercapnia, la acidosis láctica y la hipoxia transitoria. La cianosis se puede observar en casos intensos. La fiebre alta es un signo grave, ya que probablemente emana de una hemorragia cerebrovascular.

La proteinuria suele estar presente, pero no siempre, como se mencionó con anterioridad (p. 720). La producción de orina puede disminuir apreciablemente, y en ocasiones se desarrolla anuria. Puede haber hemoglobinuria, pero la hemoglobinemia es rara. A



FIGURA 40-16 Hematoma de la lengua por laceración durante una convulsión eclámpica. La trombocitopenia puede haber contribuido al sangrado.



FIGURA 40-17 Edema grave en una nulípara joven con preeclampsia antes del parto. (Usado con permiso del Dr. Nidhi Shah.)

menudo el edema facial y periférico es pronunciado, pero puede estar ausente (**figura 40-17**).

Al igual que con la preeclampsia grave, la producción urinaria aumenta después del parto y suele ser un signo temprano de mejora. Con disfunción renal los niveles de creatinina sérica se monitorean de forma seriada. La proteinuria y el edema por lo general desaparecen 1 semana después del parto. En la mayoría de los casos la presión arterial vuelve a la normalidad desde unos pocos días hasta 2 semanas después del parto (Berks, 2009). Como se discutirá después, la hipertensión persistente y grave probablemente predice una enfermedad vascular crónica subyacente (Podymow, 2010).

En la eclampsia anteparto, el parto puede comenzar de manera espontánea poco después de las convulsiones y progresar con rapidez. Si las convulsiones ocurren durante el parto las contracciones pueden aumentar en frecuencia e intensidad, y la duración del trabajo de parto se puede acortar. Debido a la hipoxemia materna y la acidosis láctica causada por las convulsiones, la bradicardia fetal a menudo sigue a una convulsión (**figura 40-18**). La frecuencia cardíaca fetal por lo regular se recupera en 2-10 minutos (Ambia, 2018). Si persiste más de unos 10 minutos, se debe considerar otra causa de bradicardia, como desprendimiento de la placenta o parto inminente.

El edema pulmonar puede aparecer poco tiempo después de las convulsiones eclámpticas, o aun hasta varias horas después. Por lo general, esto es causado por neumonitis de aspiración, por inhalación de contenido gástrico durante los vómitos que frecuentemente acompañan a las convulsiones. En algunas pacientes el edema pulmonar puede ser causado por una falla ventricular, debida al aumento de la poscarga que resulta de una hipertensión grave. Tanto el edema pulmonar como la hipertensión se pueden agravar aún más por la administración enérgica

de líquidos por vía intravenosa (Dennis 2012b). Este edema pulmonar por insuficiencia ventricular es más común en mujeres con obesidad morbosa, y en aquellas con hipertensión crónica no apreciada previamente.

En ocasiones se produce la muerte súbita de forma sincrónica con una convulsión eclámptica, o se produce poco después. En estos casos la causa es, la mayoría de las veces, una hemorragia cerebral masiva (véase figura 40-10). La hemiplejía puede resultar de una hemorragia subletal. Las hemorragias cerebrales son más probables en mujeres mayores con hipertensión crónica subyacente.

En aproximadamente 10% de las pacientes con eclampsia un cierto grado de ceguera sigue a una convulsión. Las causas de la ceguera o la visión deficiente se analizaron anteriormente (p. 724). La ceguera con preeclampsia grave sin convulsiones se debe por lo general a un desprendimiento de retina (Vigil-De Gracia, 2011). A la inversa, es típico que la ceguera con eclampsia se deba a edema del lóbulo occipital (Cunningham, 1995). Sin embargo, en ambos casos el pronóstico para el regreso a la función normal es bueno, y por lo general se completa dentro de 1 a 2 semanas después del parto.

Tras una convulsión hasta 5% de las grávidas con eclampsia tiene alterada la conciencia de forma significativa, incluido el coma persistente. Esto se debe a un extenso edema cerebral, y la hernia transtentorial asociada puede causar la muerte (p. 723).

En raras ocasiones, a la eclampsia le sigue una psicosis y la mujer se vuelve violenta. Esto puede durar desde varios días hasta 2 semanas. El pronóstico para el regreso a la función normal es bueno, siempre que no haya una enfermedad mental preexistente. Se presume que es similar a la psicosis posparto que se analiza en el capítulo 61 (p. 1179). Los medicamentos antipsicóticos han demostrado ser efectivos en los pocos casos de psicosis poseclampsia tratados en el Parkland Hospital.

En general, es más probable que la eclampsia se diagnostique con demasiada frecuencia en lugar de pasarla por alto. La epilepsia, la encefalitis, la meningitis, el tumor cerebral, la neurocisticercosis, la embolia con líquido amniótico, la cefalea posterior a la punción y la rotura del aneurisma cerebral durante el embarazo tardío, o en el puerperio, pueden simular la eclampsia. Sin embargo, hasta que se excluyan otras causas similares, se debe considerar que todas las mujeres embarazadas con convulsiones tienen eclampsia.

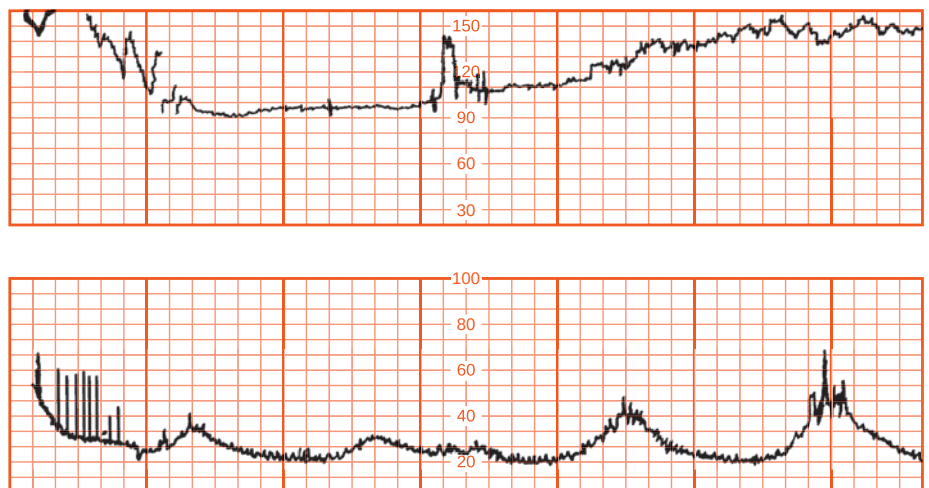


FIGURA 40-18 El trazado de la frecuencia cardíaca fetal muestra bradicardia fetal después de una convulsión eclámptica intraparto. La bradicardia se resolvió y la variabilidad de latido a latido regresó aproximadamente 5 minutos después de la convulsión.

■ Manejo de la eclampsia

El sulfato de magnesio es altamente efectivo para prevenir convulsiones en pacientes con preeclampsia, y para detenerlas en aquellas con eclampsia. En su revisión, Chesley (1978), citó datos observacionales de Pritchard y colegas (1955, 1975) del Parkland Hospital y de su propia institución. En ese momento la mayoría de los regímenes de eclampsia en Estados Unidos se adhirió a una filosofía similar, que todavía está en uso hoy en día:

1. Control de convulsiones con una dosis de sulfato de magnesio administrada por vía intravenosa que es seguida por una dosis de mantenimiento, por lo general intravenosa, de sulfato de magnesio.
2. La administración intermitente de un medicamento antihipertensivo para disminuir la presión arterial siempre que se considere peligrosamente alta.
3. Evitar los diuréticos a menos que sea obvio el edema pulmonar, limitar la administración de líquidos por vía intravenosa a menos que la pérdida de líquidos sea excesiva, y evitar los agentes hiperosmóticos.
4. Nacimiento del feto para resolver la preeclampsia.

■ Sulfato de magnesio para controlar las convulsiones

El sulfato de magnesio administrado por vía parenteral es un anticonvulsivo eficaz que evita la producción de depresión del sistema nervioso central. Se puede administrar por vía intravenosa mediante perfusión continua, o intramuscular mediante inyección intermitente (**cuadro 40-11**). Las dosis para la preeclampsia grave son las mismas que para la eclampsia. Debido a que el trabajo de parto y el parto son los periodos más probables para que se desarrollen convulsiones, las mujeres con preeclampsia-eclampsia por

lo general reciben sulfato de magnesio durante el parto, y en las 24 horas posteriores al parto.

En Estados Unidos el sulfato de magnesio se administra casi universalmente por vía intravenosa. Es preocupante que las soluciones de sulfato de magnesio, aunque económicas de preparar, no estén disponibles en todas partes del mundo en desarrollo, e incluso cuando las soluciones están disponibles, la tecnología para infundirlas puede no serlo. Por tanto, no se debe pasar por alto que el medicamento se puede administrar por vía intramuscular y que esta vía es tan efectiva como la administración intravenosa (Salinger, 2013). En dos informes de la India, los regímenes intramusculares fueron casi equivalentes para prevenir convulsiones recurrentes y muertes maternas en mujeres con eclampsia (Chowdhury, 2009; Jana, 2013). Estas observaciones concuerdan con las anteriores del Parkland Hospital (Pritchard, 1975, 1984).

El sulfato de magnesio no se administra para tratar la hipertensión. El magnesio muy probablemente ejerce una acción específica anticonvulsiva en la corteza cerebral. Por lo regular la madre deja de convulsionar después de la dosis inicial de carga de 4 g. Al cabo de 1 o 2 horas, recupera la conciencia lo suficiente como para orientarse en lugar y tiempo.

Los regímenes de dosificación de sulfato de magnesio presentados en el cuadro 40-11 por lo general resultan en niveles de magnesio en plasma ilustrados en la **figura 40-19**. Cuando se administra sulfato de magnesio para detener las convulsiones eclámpicas, entre 10 y 15% de las parturientas tendrá una convulsión posterior. Si es así, se administra lentamente una dosis adicional de 2 g de sulfato de magnesio en una solución a 20% por vía intravenosa. En una mujer pequeña, esta dosis adicional de 2 g se puede usar una vez, pero se puede administrar dos si es necesario en una mujer más grande. En sólo 5 de 245 grávidas con eclampsia en el Parkland Hospital fue necesario usar medicamentos anticonvulsivos suplementarios alternativos para controlar las convulsiones (Prit-

CUADRO 40-11 Programa de dosificación del sulfato de magnesio para la preeclampsia grave y la eclampsia

Infusión intravenosa (IV) continua

Administrar una dosis de carga de 4 a 6 g de sulfato de magnesio diluido en 100 mL de líquido intravenoso administrado durante 15 a 20 minutos

Comenzar 2 g/h en 100 mL de infusión de mantenimiento IV. Algunos recomiendan 1 g/h

Monitorear por toxicidad de magnesio:

Evaluar periódicamente los reflejos tendinosos profundos

Algunos miden el nivel de magnesio en suero a las 4-6 horas y ajustan la infusión para mantener los niveles entre 4 y 7 mEq/L (4.8 a 8.4 mg/dL)

Medir los niveles séricos de magnesio si la creatinina sérica es ≥ 1.0 mg/dL

El sulfato de magnesio se suspende 24 horas después del parto

Inyecciones intramusculares intermitentes

Administrar 4 g de sulfato de magnesio ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ USP) como una solución a 20% por vía intravenosa a una velocidad que no exceda de 1 g/min.

Seguir de inmediato con 10 g de solución de sulfato de magnesio a 50%, e inyectar la mitad (5 g) profundamente en el cuadrante exterior superior de cada nalga, a través de una aguja de calibre 20 de 3 pulgadas de largo. (La adición de 1.0 mL de lidocaína a 2% minimiza las molestias.) Si las convulsiones persisten después de 15 minutos, administre hasta 2 g más por vía intravenosa como una solución a 20% a una velocidad que no exceda de 1 g/min. Si la mujer es grande, se pueden administrar lentamente hasta 4 g.

Cada 4 horas a partir de entonces, dar 5 g de una solución a 50% de sulfato de magnesio inyectado profundamente en el cuadrante exterior superior de las nalgas alternativas, pero sólo después de asegurarse de que:

El reflejo patelar está presente,

La respiración no está deprimida, y

La salida de orina en las 4 h previas superó los 100 mL.

El sulfato de magnesio se suspende 24 horas después del parto.

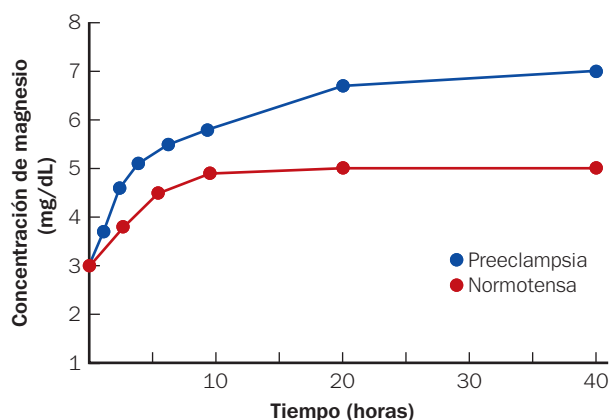


FIGURA 40-19 Concentración sérica de magnesio en pacientes normotensas y preeclámpsicas después de una dosis de carga de 4 g de sulfato de magnesio y 2 g/h de infusión. (Datos de Brookfield, 2016.)

chard, 1984). Para eso un barbitúrico intravenoso se administra lentamente. El midazolam o el lorazepam también se pueden administrar en una pequeña dosis única, pero se evita el uso prolongado porque se asocia con una mayor tasa de mortalidad por neumonía por aspiración (Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 2006).

La terapia de mantenimiento con sulfato de magnesio por tradición ha continuado durante las 24 horas posteriores al parto. Para la eclampsia que se desarrolla después del parto, se administra sulfato de magnesio durante las 24 horas posteriores al inicio de las convulsiones. Unos pocos investigadores han truncado la duración de esta terapia a 12 horas y no encontraron convulsiones (Anjum, 2016; Ehrenberg, 2006; Kashanian, 2016), y más recientemente Ludmir y sus colegas (2017) describieron resultados saludables cuando se suspendió la terapia con sulfato de magnesio después del parto. Dicho esto, estos estudios son pequeños, y el régimen abreviado de magnesio necesita un estudio adicional antes de implementarse de manera rutinaria.

Farmacología y toxicología

Usando los estándares de la Farmacopea de Estados Unidos (USP, *United States Pharmacopeia*), el sulfato de magnesio USP es $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ y contiene 8.12 mEq de magnesio por 1 g. El magnesio administrado por vía parenteral se elimina casi en su totalidad por excreción renal, y la intoxicación por magnesio es inusual cuando la fracción de filtración glomerular es normal, o sólo está ligeramente reducida. La producción adecuada de orina *usualmente* se correlaciona con las fracciones de filtración glomerular mantenidas. Dicho esto, la excreción de magnesio no depende del flujo de orina, y el volumen urinario por unidad de tiempo no predice, de por sí, la función renal. *Por tanto, los niveles de creatinina sérica se deben medir para detectar una fracción de filtración glomerular disminuida.*

Las convulsiones eclámpsicas casi siempre se previenen o se detienen por los niveles de magnesio en plasma mantenidos en 4 a 7 mEq/L, 4.8 a 8.4 mg/dL, o 2.0 a 3.5 mM/L. Pero una revisión de la farmacocinética del magnesio mostró que la mayoría de los regímenes producen niveles séricos de magnesio mucho más bajos (Okusanya, 2016). Esto fue especialmente cierto si sólo se infundió 1 g/h (Yefet, 2017). Es importante destacar que la epidemia de obesidad ha afectado estas observaciones (Cunningham, 2016). Tudela y sus colegas (2013) describieron las observaciones del Parkland Hospital con administración de magnesio a pacientes obesas. Más de 60% de las mujeres cuyo índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) superó los 30 kg/m² y que recibían la dosis de 2 g/h tenían niveles terapéu-

ticos a las 4 horas. Por tanto, las mujeres obesas necesitarían 3 g/h para mantener niveles plasmáticos efectivos. Dicho esto, comúnmente no se recomiendan mediciones de nivel de magnesio de rutina (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2006).

Los reflejos patelares desaparecen cuando el nivel de magnesio en plasma alcanza 10 mEq/L, aproximadamente 12 mg/dL, probablemente debido a una acción curariforme. Este signo sirve para advertir sobre la inminente toxicidad del magnesio. Cuando los niveles plasmáticos aumentan por encima de 10 mEq/L, la respiración se debilita. A 12 mEq/L o niveles superiores, siguen la parálisis respiratoria y el paro respiratorio (Somjen, 1966). *El tratamiento con gluconato de calcio o cloruro de calcio, 1 g por vía intravenosa, junto con la suspensión del sulfato de magnesio adicional, por lo general revierte la depresión respiratoria de leve a moderada.* Uno de estos agentes debería estar disponible para uso inmediato cuando se inyecte magnesio. Resulta desafortunado que los efectos del calcio administrado por vía intravenosa pueden ser de corta duración, si hay un nivel tóxico de estado estacionario. Para la depresión y el paro respiratorio intensos, la intubación traqueal y la ventilación mecánica son vitales. Los efectos tóxicos directos sobre el miocardio ocasionado por altos niveles de magnesio no son frecuentes (McCubbin, 1981; Morisaki, 2000).

Debido a que el magnesio se elimina casi exclusivamente por excreción renal, las dosis descritas serán excesivas si la filtración glomerular se encuentra disminuida de manera sustancial. La dosis de carga inicial de 4 g de sulfato de magnesio se puede administrar de manera segura con independencia de la función renal. Es importante administrar la dosis de carga estándar, y no reducirla bajo la concepción errónea de que la función renal disminuida lo requiere. Esto se debe a que después de la distribución, una dosis de carga *alcanza* el nivel terapéutico deseado y la infusión *mantiene* el nivel de estado estable. *Así, sólo la tasa de infusión de mantenimiento se debe alterar con una fracción de filtración glomerular disminuida.* La función renal se estima al medir la creatinina plasmática. Siempre que los niveles de creatinina en plasma sean >1.0 mg/mL, los niveles de magnesio en suero se determinan para guiar la velocidad de infusión.

Después de una dosis intravenosa de 4 g administrada durante 15 minutos, la presión arterial media disminuye ligeramente, acompañada de un aumento de 13% en el índice cardíaco (Cotton, 1986b). Así, el magnesio disminuye la resistencia vascular sistémica y la presión arterial media. Al mismo tiempo, aumenta el gasto cardíaco. Estos hallazgos coinciden con náuseas y sofocos transitorios, y los efectos cardiovasculares persisten sólo durante 15 minutos a pesar de la infusión continua de magnesio.

Turnau y colaboradores (1987) mostraron que la terapia con magnesio condujo a un aumento pequeño, pero significativo, en la concentración total de magnesio en el líquido cefalorraquídeo. La magnitud de la elevación fue directamente proporcional a la correspondiente concentración sérica.

Otros efectos

El magnesio tiene efectos anticonvulsivos y neuroprotectores en varios modelos animales. Algunos mecanismos de acción propuestos incluyen: 1) reducción de la liberación presináptica del neurotransmisor glutamato, 2) bloqueo de los receptores de glutamato *N*-metil-D-aspartato (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*), 3) potenciación de la acción de la adenosina, 4) mejoramiento de la acción *buffer* en el calcio por las mitocondrias y 5) bloqueo de la entrada de calcio a través de los canales de compuerta de voltaje (Arango, 2008; Wang, 2012).

En el útero, las concentraciones relativamente altas de magnesio en el suero deprimen la contractilidad miometrial, tanto *in vivo* como *in vitro*. Con el régimen sugerido no se ha observado depresión miometrial excepto por una disminución transitoria de la acti-

CUADRO 40-12 Ensayos comparativos aleatorizados de sulfato de magnesio frente a la fenitoína y el diazepam para prevenir convulsiones eclámpicas recurrentes

	Sulfato de magnesio	Fenitoína	Diazepam
Convulsiones recurrentes ^a	60/453 (13%) 22/388 (5.6%)	126/452 (28%) —	— 66/389 (17%)
Muertes maternas ^b	10/388 (2.6%) 17/453 (3.8%)	20/387 (5.2%) —	— 24/452 (5.3%)

^a Todas las comparaciones $p < 0.01$.^b Comparaciones individuales no significativas, comparación combinada $p < 0.05$.

Datos del Eclampsia Trial Collaborative Group, 1995.

vidad, durante e inmediatamente después de la dosis de carga intravenosa inicial (Leveno, 1998; Szal, 1999; Witlin, 1997). La pérdida de sangre en el parto no aumenta con el tratamiento estándar de magnesio (Graham, 2016). No obstante, la inhibición de la contractilidad uterina depende de la dosis de magnesio, y son necesarios niveles séricos de al menos 8 a 10 mEq/L para inhibir las contracciones uterinas (Watt-Morse, 1995).

Efectos fetales y neonatales

El magnesio administrado por vía parenteral atraviesa rápidamente la placenta para lograr el equilibrio en el suero fetal y algo menos en el líquido amniótico (Hallak, 1993). Los niveles en el líquido amniótico aumentan con la duración de la infusión materna (Gortzak-Uzan, 2005). El sulfato de magnesio tiene efectos leves, pero significativos, en el patrón de frecuencia cardíaca fetal, específicamente en la variabilidad latido a latido (Hallak, 1999). Duffy y asociados (2012) reportaron una línea base de frecuencia cardíaca menor, que se encontraba dentro del rango normal, variabilidad disminuida, y menos desaceleraciones prolongadas. No observaron resultados adversos.

En general, la terapia con magnesio materno parece ser segura para los perinatos (Drassinower, 2015). Un estudio de la Red MF-MU de más de 1 500 neonatos prematuros expuestos, no encontró asociación entre la necesidad de reanimación neonatal y los niveles de magnesio en la sangre del cordón umbilical (Johnson, 2012). Aun así, algunos eventos adversos neonatales están asociados con su uso. En un estudio realizado en el Parkland Hospital de 6 654 recién nacidos, mayormente expuestos a término, 6% tenía hipotonía (Abbassi-Ghanavati, 2012). Además, los neonatos expuestos tuvieron puntajes de Apgar más bajos, de 1 y 5 minutos, una tasa de intubación más alta, y más ingresos en la sala de cuidados intensivos. El estudio mostró que la depresión neonatal sólo tiene lugar si la hipermagnesemia en el parto es intensa.

Los estudios observacionales sugieren un efecto protector del magnesio contra el desarrollo de parálisis cerebral en los recién nacidos con muy bajo peso al nacer (Nelson, 1995; Schendel, 1996). Al menos cinco ensayos aleatorizados también evaluaron los efectos neuroprotectores en recién nacidos prematuros. Estos hallazgos se discuten en detalle en el capítulo 42 (p. 824). Nguyen y colegas (2013) ampliaron esta posibilidad para incluir el término neuroprotección del recién nacido, pero los datos no fueron suficientes para sacar conclusiones.

Por último, en casos de parto prematuro el magnesio se ha administrado durante varios días para la tocólisis (capítulo 42, p. 826). La administración en estos casos se ha asociado con osteopenia neonatal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c).

Seguridad materna y eficacia

El estudio multinacional Eclampsia Trial Collaborative Group (1995) involucró a 1 687 pacientes con eclampsia, asignadas al azar

a uno de tres diferentes regímenes anticonvulsivos: el sulfato de magnesio, el diazepam o la fenitoína (cuadro 40-12). En conjunto, la terapia con el sulfato de magnesio se asoció con una incidencia significativamente menor de convulsiones recurrentes (9.7%) en comparación con las mujeres que recibieron la fenitoína (28%) o el diazepam (17%). Es importante destacar que la tasa de mortalidad materna agregada de 3.2% con sulfato de magnesio fue significativamente más baja que la de 5.2% para los otros dos regímenes.

En su revisión de más de 9 500 pacientes, Smith y sus colegas (2013) informaron que la fracción general de ausencia de reflejos del tendón patelar fue de 1.6%, de depresión respiratoria 1.3%, y de administración de gluconato de calcio 0.2%. Sólo una madre murió por toxicidad de magnesio. Las experiencias de los autores son similares. En los más de 60 años de uso de magnesio en el Parkland Hospital, sólo una mujer murió por sobredosis (Pritchard, 1984).

CONSIDERACIONES DE GESTIÓN

■ Manejo de la hipertensión grave

La hipertensión peligrosa puede causar hemorragia cerebrovascular y encefalopatía hipertensiva, y puede desencadenar convulsiones eclámpicas en mujeres con preeclampsia. Otras complicaciones incluyen desprendimiento de la placenta, e insuficiencia cardíaca congestiva inducida por una elevada carga hipertensiva.

Debido a estas graves secuelas, el grupo de trabajo del National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) (2000) y el Grupo de Trabajo 2013 recomiendan un tratamiento para disminuir la presión sistólica hasta 160 mm Hg o debajo, y las presiones diastólicas hasta 110 mm Hg o debajo. Martin y asociados (2005, 2016) reportaron observaciones sugerentes que resaltan la importancia del tratamiento de la hipertensión sistólica. Describieron a 28 pacientes seleccionadas con preeclampsia grave que sufrieron un accidente cerebrovascular asociado. La mayoría (93%) fueron accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, y todas las mujeres tenían presiones sistólicas >160 mm Hg antes de sufrir su accidente cerebrovascular. Por el contrario, sólo 20% de estas mismas mujeres tenía presiones diastólicas >110 mm Hg.

Según otras observaciones, parece probable que al menos la mitad de los accidentes cerebrovasculares graves asociados con la preeclampsia sean mujeres con hipertensión crónica (Cunningham, 2005). La hipertensión de larga duración provoca el desarrollo de *aneurismas de Charcot-Bouchard* en las arterias de penetración profunda de la rama lenticuloestriada de la arteria cerebral media. Estos vasos abastecen a los ganglios basales, el putamen, el tálamo y la sustancia blanca profunda adyacente, así como a los pons y el cerebelo profundo. Estos debilitamientos por aneurismas, únicos en su tipo, predisponen a estas pequeñas arterias a romperse durante episodios hipertensivos repentinos.

Hay varios medicamentos disponibles para bajar rápidamente la presión arterial peligrosamente elevada en mujeres con hiper-

tensión asociada al embarazo. Los tres más comúnmente empleados son hidralazina, labetalol y nifedipino. Durante años, la hidralazina parenteral fue la única disponible de estos tres. Pero cuando se introdujo el labetalol parenteral más tarde, se demostró que era igualmente eficaz para el uso obstétrico. El nifedipino administrado por vía oral también ha ganado popularidad desde entonces. Los tres se recomiendan como agentes de primera línea por el American College of Obstetricians and Gynecologists (2017a).

Hidralazina

Este es probablemente el agente antihipertensivo más utilizado en Estados Unidos para el tratamiento de pacientes con hipertensión gestacional grave. La hidralazina se administra por vía intravenosa con una dosis inicial de 5 a 10 mg, y esto es seguido por dosis de 10 mg en intervalos de 15 a 20 minutos hasta que se logra una respuesta satisfactoria. Aunque los autores administran una tercera dosis, el American College of Obstetricians and Gynecologists (2017a) recomienda el tratamiento con el labetalol si la hipertensión grave persiste después de la segunda dosis. Antes del parto, o en el parto, la respuesta buscada es una reducción de la presión sistólica a <160 mm Hg y de la presión arterial diastólica a 90-110 mm Hg. Las presiones diastólicas más bajas ponen en peligro la perfusión placentaria. La hidralazina ha demostrado ser excepcionalmente efectiva para prevenir la hemorragia cerebral. Su inicio de acción puede ser tan rápido como 10 minutos. Aunque la administración repetida cada 15 a 20 minutos puede conducir teóricamente a una hipotensión no deseada, esta no ha sido su experiencia cuando se suministra en estos incrementos de 5 a 10 mg.

En el Parkland Hospital, entre 5 y 10% de todas las mujeres con trastornos hipertensivos intraparto reciben un agente antihipertensivo parenteral. Antes del parto usualmente se administra hidralazina como se describe. No se limita la dosis total, y rara vez se necesita un segundo agente antihipertensivo. Se estima que casi 6 000 pacientes han sido tratadas en las instalaciones durante los últimos 50 años. Aunque menos popular en Europa, la hidralazina se usa en algunos centros, según el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2006).

Para presiones sanguíneas más altas, hay una tendencia a administrar una dosis inicial más grande de hidralazina. Pero esto se debe evitar. La respuesta a incluso dosis de 5-10 mg no se puede predecir en función de la gravedad de la hipertensión. Por tanto, el protocolo es administrar siempre 5 mg como dosis inicial. En la

figura 40-20 se muestra una respuesta adversa al sobrepasar esta dosis inicial. Esta mujer tenía hipertensión crónica complicada por preeclampsia grave sobreañadida, y se inyectó la hidralazina con más frecuencia de la recomendada. Su presión arterial en menos de 1 hora bajó de 240-270/130-150 mm Hg a 110/80 mm Hg. Las desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal, características de la insuficiencia uteroplacentaria, se hicieron evidentes. Las desaceleraciones persistieron hasta que su presión arterial aumentó con la infusión rápida de cristaloides. En algunos casos, esta respuesta fetal a la disminución de la perfusión uterina se puede confundir con el desprendimiento de la placenta, y puede ocasionar una innecesaria y potencialmente peligrosa cesárea de emergencia.

Labetalol

Este agente antihipertensivo intravenoso eficaz es un α -bloqueador y un β -bloqueador no selectivo mixto. Algunos prefieren su uso sobre la hidralazina debido a que tienen menos efectos secundarios. En el Parkland Hospital al inicio se administran 10 mg por vía intravenosa. Si la presión arterial no ha disminuido al nivel deseado en 10 minutos, se administran 20 mg. La siguiente dosis incremental de 10 minutos es de 40 mg, y es seguida por otros 40 mg de ser necesario. Si no se logra una respuesta saludable, entonces se administra una dosis de 80 mg. Sibai (2003) recomienda de 20 a 40 mg cada 10 a 15 minutos según sea necesario, y una dosis máxima de 220 mg por ciclo de tratamiento. The American College of Obstetricians and Gynecologists (2017a) recomienda comenzar con un bolo intravenoso de 20 mg. Si no es efectivo en 10 minutos, a esto le siguen 40 mg, luego 80 mg cada 10 minutos. Si la hipertensión persiste, se administra hidralazina.

Los estudios comparativos de la hidralazina *versus* el labetalol muestran resultados equivalentes (Umans, 2015). En un ensayo el labetalol disminuyó la presión arterial más rápidamente y la taquicardia asociada fue mínima. Pero la hidralazina redujo las presiones arteriales medias a niveles seguros de manera más efectiva (Mabie, 1987). En otro ensayo, los resultados maternos y neonatales fueron similares (Vigil-De Gracia, 2007). La hidralazina causa significativamente más taquicardia y palpitations maternas, mientras que el labetalol con mayor frecuencia conduce a hipotensión materna y bradicardia. Ambos fármacos se han asociado con una frecuencia reducida de aceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal (Cahill, 2013). El labetalol no se administra a mujeres asmáticas.

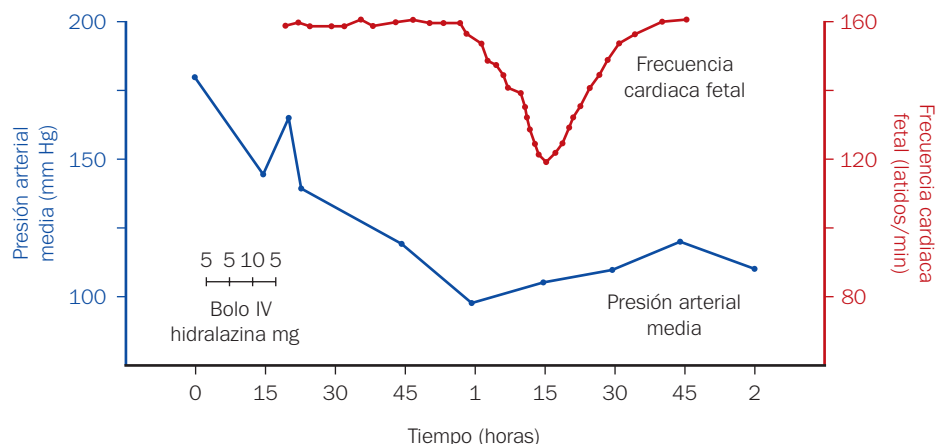


FIGURA 40-20 Se administró hidralazina a intervalos de 5 minutos en lugar de intervalos de 15 minutos. La presión arterial media descendió de 180 a 90 mm Hg en 1 hora y se asoció con bradicardia fetal. La infusión rápida de cristaloides elevó la presión media a 115 mm Hg y el feto se recuperó.

Nifedipino

A causa de su eficacia para controlar la hipertensión aguda relacionada con el embarazo, el agente bloqueador del canal del calcio administrado por vía oral se ha vuelto popular. El American College of Obstetricians and Gynecologists (2017a), el NHBPEP Working Group (2000), y el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2006) recomiendan una dosis oral inicial de liberación inmediata de 10 mg seguida a los 20 o 30 minutos con 10 a 20 mg si es necesario. Si no es satisfactorio, esto es seguido por el labetalol. *El nifedipino administrado por vía sublingual ya no se recomienda.* Esta ruta está asociada con efectos peligrosamente rápidos y extensos. Los ensayos aleatorios que compararon el nifedipino con el labetalol no encontraron ningún fármaco definitivamente superior, pero el nifedipino redujo la presión arterial con más rapidez (Scardo, 1999; Shekhar, 2016; Vermillion, 1999). Finalmente, el nifedipino no potencia efectos relacionados con el magnesio (Margee, 2015).

Otros agentes antihipertensivos

Algunos otros agentes antihipertensivos usualmente disponibles se han probado en ensayos clínicos, pero no se usan ampliamente (Umans, 2015). Estos incluyen el verapamilo, la nitroglicerina, el nitroprusiato, la ketanserina, la nicardipina y el nimodipino (Belfort, 1990, 2003; Bolte, 2001; Cornette, 2016). También hay fármacos antihipertensivos experimentales que pueden ser útiles para el tratamiento de la preeclampsia (Lam, 2013).

Diuréticos

Los diuréticos de asa potentes pueden comprometer aún más la perfusión placentaria. Los efectos inmediatos incluyen la redistribución del volumen intravascular, que en la mayoría de los casos ya se reduce en la preeclampsia grave (p. 718). Por tanto, antes del parto los diuréticos no se utilizan para disminuir la presión arterial (Zeeman, 2009; Zondervan, 1988). Se usa la furosemida antes del parto o medicamentos similares únicamente para tratar el edema pulmonar.

■ Terapia de fluidos

La solución lacteada de Ringer se administra de forma rutinaria a una velocidad de entre 60 y 125 mL por hora, a menos que la pérdida de líquidos sea inusual debido a vómitos, diarrea o diaforesis, o más probablemente, a una pérdida excesiva de sangre durante el parto. La oliguria es común con la preeclampsia grave. Por tanto, junto con el conocimiento de que el volumen de sangre materna está probablemente reducido en comparación con el de un embarazo normal, es tentador administrar fluidos intravenosos con mayor vigor. Pero se prefiere la administración controlada de líquidos conservadores para la grávida típica con preeclampsia grave, que ya tiene un exceso de líquido extracelular que se distribuye de forma inadecuada entre los espacios intravascular y extravascular. La infusión de grandes volúmenes de líquido aumenta la mala distribución, y por tanto eleva apreciablemente el riesgo de edema pulmonar y cerebral (Dennis, 2012a; Sciscione, 2003; Zinaman, 1985). De aquí que para las pacientes preeclápticas con anuria, se pueden administrar pequeños bolos incrementales para mantener la producción de orina por encima de los 30 mL por hora. El volumen intravascular disminuido por hemorragia, o pérdida de líquido por vómitos o fiebre, puede ser reemplazado de manera similar por bolos incrementales graduales. Para la analgesia de parto con analgesia neuroaxial, las soluciones cristaloides se infunden lentamente en cantidades graduadas (capítulo 25, p. 496).

Edema pulmonar

Las pacientes con preeclampsia grave que desarrollan edema pulmonar lo hacen con mayor frecuencia después del parto (Cunningham, 1986, 2012; Zinaman, 1985). Ante la sospecha de edema pulmonar en la mujer ecláptica se debe excluir la aspiración de los contenidos gástricos, que puede ser el resultado de convulsiones, anestesia o sobredosificación. Existen tres causas comunes de edema pulmonar en mujeres con síndrome de preeclampsia grave: edema de permeabilidad capilar pulmonar, edema cardiogénico o una combinación de ambos.

Algunas grávidas con preeclampsia grave —especialmente si se les administra un reemplazo enérgico de líquidos— tendrán una congestión pulmonar leve secundaria a un edema de permeabilidad. Esto es causado por cambios normales en el embarazo, amplificados por el síndrome de preeclampsia. Es importante destacar que la presión oncótica plasmática cae de manera apreciable en el embarazo normal a término a causa de la disminución de la concentración de albúmina sérica, y la presión oncótica disminuye aún más con la preeclampsia (Zinaman, 1985). Aún más, tanto la presión oncótica del fluido extravascular como la permeabilidad capilar incrementadas se encuentran en las parturientas con preeclampsia (Brown, 1989; Øian, 1986).

Monitoreo hemodinámico invasivo

El conocimiento sobre alteraciones fisiopatológicas cardiovasculares y hemodinámicas asociadas con preeclampsia-eclampsia grave es el resultado de estudios realizados con monitoreo invasivo y un catéter de la arteria pulmonar flujo-dirigido (véase figura 40-5). Dos condiciones citadas con frecuencia como indicaciones son la preeclampsia asociada con la oliguria y la asociada con el edema pulmonar (Clark, 2010). Resulta irónico que en general, en la mayoría de los casos, el tratamiento enérgico de la primera condición resulta en la segunda. El Grupo de Trabajo 2013 recomienda que no se realice un monitoreo invasivo de rutina. Dicha monitorización se reserva mejor para mujeres con preeclampsia grave acompañadas de enfermedad cardíaca, enfermedad renal o ambas, o con hipertensión refractaria, oliguria y edema pulmonar.

■ Expansión del volumen de plasma

Como el síndrome de preeclampsia está asociado con la hemoconcentración, algunos han infundido diversos fluidos, polímeros de almidón, concentrados de albúmina, o combinaciones de los mismos, para expandir el volumen sanguíneo (Ganzevoort, 2004). Los estudios observacionales más antiguos describen complicaciones graves, especialmente edema pulmonar, con la expansión de volumen (Benedetti, 1985; López-Llera, 1982; Sibai, 1987b).

El estudio aleatorizado de Ámsterdam informado por Ganzevoort y colaboradores (2005a, b) fue una investigación bien diseñada realizada para evaluar la expansión del volumen. Un total de 216 pacientes con preeclampsia grave se incorporaron entre las 24 y 34 semanas de gestación. El estudio incluyó mujeres cuya preeclampsia se complicó por el síndrome de HELLP, la eclampsia, o la restricción del crecimiento fetal. En el grupo asignado al azar a la expansión de volumen, a cada mujer se le administraron 250 mL de hidroxietil almidón infundido durante 4 horas dos veces al día. Sus resultados se compararon con un grupo de control, y ninguno de estos resultados fue significativamente diferente (cuadro 40-13). Es importante destacar que una seria morbilidad materna y una tasa de mortalidad perinatal sustancial acompañaron a su manejo “expectante” (véase cuadro 40-9).

CUADRO 40-13 Resultados maternos y perinatales tras la incorporación en un ensayo aleatorizado de expansión de volumen de plasma *versus* infusión de solución salina en 216 mujeres con preeclampsia grave entre 24 y 34 semanas

Resultados	Grupo de control ^a (n = 105)	Grupo de tratamiento ^a (n = 111)
Resultados maternos (%)		
Eclampsia	1.9	1.8
HELLP	19.0	17.0
Edema pulmonar	2.9	4.5
Desprendimiento de la placenta	3.8	1.0
Resultados perinatales		
Muertes fetales (%)	7	12
Prolongación del embarazo (promedio)	11.6 d	6.7 d
EGA a la muerte (promedio)	26.7 sem	26.3 sem
Peso al nacer (promedio)	625 g	640 g
Nacidos vivos (%)	93	88
Prolongación del embarazo (promedio)	10.5 d	7.4 d
EGA a la muerte (promedio)	31.6 sem	31.4 sem
RDS (%)	30	35
Muerte neonatal (%)	7.6	8.1
Tasa de mortalidad perinatal (n por 1 000)	142/1 000	207/1 000

^a En todas las comparaciones $p > 0.05$.EGA (*estimated gestational age*): edad gestacional estimada; HELLP, hemólisis, niveles elevados de enzimas hepáticas, bajo recuento de plaquetas; RSD (*respiratory distress syndrome*): síndrome de dificultad respiratoria.

Datos de Ganzevoort, 2005a, b.

■ Neuroprofilaxis. Prevención de convulsiones

Varios ensayos aleatorizados han probado la eficacia de la profilaxis de las convulsiones en mujeres con hipertensión gestacional, con o sin proteinuria. En la mayoría de estos el sulfato de magnesio se comparó con otro anticonvulsivo, o con un placebo. En todos

los estudios se informó que el sulfato de magnesio era superior al agente comparador para prevenir la eclampsia. Cuatro de los estudios más grandes se resumen en el [cuadro 40-14](#). En el estudio del Parkland Hospital la terapia con sulfato de magnesio fue superior a la fenitoína para prevenir las convulsiones eclámpticas, en pacientes con

CUADRO 40-14 Ensayos comparativos aleatorios de profilaxis con sulfato de magnesio y placebo u otro anticonvulsivo en mujeres con hipertensión gestacional

Estudio/Inclusiones	Núm. con convulsiones/ Núm. total tratado (%)		Comparación ^a
	Sulfato de magnesio	Control	
Lucas <i>et al.</i> (1995) Hipertensión gestacional ^b	0/1049 (0)	Fenitoína 10/1 089 (0.9)	$p < 0.001$
Coetzee <i>et al.</i> (1998) Preeclampsia grave	1/345 (0.3)	Placebo 11/340 (3.2)	RR = 0.09 (0.1-0.69)
Ensayo Magpie (2002) ^c Preeclampsia grave	40/5055 (0.8)	Placebo 96/5055 (1.9)	RR = 0.42 (0.26-0.60)
Belfort <i>et al.</i> (2003) Preeclampsia grave	7/831 (0.8)	Nifedipino 21/819 (2.6)	RR = 0.33 (0.14-0.77)

^a Todas las comparaciones significativas $p < 0.05$.^b Se incluyeron mujeres con y sin proteinuria y aquellas con todas las extremidades de preeclampsia.^c Magpie Trial Collaboration Group, 2002.RR (*relative risk*): riesgo relativo.

hipertensión gestacional o preeclampsia (Lucas, 1995). En otro estudio el sulfato de magnesio y el nimodipino —un bloqueador de los canales del calcio con actividad vasodilatadora cerebral específica— se compararon en 1 650 pacientes con preeclampsia grave (Belfort, 2003). La fracción de eclampsia fue mayor, en más de tres veces, para las mujeres asignadas al grupo del nimodipino, 2.6 frente a 0.8%.

El mayor estudio comparativo fue el *sulfato de magnesio para la prevención de la eclampsia*, informado por el Magpie Trial Collaboration Group (2002). Más de 10 000 pacientes con preeclampsia grave de 33 países se asignaron al azar para tratamiento con el sulfato de magnesio o placebo. Las mujeres que recibieron magnesio tuvieron un riesgo significativo de eclampsia menor en 58% que las que recibieron placebo. En los datos de seguimiento de los bebés nacidos de estas madres que recibieron sulfato de magnesio, el comportamiento del niño a los 18 meses aproximadamente no difirió en los expuestos al sulfato de magnesio en comparación con los no expuestos (Smyth, 2009).

¿A quién se le debe administrar el sulfato de magnesio?

El magnesio será capaz de prevenir proporcionalmente más convulsiones en mujeres con enfermedades en correspondencia peores. Sin embargo, la gravedad es difícil de cuantificar, y por tanto es difícil decidir qué mujer individual podría beneficiarse más de la neuroprofilaxis. *El Grupo de Trabajo 2013 recomienda que las mujeres con eclampsia, o con preeclampsia grave, deben recibir profilaxis con el sulfato de magnesio.* Nuevamente, los criterios que establecen la “gravedad” no son totalmente uniformes (consúltese cuadro 40-2). Sin embargo, al mismo tiempo, el Grupo de Trabajo 2013 sugiere que las mujeres con preeclampsia “leve” no necesitan neuroprofilaxis con sulfato de magnesio. El dilema es si se debe o no suministrar neuroprofilaxis a cualquiera de estas mujeres con hipertensión gestacional o preeclampsia “no grave” (Alexander, 2006).

En la mayoría de los otros países, y principalmente después de la difusión de los resultados del estudio Magpie Trial Collaboration Group (2002), ahora se recomienda el sulfato de magnesio para las mujeres con preeclampsia grave. Sin embargo en algunos aún continúa el debate sobre si la terapia se debe reservar para las mujeres que tienen una crisis de eclampsia. Se cree que las convulsiones eclámpicas son peligrosas (pp. 722 y 745). Se han informado tasas de mortalidad materna de hasta 5%, incluso en estudios recientes. Además, las tasas de mortalidad perinatal aumentan sustancialmente (Abd El Aal, 2012; Knight, 2007; Ndaboina, 2012; Schutte, 2008; von Dadelszen, 2012). Finalmente, la posibilidad de secuelas adversas neuropsicológicas de la eclampsia, y relacionadas con la visión a largo plazo, ha generado preocupaciones adicionales acerca de que las convulsiones eclámpicas no son “benignas”.

Profilaxis selectiva frente a profilaxis universal

Debido a lo anterior existe incertidumbre sobre qué mujeres con hipertensión gestacional *no grave* se deben someter a neuroprofilaxis con sulfato de magnesio. El cambio en el protocolo de profilaxis en el Parkland Hospital brindó la oportunidad de abordar estas preguntas. En una época anterior el riesgo de eclampsia sin profilaxis con magnesio era de aproximadamente 1 en 100 para las mujeres con *preeclampsia leve* (Lucas, 1995). Hasta el año 2 000 todas las mujeres con hipertensión gestacional recibieron profilaxis con magnesio por vía intramuscular. Después del 2 000 se estableció un protocolo estandarizado para el sulfato de magnesio administrado por vía intravenosa (Alexander, 2006). Al mismo

CUADRO 40-15 Profilaxis selectiva *versus* universal de sulfato de magnesio: criterios del Parkland Hospital para definir hipertensión gestacional grave o preeclampsia

En una mujer con hipertensión proteinúrica de inicio reciente, se requiere al menos uno de los siguientes criterios:

- BP sistólica ≥ 160 o BP diastólica ≥ 110 mm Hg
- Proteinuria $\geq 2+$ por varilla en una muestra de orina cateterizada
- Creatinina sérica >1.1 mg/dL
- Recuento de plaquetas $<100\ 000/\mu\text{L}$
- Aspartato aminotransferasa (AST) elevada dos veces por encima del límite superior del rango normal
- Cefalea persistente o escotoma.
- Dolor persistente medioepigástrico o en el hipocondrio derecho

BP, presión arterial.

Criterios basados en los del National High Blood Pressure Education Program Working Group, 2000; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012; citado por Alexander, 2006.

tiempo, también se cambió nuestra práctica de profilaxis de convulsiones universal para todas las pacientes con hipertensión gestacional, a una de profilaxis selectiva que se administra sólo a mujeres que cumplieron con los criterios para hipertensión gestacional grave. Estos criterios, que se muestran en el **cuadro 40-15**, incluyeron mujeres con proteinuria $\geq 2+$ medida con una tira reactiva en una muestra de orina con catéter.

Tras este cambio de protocolo, 60% de 6 518 mujeres con hipertensión gestacional durante un periodo de 4 años y medio recibió neuroprofilaxis con sulfato de magnesio. El 40% restante con hipertensión no grave no fue tratado, y de estos, 27 mujeres desarrollaron convulsiones eclámpicas, 1 en 92. La tasa de convulsiones fue sólo de 1 en 358 para 3 935 mujeres con criterios de enfermedad grave que recibieron sulfato de magnesio, y por tanto estos casos fueron fracasos de tratamiento.

Para evaluar la morbilidad, los resultados en 87 mujeres con eclampsia se compararon con los resultados en todas las 6 431 mujeres con hipertensión grave no eclámpicas (Alexander, 2006). Aunque la mayoría de los resultados maternos fueron similares, casi una cuarta parte de las mujeres con eclampsia que se sometieron a un parto de urgencia por cesárea requirió anestesia general. Esta es una gran preocupación porque las mujeres con eclampsia tienen edema laringotraqueal, y presentan un mayor riesgo de intubación fallida, aspiración de ácido gástrico y muerte. Los resultados neonatales también fueron motivo de preocupación, porque la morbilidad compuesta se incrementó diez veces en las eclámpicas en comparación con las mujeres no eclámpicas, 12 *versus* 1% respectivamente. Estos resultados incluyeron el pH de la arteria del cordón umbilical <7.0 ; la puntuación de Apgar de 5 minutos <4 , o la admisión no anticipada de un recién nacido a término en una sala de cuidados intensivos.

Por tanto, si se usan los criterios de Parkland para la hipertensión gestacional no intensa, se puede esperar que aproximadamente 1 de cada 100 pacientes a las que no se les haya administrado profilaxis con sulfato de magnesio tengan una convulsión eclámpica. Es probable que una cuarta parte de estas mujeres

requiera un parto de emergencia por cesárea, con morbilidad y mortalidad materna y perinatal asociadas a la anestesia general. A partir de esto, la pregunta principal con respecto al tratamiento de la hipertensión gestacional no grave sigue siendo: ¿es aceptable evitar el tratamiento innecesario de 99 mujeres por el riesgo de eclampsia en una? La respuesta parece ser afirmativa, tal como lo sugiere el Grupo de Trabajo (2013). En el Parkland Hospital, sólo se administra neuroprofilaxis con magnesio a mujeres con criterios graves.

■ Analgesia y anestesia

Durante los últimos 20 años el uso de analgesia de conducción en mujeres con síndrome de preeclampsia ha demostrado ser ideal. Los problemas iniciales con este método incluían hipotensión y disminución de la perfusión uterina, causada por el bloqueo simpático en mujeres preeclámpticas con hipervolemia ya atenuada. Pero el edema pulmonar se mitigó mediante técnicas que utilizaron la inducción lenta de la analgesia epidural con soluciones diluidas de agentes anestésicos. Esto contrarrestó la necesidad de una infusión rápida de grandes volúmenes de cristaloides o coloides, para corregir la hipotensión materna del bloqueo neural (Hogg, 1999; Wallace, 1995). Estas técnicas se describen en detalle en el capítulo 25 (p. 496). Es importante destacar que el bloqueo epidural evita la anestesia general, donde la estimulación de la intubación traqueal puede causar hipertensión intensa repentina. A su vez, tales picos de presión arterial pueden causar edema pulmonar, edema cerebral o hemorragia intracraneal. Por último, la intubación traqueal puede ser en particular difícil, y por tanto peligrosa en mujeres con edema de las vías respiratorias debido a la preeclampsia (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017b).

Se han realizado al menos tres estudios aleatorios para comparar estos métodos de analgesia y anestesia. Wallace y sus colegas (1995) estudiaron 80 mujeres en el Parkland Hospital con preeclampsia grave que debían someterse a cesárea. No se les había administrado analgesia epidural de parto, y se les asignó al azar para recibir anestesia general, analgesia epidural o analgesia espinal epidural combinada. Sus presiones sanguíneas preoperatorias promedio se aproximaron a 170/110 mm Hg, y todas tenían proteinuria. Los resultados maternos y perinatales en cada grupo fueron similares. La hipotensión materna resultante de la analgesia regional se manejó con la administración juiciosa de líquidos por vía intravenosa. En las mujeres sometidas a anestesia general, la presión arterial materna se manejó para evitar una hipertensión grave. No hubo complicaciones maternas o fetales serias atribuibles a ninguno de los tres métodos anestésicos. Se concluyó que los tres son aceptables para el uso en mujeres con embarazos complicados por preeclampsia grave, si se toman medidas para garantizar un enfoque cuidadoso del método seleccionado.

Otro estudio aleatorizado incluyó a 70 pacientes con preeclampsia grave que recibieron analgesia espinal *versus* anestesia general para el parto por cesárea (Dyer, 2003). Sus resultados maternos y fetales fueron equivalentes. En un tercer estudio, 116 mujeres con preeclampsia grave recibieron analgesia intravenosa de meperidina, ya sea epidural o controlada por el paciente, durante el trabajo de parto (Head, 2002). Más pacientes —9%— del grupo asignado a analgesia epidural requirieron efedrina para la hipotensión. Como era de esperar, el alivio del dolor fue superior en el grupo epidural. Las complicaciones maternas y neonatales fueron similares entre los grupos, y una mujer en cada grupo desarrolló edema pulmonar. Es importante destacar que la analgesia epidural no se considera un *tratamiento* para la preeclampsia (Lucas, 2001; Ray, 2017).

La administración juiciosa de fluidos es esencial en las mujeres con preeclampsia grave que reciben analgesia regional. La infusión energética de cristaloides con bloqueo epidural en las mujeres con preeclampsia grave eleva la presión de la cuña capilar pulmonar (Newsome, 1986). El reemplazo energético de volumen en las mujeres preeclámpticas aumenta el riesgo de edema pulmonar, especialmente en las primeras 72 horas después del parto (Clark, 1985; Cotton, 1986a). Finalmente, la mayoría de los casos de edema faringolaríngeo están relacionados con la terapia de volumen agresivo (Heller, 1983).

■ Pérdida de sangre en el parto

La hemoconcentración o la falta de hipervolemia normal inducida por el embarazo es una característica casi predecible de la eclampsia grave en la preeclampsia (véase figura 40-7) (Zeeman, 2009). *Estas mujeres, que en consecuencia carecen de hipervolemia en el embarazo normal, son mucho menos tolerantes a la pérdida de sangre normal que las mujeres embarazadas normotensas.* Es importante destacar que una caída apreciable en la presión arterial poco después del parto con frecuencia significa una pérdida excesiva de sangre, y no una resolución repentina de vasoespasmo y daño endotelial. Cuando la oliguria sigue al parto, el hematócrito debe evaluarse con frecuencia para ayudar a detectar la pérdida excesiva de sangre. Si se identifica, la hemorragia se debe tratar de forma adecuada mediante cristaloides y transfusión de sangre.

■ Hipertensión posparto grave persistente

Aunque la hipertensión grave posparto por lo general sigue al trabajo de parto y al parto complicado por la hipertensión, 8% de las mujeres desarrolla hipertensión posparto *de novo* (Goel, 2015). En cualquier caso, si surgen dificultades para controlar la hipertensión grave, o si se usa repetidamente hidralazina o labetalol por vía intravenosa, se pueden administrar regímenes orales. Los ejemplos incluyen labetalol u otro β -bloqueador, o nifedipino u otro bloqueador de los canales del calcio (Sharma, 2017). Las mujeres así tratadas son menos propensas a requerir una readmisión (Hirshberg, 2016). La hipertensión persistente o refractaria probablemente se agrava con la movilización de líquido intersticial patológico y la redistribución en el compartimento intravenoso, con la hipertensión crónica subyacente, o usualmente con ambas (Sibai, 2012; Tan, 2002). La administración crónica, pero no esporádica, de algunos fármacos antiinflamatorios no esteroideos —como el ibuprofeno— puede agravar la hipertensión posparto en las personas con preeclampsia (Vigil-De Gracia, 2017; Viteri, 2017). En mujeres con hipertensión crónica e hipertrofia ventricular izquierda, la hipertensión posparto grave puede causar edema pulmonar por insuficiencia cardíaca (Cunningham, 1986, 2012; Sibai, 1987a).

Furosemida

Debido a que la persistencia de la hipertensión intensa se corresponde con el inicio y la duración de la diuresis y la movilización del líquido extracelular, parece lógico que la diuresis aumentada con furosemida pueda servir para acelerar el control de la presión arterial. Un ensayo aleatorizado incluyó 264 mujeres preeclámpticas posparto que, después del inicio de la diuresis espontánea, fueron asignadas a 20 mg de la furosemida oral administrada diariamente, o a no tratamiento (Ascarelli, 2005). Las pacientes con enfermedad leve tenían un control de la presión arterial similar, con independencia de si recibieron tratamiento o placebo. Sin embargo, después de 2 días las mujeres con preeclampsia grave que fueron tratadas, en comparación con las que recibieron placebo,

tuvieron una presión sanguínea sistólica más baja, 142 contra 153 mm Hg. Además, requirieron con menos frecuencia terapia antihipertensiva complementaria durante el resto de la hospitalización, 14 *versus* 26%, respectivamente. En un estudio aleatorizado reciente Veena y colegas (2017) trataron la eclampsia posparto grave con el nifedipino más la furosemida, o el nifedipino solo. Informaron que esta terapia profiláctica redujo significativamente la necesidad de un antihipertensivo adicional, 26 *versus* 8%, respectivamente.

Los autores usan un método simple para estimar el exceso de líquido extracelular/intersticial. El *peso posparto* se compara con el *peso prenatal* más reciente, ya sea desde la última visita clínica o desde el ingreso para el parto. Por lo general, poco después del parto el peso materno se debe reducir en por lo menos 10 a 15 libras, en dependencia del peso de recién nacido y de la placenta, el volumen de líquido amniótico y la pérdida de sangre. Debido a las diversas intervenciones, especialmente las infusiones cristaloides intravenosas administradas con analgesia epidural en el trabajo de parto, o durante el parto vaginal, o por cesárea quirúrgica, las mujeres con preeclampsia grave a menudo tienen un peso posparto inmediato en exceso al de su último peso prenatal. Si este aumento de peso se asocia con la hipertensión posparto grave, la diuresis con furosemida intravenosa suele ser útil para controlar la presión arterial.

■ Intercambio de plasma

En ocasiones las pacientes tienen un síndrome atípico, donde la preeclampsia-eclampsia grave persiste a pesar del parto. Martin y colegas (1995) describieron a 18 de estas mujeres con las que se encontraron durante un periodo de 10 años. Ellos abogan por el intercambio de plasma individual o múltiple para estas mujeres. En algunos casos se intercambiaron 3 litros de plasma tres veces —una exposición de 36 a 45 donantes para cada paciente— antes de que se recibiera una respuesta. Otros han descrito el intercambio de plasma realizado en mujeres después del parto con síndrome de HELLP (Förster, 2002; Obeidat, 2002). Sin embargo, en todos estos casos la distinción entre el síndrome de HELLP y la púrpura trombocitopénica trombótica o el síndrome urémico hemolítico no estaba clara (Tsai, 2016).

Los autores en sus experiencias con más de 50 000 mujeres con hipertensión gestacional entre casi 450 000 embarazadas atendidas en el Parkland Hospital hasta 2017, encontraron muy pocas mujeres con hipertensión posparto persistente, trombocitopenia y disfunción renal, que fueron diagnosticadas con una microangiopatía trombótica (Dashe, 1998). Martin (2008) y George (2013) y colegas revisaron estos últimos síndromes que complican el embarazo, y concluyeron que una prueba de diagnóstico rápido para la actividad de la enzima ADAMTS-13 podría ser útil para diferenciar la mayoría de ellos.

Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

Esta es otra causa de hipertensión persistente, cefaleas intensas, convulsiones y condiciones del sistema nervioso central. Es una forma de angiopatía posparto. El *síndrome de vasoconstricción cerebral reversible* se caracteriza por una constricción segmentaria difusa de las arterias cerebrales, y se puede asociar con accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos. Este síndrome tiene varias causas incitantes que incluyen el embarazo, y en particular la preeclampsia (Ducros, 2012). Es más común en las mujeres, y en algunos casos la vasoconstricción puede ser tan grave como para causar isquemia cerebral e infarto. El manejo apropiado no se conoce en este momento (Edlow, 2013).

CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO

■ Embarazos futuros

La remodelación defectuosa de las arterias espirales en algunas placentas se postula como la causa de al menos un fenotipo de preeclampsia. En específico, la falta de placentación profunda está relacionada con la preeclampsia, el desprendimiento de la placenta, la restricción del crecimiento fetal y el parto prematuro (Wikström, 2011). Con este tipo de “síndrome de solapamiento”, los trastornos hipertensivos pueden servir como marcadores para el posterior parto prematuro y la restricción del crecimiento fetal. Por ejemplo, incluso en embarazos no hipertensos subsiguientes, las mujeres con preeclampsia prematura tienen un mayor riesgo de nacimientos prematuros y recién nacidos con restricción del crecimiento (Bramham, 2011; Connealy, 2014; Palatnik, 2016).

Además, las mujeres que han tenido hipertensión gestacional o preeclampsia corren el riesgo de desarrollar hipertensión en futuros embarazos (Lykke, 2009b). En general, mientras más temprano se diagnostique durante el embarazo índice, mayor es la probabilidad de recurrencia, y el riesgo de recurrencia de la preeclampsia se eleva aún más en las mujeres con síndrome metabólico (Stekking, 2015). Sibai y colegas (1986, 1991) encontraron que las nulíparas diagnosticadas con preeclampsia antes de las 30 semanas tenían un riesgo de recurrencia tan alto como 40% durante un embarazo posterior. En un estudio prospectivo de 500 mujeres con partos previos a la preeclampsia a las 37 semanas, la tasa de recurrencia en una gestación posterior fue de 23% (Bramham, 2011).

Como quizás se esperaba, las mujeres con síndrome de HELLP tienen un riesgo importante de recurrencia en embarazos posteriores. En dos estudios el riesgo varió de 5 a 26%, pero el verdadero riesgo de recurrencia probablemente se encuentra entre estos dos extremos (Habli, 2009; Sibai, 1995). Incluso si el síndrome de HELLP no se repite en los embarazos posteriores, nuevamente aumentan las incidencias de parto prematuro, restricción del crecimiento fetal, desprendimiento de placenta y parto por cesárea (Habli, 2009; Hnat, 2002).

■ Morbilidad y mortalidad a largo plazo

Se ha acumulado evidencia de que el síndrome de preeclampsia es un marcador para una consecuencia cardiovascular a largo plazo, y para la morbilidad y mortalidad asociadas (**cuadro 40-16**). Por tanto, las mujeres identificadas durante el embarazo con hipertensión deben ser evaluadas durante los primeros meses posparto. El grupo de trabajo de la NHBPEP (2000) concluyó que la hipertensión atribuible al embarazo se debe resolver dentro de las 12 semanas posteriores al parto. La hipertensión que persiste más allá de este tiempo se considera crónica (capítulo 50, p. 976). El Magpie Trial Follow-Up Collaborative Group (2007) informó que 20% de las 3 375 mujeres preeclámpicas atendidas a una mediana de 26 meses después del parto tenían hipertensión. Es importante destacar que incluso si la hipertensión no persiste a corto plazo, la evidencia convincente sugiere un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular a largo plazo.

■ Morbilidad cardiovascular

Cualquier hipertensión durante el embarazo es un marcador de riesgo de morbilidad y mortalidad en la vida posterior (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013; Bellamy, 2007). En un estudio de casos y controles de Islandia, Arnadottir y colaboradores (2005) informaron que las prevalencias de *cardiopatía*

CUADRO 40-16 Algunas consecuencias a largo plazo en mujeres con síndrome de preeclampsia**Cardiovascular**

Hipertensión crónica
 Enfermedad isquémica del corazón
 Aterosclerosis
 Calcificación de la arteria coronaria
 Miocardiopatía
 Tromboembolismo

Neurovascular

Accidente cerebrovascular
 Desprendimiento de retina
 Retinopatía diabética

Metabólico

Diabetes tipo 2
 Síndrome metabólico
 Dislipidemia
 Obesidad

Renal

Disfunción glomerular
 Proteinuria

Sistema nervioso central

Lesiones de la materia blanca
 Disfunción cognitiva
 Retinopatía

isquémica —24 vs. 15%— y accidente cerebrovascular —9.5 vs. 6.5%— aumentaron de forma significativa en mujeres con hipertensión gestacional, en comparación con los controles normotensos. En un estudio de población sueco de más de 400 000 mujeres, aquellas con preeclampsia recurrente tenían disfunción sistólica y una mayor incidencia de cardiopatía isquémica (Valensise, 2016). La disfunción diastólica también es más frecuente (Bokslag, 2017). La preeclampsia también es un riesgo de calcificación de la arteria coronaria y miocardiopatía idiopática (Behrens, 2016; White, 2016).

Lykke y asociados (2009a) citaron hallazgos de un registro danés de más de 780 000 nulíparas. Después de un seguimiento medio de casi 15 años, la incidencia de hipertensión crónica fue cinco veces mayor en aquellas que tenían hipertensión gestacional, 3.5 veces mayor después de la preeclampsia leve, y seis veces mayor después de la preeclampsia grave. Después de dos embarazos hipertensos, esta incidencia aumentó seis veces. Además, estas mujeres con hipertensión asociada al embarazo tienen un mayor riesgo de diabetes tipo 2 (Rice, 2016); la preeclampsia es un factor de riesgo para la retinopatía diabética posterior, y el desprendimiento de retina (Auger, 2017; Beharier, 2016).

Como lo destacaron varios investigadores, otros cofactores o comorbilidades están relacionados con la adquisición de estos resultados adversos a largo plazo (Gastrich, 2012; Harskamp, 2007; Hermes, 2012; Spaan, 2012b). Estos incluyen el síndrome metabólico, la diabetes, la obesidad, la dislipidemia y la aterosclerosis (Kajantie, 2017; Orabona, 2016; Stekkinger, 2015).

Las personas que nacen prematuras tienen una mayor masa ventricular más tarde en la vida (Lewandowski, 2013); las muje-

res que tienen preeclampsia y desarrollan hipertensión crónica más tarde en la vida tienen un índice de masa ventricular mayor antes de que se vuelvan hipertensas (Ghossein-Doha, 2013). Finalmente, en al menos algunas de estas mujeres las patologías cardiovasculares hipertensivas parecen haber comenzado cerca del momento de sus propios nacimientos. Un fenómeno similar se asocia con el parto prematuro, y con los trastornos del crecimiento fetal.

■ Secuelas renales

La preeclampsia es también un marcador para una enfermedad renal posterior. Casi 15% de las pacientes previamente preeclápticas tiene disfunción renal (Lopes van Balen, 2017). En un estudio de 40 años de nacimientos noruegos y registros vinculados a la enfermedad renal terminal, aunque el riesgo absoluto de insuficiencia renal fue pequeño, la preeclampsia se asoció con un riesgo cuatro veces mayor (Vikse, 2008). Las mujeres con preeclampsia recurrente tenían un riesgo aún mayor. Estos datos se deben considerar a la luz de los resultados de que entre 15 y 20% de las mujeres con preeclampsia que se someten a una biopsia renal tienen evidencia de enfermedad renal crónica (Chesley, 1978). En otro estudio a largo plazo, Spaan y colegas (2009) compararon a las mujeres antes preeclápticas con una cohorte de mujeres que eran normotensas en el parto. A los 20 años posteriores al parto, las mujeres preeclápticas eran significativamente más propensas a ser hipertensas crónicas (55 vs. 7%) en comparación con las mujeres del control. También tenían mayor resistencia vascular y renovascular periférica, y disminución del flujo sanguíneo renal. Estos datos no permiten llegar a conclusiones en cuanto a causa contra efecto.

■ Secuelas del sistema nervioso central

Hasta hace poco, se creía que las crisis eclápticas no tenían secuelas significativas a largo plazo. Sin embargo, puede que este no sea el caso (Teilen, 2016). Recordar que casi todas las mujeres con eclampsia tienen áreas multifocales de edema perivascular, y aproximadamente una cuarta parte también tiene áreas de infarto cerebral (Zeeman, 2004a).

En varios estudios de seguimiento a largo plazo en mujeres con preeclampsia grave y eclampsia persisten las lesiones de la materia blanca del cerebro que siguieron a las convulsiones eclápticas (Aukes, 2007, 2009, 2012). En específico, cuando se estudió con imágenes médicas de MR a una media de 7 años, 40% de las mujeres anteriormente eclápticas tenía lesiones agregadas más numerosas y más grandes en la materia blanca, en comparación con 17% de las mujeres normotensas del control. Estos investigadores también observaron mas adelante estas lesiones de la materia blanca en mujeres preeclápticas sin convulsiones (Aukes, 2012). Siepmann y colaboradores (2017) documentaron cambios en la sustancia blanca del lóbulo temporal, y reducción del volumen cortical, en mujeres previamente preeclápticas. En estudios diseñados para evaluar la relevancia clínica, las mujeres eclápticas con anterioridad tenían deterioro cognitivo subjetivo (Postma, 2014). Wiegman y asociados (2012) informaron que las mujeres eclápticas en los 10 años anteriore tenían una menor calidad de vida relacionada con la visión en comparación con los sujetos de control. Es probable que esto coincida con el riesgo elevado de retinopatía descrito por Auger y sus colegas (2017). Debido a que no se realizaron estudios de referencia antes de que estas mujeres sufrieran de preeclampsia o eclampsia, los investigadores concluyeron adecuadamente que sigue siendo desconocida la relación causa-efecto de estas lesiones de materia blanca.

REFERENCIAS

- Abalos E, Duley L, Steyn DW, *et al.* Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD002252.
- Abbassi-Ghanavati M, Alexander JM, McIntire DD, *et al.* Neonatal effects of magnesium sulfate given to the mother. *Am J Perinatol* 2012;29(10):795.
- Abd El Aal DE, Shahin AY. Management of eclampsia at Assiut University Hospital, Egypt. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;116(3):232.
- Abdel-Hady ES, Fawzy M, El-Negri M, *et al.* Is expectant management of early-onset severe preeclampsia worthwhile in low-resource settings? *Arch Gynecol Obstet* 2010;282(1):23.
- Abdul-Karim R, Assali NS. Pressor response to angiotonin in pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:246.
- Abenhaim HA, Bujold E, Benjamin A, *et al.* Evaluating the role of bedrest on the prevention of hypertensive disease of pregnancy and growth restriction. *Hypertens Pregnancy* 2008;27(2):197.
- Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, *et al.* Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:221.
- Airolidi J, Weinstein L. Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:117.
- Ajne G, Wolff K, Fyhrquist F, *et al.* Endothelin converting enzyme (ECE) activity in normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:215.
- Alanis MC, Robinson CJ, Hulsey TC, *et al.* Early-onset severe preeclampsia: induction of labor vs elective cesarean delivery and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:262.e1.
- Alexander JM, Bloom SL, McIntire DD, *et al.* Severe preeclampsia and the very low-birthweight infant: is induction of labor harmful? *Obstet Gynecol* 1999;93:485.
- Alexander JM, Cunningham FG: Management. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4th ed. Amsterdam: Academic Press; 2015.
- Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, *et al.* Magnesium sulfate for the prevention of eclampsia in women with mild hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:S89.
- Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, *et al.* Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension. *Obstet Gynecol* 2006;108:826.
- Alexander JM, Sarode R, McIntire DD, *et al.* Use of whole blood in the management of hypovolemia due to obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2009;113(6):1320.
- Ambia AM, Yule CS, Wells E, *et al.* Does fetal bradycardia during eclamptic seizure necessitate emergent cesarean delivery? *Unpublished data*, 2018.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal growth restriction. *Practice Bulletin* núm. 134, May 2013, Reaffirmed 2015.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Antepartum fetal surveillance. *Practice Bulletin* núm. 145, July 2014, Reaffirmed 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Low-dose aspirin and prevention of preeclampsia: updated recommendations. *Practice Advisory* July 11, 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal Fetal Medicine. Magnesium sulfate use in obstetrics. *Committee Opinion* núm. 652, January 2016c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Emergent therapy for acute onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *Committee Opinion* núm. 692, April 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric analgesia and anesthesia. *Practice Bulletin* núm. 177, April 2017b.
- Amorim MM, Santos LC, Faúndes A, *et al.* Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1283.
- Andersgaard AB, Herbst A, Johansen M, *et al.* Eclampsia in Scandinavia: incidence, substandard care, and potentially preventable cases. *Acta Obstet Gynecol* 2006;85:929.
- Anjum S, Goel N, Shrama R, *et al.* Maternal outcomes after 12 hours and 24 hours of magnesium sulfate therapy for eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132(1):68.
- Arango MF, Mejia-Mantilla JH. Magnesium for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD005400.
- Arnadóttir GA, Geirsson RT, Arngrímsson R, *et al.* Cardiovascular death in women who had hypertension in pregnancy: a case-control study. *BJOG* 2005;112:286.
- Ascarello MH, Johnson V, McCreary H, *et al.* Postpartum preeclampsia management with furosemide: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:29.
- Askie LM, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, *et al.* Antiplatelet agents for the prevention of preeclampsia: a meta-analysis of individual data. *Lancet* 2007;369:179.
- Auger N, Fraser WD, Paradis G, *et al.* Preeclampsia and long-term risk of maternal retinal disorders. *Obstet Gynecol* 2017;129(1):42.
- Aukes AM, de Groot JC, Aarnoudse JG, *et al.* Brain lesions several years after eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(5):504.e1.
- Aukes AM, de Groot JC, Wiegman MJ, *et al.* Long-term cerebral imaging after pre-eclampsia. *BJOG* 2012;119(9):1117.
- Aukes AM, Wessel I, Dubois AM, *et al.* Self-reported cognitive functioning in formerly eclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):365.e1.
- Bahado-Singh RO, Akolekar R, Mandal R, *et al.* First-trimester metabolomic detection of late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1):58.e1.
- Bainbridge SA, Sidle EH, Smith GN, *et al.* Direct placental effects of cigarette smoke protect women from pre-eclampsia: the specific roles of carbon monoxide and antioxidant systems in the placenta. *Med Hypotheses* 2005;64:17.
- Baltajian K, Bajracharya S, Salahuddin S, *et al.* Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(1):89.e1.
- Barakat R, Pelaez M, Cordero Y, *et al.* Exercise during pregnancy protects against hypertension and macrosomia: randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:649.e1.
- Barton CR, Barton JR, O'Brien JM, *et al.* Mild gestational hypertension: differences in ethnicity are associated with altered outcomes in women who undergo outpatient treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:896.
- Barton J, Barton L, Istwan N, *et al.* Elective delivery at 340/7 to 366/7 weeks' gestation and its impact on neonatal outcomes in women with stable mild gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(1):44.e1.
- Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, *et al.* Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;353:i1753.
- Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, *et al.* Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(1):239.
- Beharier O, Davidson E, Sergienko R, *et al.* Preeclampsia and future risk for maternal ophthalmic complications. *Am J Perinatol* 2016;33(7):703.
- Behrens I, Basit S, Lykke JA, *et al.* Association between hypertensive disorders of pregnancy and later risk of cardiomyopathy. *JAMA* 2016;315(10):1026.
- Belfort M, Anthony J, Saade G, *et al.* A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 2003;348:304.
- Belfort MA, Anthony J, Buccimazza A, *et al.* Hemodynamic changes associated with intravenous infusion of the calcium antagonist verapamil in the treatment of severe gestational proteinuric hypertension. *Obstet Gynecol* 1990;75:970.
- Belghiti J, Kayem G, Tsatsaris V, *et al.* Benefits and risks of expectant management of severe preeclampsia at less than 26 weeks gestation: the impact of gestational age and severe fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(5):465.e1.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, *et al.* Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:974.
- Benedetti TJ, Kates R, Williams V, *et al.* Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:330.
- Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, *et al.* Preventability of pregnancy-related deaths. *Obstet Gynecol* 2005;106:1228.
- Berks D, Steegers EA, Molas M, *et al.* Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2009;114(6):1307.
- Bloom SL, Leveno KJ. Corticosteroid use in special circumstances: preterm ruptured membranes, hypertension, fetal growth restriction, multiple fetuses. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46:150.
- Bokslag A, Franssen C, Teunissen PW, *et al.* Higher prevalence of diastolic dysfunction in women who have had a decade ago early onset preeclampsia. Abstract núm. 66, *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S47.
- Bolte AC, van Eyck J, Gaffar SF, *et al.* Ketanserin for the treatment of pre-eclampsia. *J Perinat Med* 2001;29:14.
- Bombrys AE, Barton JR, Habli M, Sibai BM, *et al.* Expectant management of severe preeclampsia at 27(0/7) to 33(6/7) weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Perinatol* 2009;26:441.
- Bombrys AE, Barton JR, Nowacki EA, *et al.* Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:247.e1.

- Bramham K, Briley AL, Seed P, *et al.* Adverse maternal and perinatal outcomes in women with previous preeclampsia: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6):512.e1.
- Brewer J, Owens MY, Wallace K, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(6):468.e1.
- Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, *et al.* Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2015;385(9986):2492.
- Brookfield KF, Su F, Elkomy MH, *et al.* Pharmacokinetics and placental transfer of magnesium sulfate in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:737.e1.
- Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, *et al.* The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(3):193.
- Brown CE, Purdy P, Cunningham FG, *et al.* Head computed tomographic scans in women with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(4):915.
- Brown MA, Zammit VC, Lowe SA, *et al.* Capillary permeability and extracellular fluid volumes in pregnancy-induced hypertension. *Clin Sci* 1989;77:599.
- Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, *et al.* Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(3):356.e1.
- Budden A, Wilkinson L, Buksh MJ, *et al.* Pregnancy outcomes in women presenting with pre-eclampsia at less than 25 weeks gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46(5):407.
- Bush KD, O'Brien JM, Barton JR, *et al.* The utility of umbilical artery Doppler investigation in women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1087.
- Buurma AJ, Turner RJ, Driessen JH, *et al.* Genetic variants in pre-eclampsia: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19(3):289.
- Cahill A, Odibo A, Roehl K, *et al.* Impact of intrapartum antihypertensives on electronic fetal heart rate (EFM) patterns in labor. Abstract núm. 615, *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1 Suppl):S262.
- Caritis S, Sibai B, Hauth J, *et al.* Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;338(11):70.
- Carty DM, Siwy J, Brennand JE, *et al.* Urinary proteomics for prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2011;57(3):561.
- Chaiworapongsa T, Robero R, Korzeniewski SJ, *et al.* Maternal plasma concentrations of angiogenic/antiangiogenic factors in the third trimester of pregnancy to identify the patient at risk for stillbirth at or near term and severe late preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(4):287.e1.
- Chambers KA, Cain TW. Postpartum blindness: two cases. *Ann Emerg Med* 2004;43:243.
- Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, *et al.* Late postpartum eclampsia: a preventable disease? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1174.
- Chase VL, McBride CA, Badger, *et al.* Association of pre-pregnancy and longitudinal change in angiotensin-II with preterm preeclampsia. Abstract Nro. 934, *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S530.
- Chavarria ME, Lara-González L, González-Gleason A, *et al.* Prostacyclin/thromboxane early changes in pregnancies that are complicated by pre eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:986.
- Chen BA, Parviainen K, Jeyabalan A, *et al.* Correlation of catheterized and clean catch urine protein/creatinine ratios in preeclampsia evaluation. *Obstet Gynecol* 2008;112:606.
- Chesley LC: Diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1985;65:423.
- Chesley LC (ed.). *Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Appleton-Century Crofts: New York; 1978.
- Chesley LC, Williams LO. Renal glomerular and tubular function in relation to the hyperuricemia of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1945;50:367.
- Chowdhury JR, Chaudhuri S, Bhattacharyya N, *et al.* Comparison of intra muscular magnesium sulfate with low dose intravenous magnesium sulfate regimen for treatment of eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:119.
- Christiansen M, Hedley PL, Placing S, *et al.* Maternal serum resistin is reduced in first trimester preeclampsia pregnancies and is a marker of clinical severity. *Hypertens Pregnancy* 2015;34(4):422.
- Churchill D, Beever GD, Meher S, *et al.* Diuretics for preventing preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD004451.
- Cipolla MJ. Brief review: cerebrovascular function during pregnancy and eclampsia. *Hypertension* 2007;50:14.
- Cipolla MJ, Smith J, Kohlmeyer MM, *et al.* SKCa and IKCa channels, myogenic tone, and vasodilator responses in middle cerebral arteries and parenchymal arterioles: effect of ischemia and reperfusion. *Stroke* 2009;40(4):1451.
- Cipolla MJ, Zeeman GG, Cunningham FG, *et al.* Cerebrovascular (patho) physiology in preeclampsia/eclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4a. ed. Amsterdam: Academic Press; 2015.
- Clark SL, Dildy GA III. Pulmonary artery catheterization. In Belfort M, Sade GR, Foley MR, *et al.* (eds.). *Critical Care Obstetrics*. 5a. ed. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2010.
- Clark SL, Cotton DB, Wesley L, *et al.* Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1439.
- Clark SL, Divon MY, Phelan JP, *et al.* Preeclampsia/eclampsia: hemodynamic and neurologic correlations. *Obstet Gynecol* 1985;66:337.
- Cleary KL, Roney K, Costantine M, *et al.* Challenges of studying drugs in pregnancy for off-label indications: pravastatin for preeclampsia prevention. *Semin Perinatol* 2014;38:523.
- Cnossen JS, de Ruyter-Hanharjari H, van der Post JA, *et al.* Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(5):519.
- Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony J, *et al.* A randomized controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *BJOG* 1998;105(3):300.
- Conde-Agudelo A, Romero R, Roberts JM, *et al.* Tests to predict preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4a. ed. Amsterdam: Academic Press; 2015.
- Connealy B, Carreno C, Kase B, *et al.* A history of prior preeclampsia as a risk factor for preterm birth. *Am J Perinatol* 2014;31(6):483.
- Conrad KP, Stillman I, Lindheimer MD, *et al.* The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4a. ed. Amsterdam: Academic Press; 2015.
- Cornelis T, Odutayo A, Keunen J, *et al.* The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011;31(1):4.
- Cornette J, Buijs EA, Duvekot JJ, *et al.* Hemodynamic effects of intravenous nicardipine in severely preeclamptic women with a hypertensive crisis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47(1):89.
- Costantine MM, Cleary K, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units Network. Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. *Obstet Gynecol* 2013;121(2 Pt 1):349.
- Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, *et al.* Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:720.e1.
- Cotton DB, Jones MM, Longmire S, *et al.* Role of intravenous nitroglycerine in the treatment of severe pregnancy-induced hypertension complicated by pulmonary edema. *Am J Obstet Gynecol* 1986a;154:91.
- Cotton DB, Longmire S, Jones MM, *et al.* Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: effects of intravenous nitroglycerin coupled with blood volume expansion. *Am J Obstet Gynecol* 1986b;154:1053.
- Creanga AA, Syverson C, Seed K, *et al.* Pregnancy-related mortality in the United States, 2006–2010. *Obstet Gynecol* 2017;130(2):366.
- Crowther CA, Bouwmeester AM, Ashurst HM, *et al.* Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by non-proteinuric hypertension? *BJOG* 1992;99:13.
- Cunningham FG. *Liver disease complicating pregnancy*. *Williams Obstetrics*. 19^a ed. (Suppl 1). Norwalk: Appleton & Lange; 1993.
- Cunningham FG. Peripartum cardiomyopathy: we've come a long way, but. *Obstet Gynecol* 2012;120(5):992.
- Cunningham FG. Severe preeclampsia and eclampsia: systolic hypertension is also important. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):237.
- Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C, *et al.* Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1291.
- Cunningham FG, Lowe T, Guss S, *et al.* Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:358.
- Cunningham FG, Nelson DB. Disseminated intravascular coagulation syndromes in obstetrics. *Obstet Gynecol* 2015;126(5):999.
- Cunningham FG, Nelson DB. Magnesium sulphate: too much of a good thing? *BJOG* 2016;123:356.
- Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GD, *et al.* Peripartum heart failure: idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events? *Obstet Gynecol* 1986;67:157.
- Cunningham FG, Twickler D. Cerebral edema complicating eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:94.
- D'Anna R, Baviera G, Corrado F, *et al.* Plasma homocysteine in early and late pregnancy complicated with preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:155.

- Dar P, Gebb J, Reimers L, *et al.* First-trimester 3-dimensional power Doppler of the uteroplacental circulation space: a potential screening method for pre eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(3):238.e1.
- Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG, *et al.* The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;91:662.
- Davidge S, de Groot C, Taylor RN, *et al.* Endothelial cell dysfunction and oxidative stress. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4a. ed. Amsterdam: Academic Press; 2015.
- de Almeida Pimenta EJ, Silva de Paula CF, Duarte Bonini Campos JA, *et al.* Tree-dimensional sonographic assessment of placental volume and vascularization in pregnancies complicated by hypertensive disorders. *J Ultrasound Med* 2014;33(3):483.
- Demers S, Bujold E, Arenas E, *et al.* Prediction of recurrent preeclampsia using first-trimester uterine artery Doppler. *Am J Perinatol* 2014;31(2):99.
- Dennis AT, Castro J, Carr C, *et al.* Haemodynamics in women with untreated pre-eclampsia. *Anaesthesia* 2012a;67(10):1105.
- Dennis AT, Solnordal CB. Acute pulmonary oedema in pregnant women. *Anaesthesia* 2012b;67(6):646.
- De Paco C, Kametas N, Rencoret G, *et al.* Maternal cardiac output between 11 and 13 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2008;111:292.
- De Snoo K. The prevention of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1937;34:911.
- de Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, *et al.* Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Tromb Hae most* 2012;10(1):64.
- De Wolf F, De Wolf-Peeters C, Brosens I, *et al.* The human placental bed: electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:58.
- DiFederico E, Genbacev O, Fisher SJ, *et al.* Preeclampsia is associated with wide spread apoptosis of placental cytotrophoblasts within the uterine wall. *Am J Pathol* 1999;155:293.
- Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, *et al.* Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:253.
- Drassinower D, Friedman AM, Levin H, *et al.* Does magnesium exposure affect neonatal resuscitation? *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:424.e1.
- Duckworth S, Griffin M, Seed PT, *et al.* Diagnostic biomarkers in women with suspected preeclampsia in a prospective multicenter study. *Obstet Gynecol* 2016;128(2):245.
- Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012;11(10):906.
- Duffy CR, Odibo AO, Roehl KA, *et al.* Effect of magnesium sulfate on fetal heart rate patterns in the second stage of labor. *Obstet Gynecol* 2012;119(6):1129.
- Dürr JA, Lindheimer MD. Control of volume and body tonicity. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 2a. ed. Stamford: Appleton & Lange; 1999.
- Dyer RA, Els I, Farbas J, *et al.* Prospective, randomized trial comparing general with spinal anesthesia for cesarean delivery in preeclamptic patients with a nonreassuring fetal heart trace. *Anesthesiology* 2003;99:561.
- Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, *et al.* Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1990;76:1061.
- Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the collaborative eclampsia trial. *Lancet* 1995;345:1455.
- Edlow JA, Caplan LR, O'Brien K, *et al.* Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and post-partum women. *Lancet Neurol* 2013;12(2):175.
- Ehrenberg HM, Mercer BM. Abbreviated postpartum magnesium sulphate therapy for women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108(4):833.
- Eichelberger KY, Baker AM, Woodham PC, *et al.* Second-trimester maternal serum paraxanthine, CYP1A2 activity, and the risk of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2015;126(4):725.
- Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu Rev Immunol* 2013;31:387.
- Evans CS, Gooch L, Flotta D, *et al.* Cardiovascular system during the postpartum state in women with a history of preeclampsia. *Hypertension* 2011;58:57.
- Everett TR, Mahendru AA, McEniery CM, *et al.* Raised uterine artery impedance is associated with increased maternal arterial stiffness in the late second trimester. *Placenta* 2012;33(7):572.
- Faas MM, Schuiling GA, Linton EA, *et al.* Activation of peripheral leukocytes in rat pregnancy and experimental preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:351.
- Facco FL, Parker CB, Reddy UM, *et al.* Association between sleep-disordered breathing and hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2017;129(1):31.
- Finnerty FA, Buchholz JH, Tuckman J, *et al.* Evaluation of chlorothiazide (Diuril) in the toxemias of pregnancy. *JAMA* 1958;166:141.
- Fisher S, Roberts JM. The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4a. ed. Amsterdam: Academic Press; 2015.
- Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, *et al.* Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:806.
- Flowers CE, Grizzle JE, Easterling WE, *et al.* Chlorothiazide as a prophylaxis against toxemia of pregnancy. A double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1962;84:919.
- Fonseca JE, Méndez F, Cataño C, *et al.* Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1591.
- Förster JG, Peltonen S, Kaaja R, *et al.* Plasma exchange in severe postpartum HELLP syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:955.
- Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol* 2015;14(9):914.
- Gallo DM, Wright D, Casanova C, *et al.* Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19–24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:619.e1.
- Gant NF, Chand S, Worley RJ, *et al.* A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:1.
- Canzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, *et al.* A randomized trial of plasma volume expansion in hypertensive disorders of pregnancy: influence on the pulsatile indices of the fetal umbilical artery and middle cerebral artery. *Am J Obstet Gynecol* 2005a;192:233.
- Canzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, *et al.* Plasma volume and blood pressure regulation in hypertensive pregnancy. *J Hypertens* 2004;22:1235.
- Canzevoort W, Rep A, PERTA investigators, *et al.* A randomized controlled trial comparing two temporizing management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. *BJOG* 2005b;112:1337.
- Gastrich MD, Gandhi SK, Pantazopoulos J, *et al.* Cardiovascular outcomes after preeclampsia or eclampsia complicated by myocardial infarction or stroke. *Obstet Gynecol* 2012;120(4):823.
- Gaugler-Senden IP, Huijssoon AG, Visser W, *et al.* Maternal and perinatal outcome of preeclampsia with an onset before 24 weeks' gestation. Audit in a tertiary referral center. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:216.
- George JN, Charania RS. Evaluation of patients with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Semin Tromb Hemost* 2013;39(2):153.
- Gervasi MT, Chaiworapongsa T, Pacora P, *et al.* Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:792.
- Ghidini A, Locatelli A. Monitoring of fetal well-being: role of uterine artery Doppler. *Semin Perinatol* 2008;32:258.
- Ghossein-Doha C, Peeters L, van Jeijster S, *et al.* Hypertension after pre-eclampsia is preceded by changes in cardiac structures and function. *Hypertension* 2013;62(2):382.
- Gillis EE, Mooney JN, Garrett MR, *et al.* Sildenafil treatment ameliorates the maternal syndrome of preeclampsia and rescues fetal growth in the Dahl salt-sensitive rat. *Hypertension* 2016;67(3):647.
- Gilstrap LC, Cunningham FG, Whalley PJ, *et al.* Management of pregnancy induced hypertension in the nulliparous patient remote from term. *Semin Perinatol* 1978;2:73.
- Goel A, Maski MR, Bajracharya S, *et al.* Epidemiology and mechanisms of de novo and persistent hypertension in the postpartum period. *Circulation* 2015;132(18):1726.
- Gortzak-Uzan L, Mezad D, Smolin A, *et al.* Increasing amniotic fluid magnesium concentrations with stable maternal serum levels. A prospective clinical trial. *J Reprod Med* 2005;50:817.
- Graham NM, Gimovsky AC, Roman A, *et al.* Blood loss at cesarean delivery in women on magnesium sulfate for preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(11):1817.
- Groom K, McCowan L, MacKay L, *et al.* Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(3):296.e1.
- Groom KM, North RA, Stone PR, *et al.* Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2009;113(2):332.

- Guirguis GF, Aziz MM, Boccia Liang C, *et al.* Is preeclampsia an independent predictor of diastolic dysfunction: a retrospective cohort study. *Pregnancy Hypertens* 2015;5(4):359.
- Habli M, Eftekhari N, Wiebracht E, *et al.* Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(4):385.e1.
- Haddad B, Barton JR, Livingston JC, *et al.* Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:444.
- Haddad B, Kayem G, Deis S, *et al.* Are perinatal and maternal outcomes different during expectant management of severe preeclampsia in the presence of intrauterine growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:237.e1.
- Haddad B, Winer N, Chitrit Y, *et al.* Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 2016;128(5):1053.
- Haggerty CL, Seifert ME, Tang G, *et al.* Second trimester anti-angiogenic proteins and preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2012;2(2):158.
- Hallak M, Berry SM, Madincea F, *et al.* Fetal serum and amniotic fluid magnesium concentrations with maternal treatment. *Obstet Gynecol* 1993;81:185.
- Hallak M, Martinez-Payer J, Kruger ML, *et al.* The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate parameters: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1122.
- Hander H, Diode R. Images in clinical medicine. Hypertensive retinopathy associated with preeclampsia. *N Engl J Med* 2014;370(8):752.
- Hankins GD, Wendell GA, Jar, Cunningham FG, *et al.* Longitudinal evaluation of hemodynamic changes in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:506.
- Harmon QE, Huang L, Mach DM, *et al.* Risk of fetal death with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2015;125(3):628.
- Harskamp RE, Zeeman GG, *et al.* Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 2007;334(4):291.
- Hauser RA, Lacey DM, Knight MR, *et al.* Hypertensive encephalopathy. *Arch Neurol* 1988;45:1078.
- Hauth JC, Cunningham FG, Whalley PJ, *et al.* Management of pregnancy-induced hypertension in the nullipara. *Obstet Gynecol* 1976;48:253.
- Head BB, Owen J, Vincent RD Jr, *et al.* A randomized trial of intrapartum analgesia in women with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2002;99:452.
- Hecht JL, Ordi J, Carrilho C, *et al.* The pathology of eclampsia: an autopsy series. *Hypertens Pregnancy* 2017;36:259.
- Heilmann L, Rath W, Follow K, *et al.* Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. *Clin Appl Tromb Hemost* 2007;13:285.
- Heller PJ, Scheider EP, Marx GF, *et al.* Pharyngo-laryngeal edema as a presenting symptom in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1983;62:523.
- Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, *et al.* Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;160:695.
- Hermes W, Ket JC, van Pampus MG, *et al.* Biochemical cardiovascular risk factors after hypertensive pregnancy disorders: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2012;67(12):793.
- Herraiz I, Escribano D, Gómez-Arriaga PI, *et al.* Predictive value of sequential models of uterine artery Doppler in pregnancies at high risk for preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40(1):68.
- Hertig AT. Vascular pathology in the hypertensive albuminuric toxemias of pregnancy. *Clinics* 1945;4:602.
- Hibbard JU, Shroff SG, Cunningham FG, *et al.* Cardiovascular alterations in normal and preeclamptic pregnancy. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4a. ed. Amsterdam: Academic Press; 2015.
- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, *et al.* A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334(8):494.
- Hirshberg A, Levine LD, Srinivas SK, *et al.* Clinical factors associated with readmission for postpartum hypertension in women with pregnancy-related hypertension: a nested case control study. *J Perinatol* 2016;36(5):405.
- Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, *et al.* Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:422.
- Hogg B, Hauth JC, Caritis SN, *et al.* Safety of labor epidural anesthesia for women with severe hypertensive disease. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1096.
- Horsager R, Adams M, Richey S, *et al.* Outpatient management of mild pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:383.
- Hunter SK, Martin M, Benda JA, *et al.* Liver transplant after massive spontaneous hepatic rupture in pregnancy complicated by preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995;85:819.
- Hupuczi P, Nagy B, Sziller I, *et al.* Characteristic laboratory changes in pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:389.
- Jaatinen N, Ekholm E. Eclampsia in Finland: 2006 to 2010. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95(7):787.
- Jana N, Dasgupta S, Das DK, *et al.* Experience of a low-dose magnesium sulfate regimen for the management of eclampsia over a decade. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;122(1):13.
- Janzarik WG, Ehlers E, Ehmann R, *et al.* Dynamic cerebral autoregulation in pregnancy and the risk of preeclampsia. *Hypertension* 2014;63:161.
- Jaskolka D, Retnakaran R, Zinman B, *et al.* Fetal sex and maternal risk of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2017;124(4):553.
- Jayabala M, Sood S, Alahakoon I, *et al.* Microalbuminuria is a predictor of adverse pregnancy outcomes including preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2015;5(4):303.
- Johnson LH, Mapp DC, Rouse DJ, *et al.* Association of cord blood magnesium concentration and neonatal resuscitation. *J Pediatr* 2012;160(4):573.
- Kajantie E, Osmond C, Eriksson JG, *et al.* Gestational hypertension is associated with increased risk of type 2 diabetes in adult offspring: the Helsinki Birth Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(3):281.e1.
- Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia from diagnosis to therapy. *Hypertension* 2016a;67:1072.
- Karumanchi SA, Granger JP. Preeclampsia and pregnancy-related hypertensive disorders. *Hypertension* 2016b;67:238.
- Karumanchi SA, Stillman IE, Lindheimer MD, *et al.* Angiogenesis and preeclampsia. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy*. 3a. ed. New York: Elsevier; 2009.
- Kasawara KT, do Nascimento SL, Costa ML, *et al.* Exercise and physical activity in the prevention of pre-eclampsia: systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(10):1147.
- Kashanian M, Koohpayehzadeh J, Sheikhsansari N, *et al.* A comparison between the two methods of magnesium sulfate administration for duration of 12 versus 24 h after delivery in patients with severe preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(14):2282.
- Katz L, de Amorim MM, Figueroa JN, *et al.* Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:283.e1.
- Keiser S, Owens M, Parrish M, *et al.* HELLP syndrome with and without eclampsia. *Am J Perinatol* 2011;28(3):187.
- Kenny L, McCrae K, Cunningham FG, *et al.* Platelets, coagulation, and the liver. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4a. ed. Amsterdam: Academic Press; 2015.
- Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, *et al.* Maternal hemodynamics at 11-13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40(1):28.
- Khan KS, Wojdyla D, Say L, *et al.* WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066.
- Khodzhaeva ZS, Kogan YA, Shmakov RG, *et al.* Clinical and pathogenetic features of early- and late-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(18):2980.
- Kim MY, Buyon JP, Guerra MM, *et al.* Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: results of the PROMISSE study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:108.e1.
- Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, *et al.* Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012;119(7):778.
- Knight M, UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). Eclampsia in the United Kingdom 2005. *BJOG* 2007;114:1072.
- Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, *et al.* Low sodium diet and pregnancy induced hypertension: a multicentre randomized controlled trial. *BJOG* 1998;105:430.
- Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, *et al.* Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomized controlled trial. *Lancet* 2009;374(9694):979.
- Kozic JR, Benton SJ, Hutcheon JA, *et al.* Abnormal liver function tests as predictors of adverse maternal outcomes in women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(10):995.
- Kraus D, Feng L, Heine RP, *et al.* Cigarette smoke-induced placental adrenomedullin expression and trophoblast cell invasion. *Reprod Sci* 2014;21(1):63.
- Kyle PM, Fielder JN, Pullar B, *et al.* Comparison of methods to identify significant proteinuria in pregnancy in the outpatient setting. *BJOG* 2008;115:523.
- Labarrere CA, DiCarlo HL, Bammerlin E, *et al.* Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and

- acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:287.e1.
- Lai J, Poon LC, Bakalis S, *et al*. Systolic, diastolic and mean arterial pressure at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Fetal Diagn Ter* 2013; 33(3):173.
- Lam DS, Chan W. Images in clinical medicine. Choroidal ischemia in pre eclampsia. *N Engl J Med* 2001;344(10):739.
- Lam GK, Hopoate-Sitake M, Adair CD, *et al*. Digoxin antibody fragment, antigen binding (Fab), treatment of preeclampsia in women with endogenous digitalis-like factor: a secondary analysis of the DEEP trial. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(2):119.e1.
- Langenveld J, Ravelli ACJ, van Kaam AH, *et al*. Neonatal outcome of pregnancies complicated by hypertensive disorders between 34 and 37 weeks of gestation: a 7 year retrospective analysis of national registry. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(6):540.e1.
- Lara-Torre E, Lee MS, Wolf MA, *et al*. Bilateral retinal occlusion progressing to long-lasting blindness in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2002;100: 940.
- Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, *et al*. Coagulation profile in severe pre eclampsia. *Obstet Gynecol* 1992;79:14.
- Lee SM, Romero R, Lee YJ, *et al*. Systemic inflammatory stimulation by microparticles derived from hypoxic trophoblast as a model for inflammatory response in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(4):337.e1.
- Leefflang MM, Cnossen JS, van der Post JA, *et al*. Accuracy of fibronectin tests for the prediction of pre-eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;133(1):12.
- Leveno KJ, Alexander JM, McIntire DD, *et al*. Does magnesium sulfate given for prevention of eclampsia affect the outcome of labor? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:707.
- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, *et al*. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;337:69.
- Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, *et al*. Preterm heart in adult life. Cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation* 2013;127(2):197.
- Lewis AR, Afroz SH, Wesley KB, *et al*. Pravastatin protects cytotrophoblasts from a hyperglycemia-induced preeclampsia phenotype. Abstract núm. 879, *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S502.
- Li H, Gudnason H, Olofsson P, *et al*. Increased uterine artery vascular impedance is related to adverse outcome of pregnancy but is present in only one-third of late third-trimester pre-eclampsia women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:459.
- Lindheimer MD, Conrad K, Karumanchi SA, *et al*. Renal physiology and disease in pregnancy. In Alpern RJ, Hebert SC (eds.). *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. 4a. ed. New York: Elsevier; 2008a.
- Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG, *et al*. Hypertension in pregnancy [Invited Am Soc Hypertension position paper]. *J Am Soc Hypertens* 2008b;2:484.
- Loisel DA, Billstrand C, Murray K, *et al*. The maternal HLA-G 1597 DC null mutation is associated with increased risk of pre-eclampsia and reduced HLA-G expression during pregnancy in African-American women. *Mol Hum Reprod* 2013;19(3):144.
- Lopes van Balen VA, Spaan JJ, Cornelis T, *et al*. Prevalence of chronic kidney disease after preeclampsia. *J Nephrol* 2017;30(3):403.
- López-Llera M. Complicated eclampsia: fifteen years' experience in a referral medical center. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:28.
- Loureiro R, Leite CC, Kahhale S, *et al*. Diffusion imaging may predict reversible brain lesions in eclampsia and severe preeclampsia: initial experience. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1350.
- Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, *et al*. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015;523:337.
- Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG, *et al*. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995;333:201.
- Lucas MJ, Sharma S, McIntire DD, *et al*. A randomized trial of the effects of epidural analgesia on pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:970.
- Ludmir J, Vigil-De Gracia P, Mag-Pip (Magnesium postpartum in preeclampsia) study group, *et al*. Is magnesium sulfate use of benefit postpartum? A randomized controlled trial. Abstract Núm. 4, *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S3.
- Luft FC, Gallery ED, Lindheimer MD, *et al*. Normal and abnormal volume homeostasis. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy*. 3a. ed. New York: Elsevier; 2009.
- Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, *et al*. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009a;53:944.
- Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Roos J, *et al*. Recurring complications in second pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009b;113:1217.
- Lynch TA, Dexter SC. Alcoholic pancreatitis masquerading as preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2015;126(6):1276.
- Ma K, Jin H, Hu R, *et al*. A proteomic analysis of placental trophoblastic cells in preeclampsia-eclampsia. *Cell Biochem Biophys* 2014;69(2):247.
- Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai BM, *et al*. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987;70:328.
- Macdonald-Wallis C, Lawlor DA, Fraser A, *et al*. Blood pressure change in normotensive, gestational hypertensive, preeclamptic, and essential hypertensive pregnancies. *Hypertension* 2012;59(6):1241.
- Macdonald-Wallis C, Silberwood RJ, de Stavola BL, *et al*. Antenatal blood pressure for prediction of preeclampsia, preterm birth, and small for gestational age babies: development and validation in two general population cohorts. *BMJ* 2015;351:h5948.
- Mackay VA, Huda SS, Stewart FM, *et al*. Preeclampsia is associated with compromised maternal synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids, leading to offspring deficiency. *Hypertension* 2012;60(4):1078.
- Mackenzie RM, Sandrim VC, Carty DM, *et al*. Endothelial FOS expression and preeclampsia. *BJOG* 2012;119(13):1564.
- Madazli R, Budak E, Calay Z, *et al*. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre eclampsia. *BJOG* 2000;107:514.
- Magée LA, von Dadelszen P, Rey E, *et al*. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372(5):407.
- Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877.
- Magpie Trial Follow-Up Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomized trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *BJOG* 2007;114:300.
- Majander KK, Villa PM, Kivinen K, *et al*. A follow-up linkage study of Finnish pre-eclampsia families identifies a new fetal susceptibility locus on chromosome 18. *Eur J Hum Genet* 2013;21(9):1024.
- Makrides M, Duley L, Olsen SF, *et al*. Marine oil, and other prostaglandin precursor supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3: CD003402.
- Manten GT, van der Hoek YY, Marko Sikkema J, *et al*. The role of lipoprotein (a) in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Med Hypotheses* 2005;64:162.
- Martin JN Jr. Severe systolic hypertension and the search for safer motherhood. *Semin Perinatol* 2016;40(2):119.
- Martin JN Jr, Bailey AP, Rehberg JF, *et al*. Trombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(2):98.
- Martin JN Jr, Brewer JM, Wallace K, *et al*. HELLP syndrome and composite major maternal morbidity: importance of Mississippi classification System. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(12):1201.
- Martin JN Jr, Files JC, Blake PG, *et al*. Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1107.
- Martin JN Jr, Owens MY, Keiser SD, *et al*. Standardized Mississippi protocol treatment of 190 patients with HELLP syndrome: slowing disease progression and preventing new major maternal morbidity. *Hypertens Pregnancy* 2012;31(1):79.
- Martin JN Jr, Tigpen BD, Moore RC, *et al*. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):246.
- Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, *et al*. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestation hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(3):328.
- Matijevic R, Johnston T. In vivo assessment of failed trophoblastic invasion of the spiral arteries in pre-eclampsia. *BJOG* 1999;106:78.
- Mattar F, Sibai BM. Eclampsia: VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:307.
- Mayama M, Uno K, Tano S, *et al*. Incidence of posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic and patients with preeclampsia with neurologic symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(2):239.e1.
- Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA, *et al*. Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annu Rev Med* 2008;59:61.
- Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, *et al*. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111(5):649.
- McCubbin JH, Sibai BM, Abdella TN, *et al*. Cardiopulmonary arrest due to acute maternal hypermagnesemia. *Lancet* 1981;1:1058.
- McKinney D, Boyd H, Langager A, *et al*. The impact of fetal growth restriction on latency in the setting of expectant management of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(3):395.e1.

- McMahon K, Karumanchi SA, Stillman IE, *et al.* Does soluble fms-like tyrosine kinase-1 regulate placental invasion? Insight from the invasive placenta. *Am J Obstet Gynecol* 2014;10:66.e1.
- Meher S, Duley L. Rest during pregnancy for preventing pre-eclampsia and its complications in women with normal blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD005939.
- Meher S, Duley L, Hunter K, *et al.* Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(2):121.
- Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R, *et al.* Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. *BJOG* 2013;120(4):496.
- Melchiorre K, Sutherland G, Watt-Coote I, *et al.* Severe myocardial impairment and chamber dysfunction in preterm preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2012;31(4):454.
- Meldrum BS. Implications for neuroprotective treatments. *Prog Brain Res* 2002; 135:487.
- Melrose EB. Maternal deaths at King Edward VIII Hospital, Durban. A review of 258 consecutive cases. *S Afr Med J* 1984;65:161.
- Mignini LE, Latthe PM, Villar J, *et al.* Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine. *Obstet Gynecol* 2005;105:411.
- Milne F, Redman C, Walker J, *et al.* Assessing the onset of pre-eclampsia I the hospital day unit: summary of the pre-eclampsia guideline (PRECOG II). *BMJ* 2009;339:b3129.
- Mone F, Mulcahy C, McParland M, *et al.* Should we recommend universal aspirin for all pregnant women? *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(2):141.e1.
- Morgan JL, Nelson DB, Roberts SW, *et al.* Association of baseline proteinuria and adverse outcomes in pregnant women with treat chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 2016;128(2):270.
- Morisaki H, Yamamoto S, Morita Y, *et al.* Hypermagnesemia-induced cardiopulmonary arrest before induction of anesthesia for emergency cesarean section. *J Clin Anesth* 2000;12(3):224.
- Morris E, McBride CA, Badger GJ, *et al.* Prepregnancy fitness and risk of hypertensive disorders of pregnancy. Abstract núm. 853, *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:S488.
- Morris RK, Riley RD, Doug M, *et al.* Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4342.
- Moseman CP, Shelton S: Permanent blindness as a complication of pregnancy induced hypertension. *Obstet Gynecol* 2002;100:943.
- Mosimann B, Wagner M, Poon LC, *et al.* Maternal serum cytokines at 30–33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Prenat Diagn* 2013;33(9):823.
- Mostello D, Catlin TK, Roman L, *et al.* Preeclampsia in the parous woman: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:425.
- Myatt L, Brewer AS, Langdon G, *et al.* Attenuation of the vasoconstrictor effects of thromboxane and endothelin by nitric oxide in the human fetal-placental circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:224.
- Myatt L, Clifton R, Roberts J, *et al.* Can changes in angiogenic biomarkers between the first and second trimesters of pregnancy predict development of pre-eclampsia in a low-risk nulliparous patient population? *BJOG* 2013;120(10):1183.
- Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, *et al.* First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol* 2012a;119(6).
- Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, *et al.* The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol* 2012b;120(4):815.
- Myers JE, Hart S, Armstrong S, *et al.* Evidence for multiple circulating factor in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(3):266.e1.
- Myers JE, Tuytten R, Tomas G, *et al.* Integrated proteomics pipeline yields novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Hypertension* 2013;61(6):1281.
- Napolitano R, Tilaganathan B. Mean, lowest, and highest pulsatility index of the uterine artery and adverse pregnancy outcome in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(6):e8.
- National High Blood Pressure Education Program: Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:51.
- Ndaboina EM, Kihunrwa A, Rumanyika R, *et al.* Maternal and perinatal outcomes among eclamptic patients admitted to Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania. *Afr J Reprod Health* 2012;16(1):35.
- Nelson DB, Bailey A, Khan A, *et al.* Liver injury in HELLP syndrome measured by diffusion-weighted MRI. Abstract núm. 965, *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:S545.
- Nelson DB, Duraiswamy S, McIntire DD, *et al.* Does preeclampsia involve the pancreas? A report of original research. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014a;28(7):836.
- Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG, *et al.* Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected duration of recovery. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(5):456.e1.
- Nelson DB, Ziadie MS, McIntire DD, *et al.* Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease. *Am J Obstet Gynecol* 2014b;210:66.e1.
- Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95:263.
- Newsome LR, Bramwell RS, Curling PE, *et al.* Severe preeclampsia: hemodynamic effects of lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1986;65:31.
- Nguyen TM, Crowther CA, Wilkinson D, *et al.* Magnesium sulfate for women at term for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2:CD009395.
- Nilsson E, Ros HS, Cnattingius S, *et al.* The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG* 2004;111:200.
- Obeidat B, MacDougall J, Harding K, *et al.* Plasma exchange in a woman with thrombotic thrombocytopenic purpura or severe pre-eclampsia. *BJOG* 2002;109:961.
- O'Connor HD, Hehir MP, Kent EM, *et al.* Eclampsia: trends in incidence and outcomes over 30 years. *Am J Perinatol* 2013;30(8):661.
- Odiibo AO, Rada CC, Cahill AG, *et al.* First-trimester serum soluble fms-like tyrosine kinase-1, free vascular endothelial growth factor, placental growth factor and uterine artery Doppler in preeclampsia. *J Perinatol* 2013;33(9):670.
- Oettle C, Hall D, Roux A, *et al.* Early onset severe pre-eclampsia: expectant management at a secondary hospital in close association with a tertiary institution. *BJOG* 2005;112(1):84.
- Oian P, Maltau JM, Noddleland H, *et al.* Transcapillary fluid balance in pre eclampsia. *BJOG* 1986;93:235.
- Okusanya BO, Oladapo OT, Long Q, *et al.* Clinical pharmacokinetic properties of magnesium sulphate in women with preeclampsia and eclampsia. *BJOG* 2016;123(3):356.
- Olafsdottir AS, Skuladottir GV, Torsdottir I, *et al.* Relationship between high consumption of marine fatty acids in early pregnancy and hypertensive disorders in pregnancy. *BJOG* 2006;113:301.
- Olsen RN, Woelkers D, Dunsmoor-Su R, *et al.* Abnormal second-trimester serum analytes are more predictive of preterm eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:228.e1.
- Ong SS, Moore RJ, Warren AY, *et al.* Myometrial and placental artery reactivity alone cannot explain reduced placental perfusion in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *BJOG* 2003;110(10):909.
- Orabona R, Sciatti E, Vizzard E, *et al.* Elastic properties of ascending aorta in women with previous pregnancy complicated by early- or late-onset pre eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47(3):316.
- Orabona R, Vizzardi E, Sciatti E, *et al.* Insights into cardiac alterations after preeclampsia: an echocardiographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49(1):124.
- Palatnik A, Grobman WA, Miller ES, *et al.* Is a history of preeclampsia associated with an increased risk of a small for gestational age infant in a future pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(3):355.e1.
- Papanna R, Mann LK, Kouides RW, *et al.* Protein/creatinine ratio in pre eclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2008;112:135.
- Patrelli TS, Dal'asta A, Gizzo S, *et al.* Calcium supplementation and prevention of preeclampsia: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(12):2570.
- Pergialiotis V, Prodromidou A, Frountzas M, *et al.* Maternal cardiac troponin levels in preeclampsia: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(20):3386.
- Phillips JK, Janowiak M, Badger GJ, *et al.* Evidence for distinct preterm and term phenotypes of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(7):622.
- Pickles CJ, Broughton Pipkin F, Symonds EM, *et al.* A randomized placebo controlled trial of labetalol in the treatment of mild to moderate pregnancy induced hypertension. *BJOG* 1992;99(12):964.
- Pisani-Conway C, Simhan H. Does abnormal hemostasis as reflected by a thromboelastogram (TEG) correlate with preeclampsia disease severity? Abstract núm. 621, *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1 Suppl):S264.
- Podymow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2010;29(3):294.
- Postma IR, Bouma A, Ankersmit IF, *et al.* Neurocognitive functioning following preeclampsia and eclampsia: a long-term follow-up study. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(1):37.e1.
- Poston L, Briley AL, Seed PT, *et al.* Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2006;367:1145.
- Pourrat O, Dorey M, Ragot S, *et al.* High-dose methylprednisolone to prevent platelet decline in preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2016;128:153.
- Pritchard JA. The use of magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias. *Surg Gynecol Obstet* 1955;100:131.
- Pritchard JA, Cunningham FG, Mason RA, *et al.* Coagulation changes in eclampsia: their frequency and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:855.

- Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA, *et al.* How often does maternal preeclampsia-eclampsia incite thrombocytopenia in the fetus? *Obstet Gynecol* 1987;69:292.
- Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA, *et al.* The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148(7):951.
- Pritchard JA, Pritchard SA. Standardized treatment of 154 consecutive cases of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123(5):543.
- Pritchard JA, Weisman R Jr, Ratnoff OD, *et al.* Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Engl J Med* 1954;250:87.
- Raab W, Schroeder G, Wagner R, *et al.* Vascular reactivity and electrolytes in normal and toxemic pregnancy. *J Clin Endocrinol* 1956;16:1196.
- Ray A, Ray S. Epidural therapy for the treatment of severe pre-eclampsia in non labouring women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD009540.
- Redman CW, Sargent IL, Taylor RN, *et al.* Immunology of abnormal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4a. ed. Amsterdam: Academic Press; 2015a.
- Redman CW, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol* 2015b;213(4 Suppl): S9.e1.
- Redman CW, Tannetta DS, Dragovic RA, *et al.* Review: does size matter? Placental debris and the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta* 2012;33 (Suppl):S48.
- Reimer T, Rohrmann H, Stubert J, *et al.* Angiogenic factors and acute-phase proteins in serum samples of preeclampsia and HELLP syndrome patients: a matched-pair analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(3):263.
- Rice MM, Landon MB, Varner MW, *et al.* Pregnancy-associated hypertension in glucose-intolerant pregnancy and subsequent metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 2016;127(4):771.
- Richards A, Graham DI, Bullock MRR, *et al.* Clinicopathological study of neurological complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:416.
- Roberge A, Nicolaides K, Demers S, *et al.* The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(2):110.
- Roberge S, Giguere Y, Villa P, *et al.* Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2012;29(7):551.
- Roberts JM, Myatt L, Spong CY, *et al.* Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med* 2010;362(14):1282.
- Rodger MA, Gris JC, de Vries JI, *et al.* Low-molecular-weight-heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Lancet* 2016;388(10060):2629.
- Roland C, Warshak CR, DeFranco EA, *et al.* Success of labor induction for pre eclampsia at preterm and term gestational ages. *J Perinatol* 2017;37(6):636.
- Rolnik DL, Wright D, Poon LC, *et al.* Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613.
- Roos NM, Wiegman MJ, Jansonius NM, *et al.* Visual disturbance in (pre) eclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2012;67(4):242.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: The management of severe pre-eclampsia. *RCOG Guideline* 2006;10A:1.
- Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, *et al.* Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* 2006;354:17.
- Sagsoz N, Kucukozkan T. The effect of treatment on endothelin-1 concentration and mean arterial pressure in preeclampsia and eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:185.
- Saito Y, Tano Y. Retinal pigment epithelial lesions associated with choroidal ischemia in preeclampsia. *Retina* 1998;18:103.
- Sakowicz A, Hejduk P, Pietrucha T, *et al.* Finding NEMO in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2017;214:538.e1.
- Salinger DH, Mundle S, Regi A, *et al.* Magnesium sulphate for prevention of eclampsia: are intramuscular and intravenous regimens equivalent? A population pharmacokinetic study. *BJOG* 2013;120(7):894.
- Sanchez-Ramos L, Roekner JT, Kaunitz AM, *et al.* Which agent most effectively prevents preeclampsia? A systematic review with multi-treatment comparison (network meta-analysis) of large multicenter randomized controlled trials. Abstract núm. 883, *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S504.
- Sansone M, Sarno L, Saccone G, *et al.* Risk of preeclampsia in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Obstet Gynecol* 2016;127(6): 1027.
- Saucedo M, Deneux-Tarau C, Bouvier-Colle MH, *et al.* Ten years of confidential inquiries into maternal deaths in France, 1998-2007. *Obstet Gynecol* 2013;122(4):752.
- Scardo JA, Vermillion ST, Newman RB, *et al.* A randomized, double-blind, hemodynamic evaluation of nifedipine and labetalol in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:862.
- Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, *et al.* Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low birthweight children aged 3 to 5 years. *JAMA* 1996;276:1805.
- Scholten RR, Hopman MT, Sweep FC, *et al.* Co-occurrence of cardiovascular and prothrombotic risk factors in women with a history of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2013;121(1):97.
- Schutte JM, Schuitemaker NW, van Roosmalen J, *et al.* Substandard care in maternal mortality due to hypertensive disease in pregnancy in the Netherlands. *BJOG* 2008;115(10):1322.
- Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, *et al.* Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000;217:371.
- Sciscione AC, Ivester T, Largoza M, *et al.* Acute pulmonary edema in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:511.
- Sep S, Verbeek J, Spaanderman M, *et al.* Clinical differences between pre eclampsia and the HELLP syndrome suggest different pathogeneses. *Reprod Sci* 2009;16:176A.
- Sergis F, Maria Clara D, Galbriella F, *et al.* Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low molecular weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. *Hypertension Pregnancy* 2006;25:115.
- Shahabi A, Wilson ML, Lewinger JP, *et al.* Genetic admixture and risk of hypertensive disorders of pregnancy among Latinas in Los Angeles County. *Epidemiology* 2013;24(2):285.
- Shahul S, Medvedofsky D, Wenger JB, *et al.* Antiangiogenic factors and myocardial dysfunction. *Hypertension* 2016;67:1273.
- Shahul S, Tung A, Minhaj M, *et al.* Racial disparities in comorbidities, complications, and maternal and fetal outcomes in women with preeclampsia/ eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2015;34(4):506.
- Sharma KJ, Greene N, Kilpatrick SJ, *et al.* Oral labetalol compared to oral nifedipine for postpartum hypertension: a randomized controlled trial. *Hypertens Pregnancy* 2017;36(1):44.
- Shear RM, Rinfret D, Leduc L, *et al.* Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1119.
- Sheehan HL, Lynch JB (eds.). *Cerebral lesions. In Pathology of Toxaemia of Pregnancy*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1973.
- Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, *et al.* Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016;123(1):40.
- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and pre eclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181.
- Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103:981.
- Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105:402.
- Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(6):470.
- Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007a;109:956.
- Sibai BM, Barton JR, Akl S, *et al.* A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of pre eclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(1):879.
- Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol* 2007b;196:514.
- Sibai BM, El-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A, *et al.* Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1011.
- Sibai BM, Gonzalez AR, Mabie WC, *et al.* A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol* 1987a;70:323.
- Sibai BM, Mabie BC, Harvey CJ, *et al.* Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: analysis of thirty-seven consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1987b;156:1174.
- Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C, *et al.* Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1408.
- Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, *et al.* Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:818.
- Sibai BM, Paidas MJ, The PRESERVE Study Group, *et al.* Randomized double blind placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of recombinant antithrombin versus placebo in preterm preeclampsia. Abstract núm. LB02, *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S559.
- Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, *et al.* Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:125.

- Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, *et al.* Eclampsia, 4. Neurological findings and future outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:184.
- Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:481.e1.
- Siepmann T, Boardman H, Bilderbeck A, *et al.* Long-term cerebral white and gray matter changes after preeclampsia. *Neurology* 2017;88(13):1256.
- Silver RM, Myatt L, Hauth JC, *et al.* Cell-free total and fetal DNA in first trimester maternal serum and subsequent development of preeclampsia. *Am J Perinatol* 2017;34(2):191.
- Smith JM, Lowe RF, Fullerton J, *et al.* An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for preeclampsia and eclampsia management. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:34.
- Smyth RM, Spark P, Armstrong N, *et al.* Magpie Trial in the UK: methods and additional data for women and children at 2 years following pregnancy complicated by pre-eclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:15.
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(3):191.
- Somjen G, Hilmy M, Stephen CR, *et al.* Failure to anesthetize human subjects by intravenous administration of magnesium sulfate. *J Pharmacol Exp Ther* 1966;154(3):652.
- Spaan JJ, Ekhardt T, Spaanderman ME, *et al.* Remote hemodynamics and renal function in formerly preeclamptic women. *Obstet Gynecol* 2009;113:853.
- Spaan JJ, Ekhardt T, Spaanderman ME, *et al.* Renal function after preeclampsia: a longitudinal pilot study. *Nephron Clin Pract* 2012a;120(3):c156.
- Spaan JJ, Sep SJ, Lopes van Balen V, *et al.* Metabolic syndrome as a risk factor for hypertension after preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2012b;120(2 Pt 1):311.
- Spargo B, McCartney CP, Winemiller R, *et al.* Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *Arch Pathol* 1959;68:593.
- Spitz B, Magness RR, Cox SM, *et al.* Low-dose aspirin. I. Effect on angiotensin II pressor responses and blood prostaglandin concentrations in pregnant women sensitive to angiotensin II. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(5):1035.
- Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, *et al.* Circulating concentration of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(2):176.e1.
- Staff AC, Sibai BM, Cunningham FG, *et al.* Prevention of preeclampsia and eclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4a. ed. Amsterdam: Academic Press; 2015.
- Staines-Urias E, Paez MC, Doyle P, *et al.* Genetic association studies in pre-eclampsia: systematic meta-analyses and field synopsis. *Int J Epidemiol* 2012;41(6):1764.
- Stekking E, Scholten RR, Heidema WM, *et al.* Recurrent preeclampsia in women with metabolic syndrome and low plasma volume: a retrospective cohort study. *BJOG* 2015;122(13):1773.
- Stout MJ, Conner SN, Colditz GA, *et al.* The utility of 12-hour urine collection for the diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2015;126(4):731.
- Stout MJ, Scifres CM, Stamilio DM, *et al.* Diagnostic utility of urine protein-to-creatinine ratio for identifying proteinuria in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(1):66.
- Strickland DM, Guzik DS, Cox K, *et al.* The relationship between abortion in the first pregnancy and the development of pregnancy-induced hypertension in the subsequent pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:146.
- Sugulle M, Herse F, Hering L, *et al.* Cardiovascular biomarker midregional proatrial natriuretic peptide during and after preeclamptic pregnancies. *Hypertension* 2012;59(3):395.
- Suzuki Y, Yamamoto T, Mabuchi Y, *et al.* Ultrastructural changes in omental resistance artery in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:216.
- Swank N, Nageotte M, Hatfield T, *et al.* Necrotizing pancreatitis associated with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2012;120(2 Pt 2):453.
- Szal SE, Croughan-Minibane MS, Kilpatrick SJ, *et al.* Effect of magnesium prophylaxis and preeclampsia on the duration of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1475.
- Tajik P, van der Tuuk K, Koopmans CM, *et al.* Should cervical favourability play a role in the decision for labour induction in gestational hypertension or mild preeclampsia at term? An exploratory analysis of the HYPITAT trial. *BJOG* 2012;119(9):1123.
- Talledo OE, Chesley LC, Zuspan FP, *et al.* Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies, 3. Differential sensitivity to angiotensin II and norepinephrine in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968;100:218.
- Tan LK, de Swiet M. The management of postpartum hypertension. *BJOG* 2002;109(7):733.
- Taufeld PA, Ales KL, Resnick LM, *et al.* Hypocalciuria in preeclampsia. *N Engl J Med* 1987;316:715.
- Taylor RN, Roberts JM. Endothelial cell dysfunction. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 2a. ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1999.
- Tadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, *et al.* Removal of soluble fms like tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(3):903.
- Tangaratnam S, Ismail KMK, Sharp S, *et al.* Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2006;113:369.
- Teilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS, *et al.* All-cause and cause-specific mortality after hypertensive disease of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;128(2):238.
- Tornton C, Dahlen H, Korda A, *et al.* The incidence of preeclampsia and eclampsia and associated maternal mortality in Australia from population linked datasets: 2000–2008. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(6):476.e1.
- Turnau GR, Kemp DB, Jarvis A, *et al.* Cerebrospinal fluid levels of magnesium in patients with preeclampsia after treatment with intravenous magnesium sulfate: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1435.
- Trapani A Jr, Goncalves LF, Trapani TF, *et al.* Perinatal and hemodynamic evaluation of sildenafil citrate for preeclampsia treatment. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2016;128:253.
- Triche EW, Uzun A, DeWan AT, *et al.* Bioinformatic approach to the genetics of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2014;123(6):1155.
- Trommer BL, Homer D, Mikhael MA, *et al.* Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke* 1988;19:326.
- Trudinger BJ, Cook CM. Doppler umbilical and uterine flow waveforms in severe pregnancy hypertension. *BJOG* 1990;97:142.
- Tsai HM, Kuo E. From gestational hypertension and preeclampsia to atypical hemolytic uremic syndrome. *Obstet Gynecol* 2016;127:907.
- Tsiakkas A, Mendez O, Wright A, *et al.* Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 12, 22, 32 and 36 weeks: gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47(4):478.
- Tudela CM, McIntire DD, Alexander JM, *et al.* Effect of maternal body mass index on serum magnesium levels given for seizure prophylaxis. *Obstet Gynecol* 2013;121(2 Pt 1):314.
- Tuffnell DJ, Lilford RJ, Buchan PC, *et al.* Randomized controlled trial of day care for hypertension in pregnancy. *Lancet* 1992;339:224.
- Tun C, Quiñones JN, Kurt A, *et al.* Comparison of 12-hour urine protein and protein:creatinine ratio with 24-hour urine protein for the diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(3):233.e1.
- Turnbull DA, Wilkinson C, Gerard K, *et al.* Clinical, psychosocial, and economic effects of antenatal day care for three medical complications of pregnancy: a randomized controlled trial of 395 women. *Lancet* 2004;363:1104.
- Umans JG, Abalos E, Cunningham FG. Antihypertensive treatment. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4th ed. Amsterdam: Academic Press; 2015.
- Urban G, Vergani P, Ghindini A, *et al.* State of the art: non-invasive ultrasound assessment of the uteroplacental circulation. *Semin Perinatol* 2007;31(4):232.
- Valensise H, Lo Presti D, Gagliardi G, *et al.* Persistent maternal cardiac dysfunction after preeclampsia identifies patients at risk for recurrent pre eclampsia. *Hypertension* 2016;67(4):748.
- Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, *et al.* Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension* 2008;52(5):873.
- van der Merwe JL, Hall DR, Wright C, *et al.* Are early and late preeclampsia distinct subclasses of the disease—what does the placenta reveal? *Hypertens Pregnancy* 2010;29(4).
- van Veen TR, Panerai RB, Haeri S, *et al.* Cerebral autoregulation in normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2013;122:1064.
- Vatten LJ, Asvold BO, Eskild A, *et al.* Angiogenic factors in maternal circulation and preeclampsia with or without fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(12):1388.
- Vaugh AJ, Gavrilaki E, Hueppchen N, *et al.* Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome: a link to atypical hemolytic uremic syndrome. *Exp Hematol* 2016;44:390.
- Veena P, Lakshimideepthi P, Raghavan SS, *et al.* Furosemide in postpartum management of severe preeclampsia: a randomized controlled trial. *Hypertens Preg* 2017;36:84.
- Ventura SJ, Martin JA, Curtin SC, *et al.* Births: final data for 1998. *Natl Vital Stat Rep* 2000;48(3):1.
- Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, *et al.* A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:858.
- Vigil-De Gracia P, Ludmir J. Perinatal and hemodynamic evaluation of sildenafil citrate for preeclampsia treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2016;128(5):1181.
- Vigil-De Gracia P, Ortega-Paz L. Pre-eclampsia/eclampsia and hepatic rupture. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;118(3):186.
- Vigil-De Gracia P, Ortega-Paz L. Retinal detachment in association with pre-eclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;114(3):223.

- Vigil-De Gracia P, Ruiz E, Lopez JC, *et al.* Management of severe hypertension in the postpartum period with intravenous hydralazine or labetalol: a randomized clinical trial. *Hypertens Pregnancy* 2007;26(2):163.
- Vigil-De Gracia P, Solis V, Ortega N, *et al.* Ibuprofen versus acetaminophen as a postpartum analgesic for women with severe preeclampsia: randomized clinical study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(11):1279.
- Vigil-De Gracia P, Tejada OR, Minaca AC, *et al.* Expectant management of severe preeclampsia remote from term: the MEXPRES Latin Study, a randomized multicenter clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:425.e1.
- Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, *et al.* Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008;359:800.
- Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, *et al.* Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomized placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomized trials. *BJOG* 2013;120(1):64.
- Villar J, Purwar M, Merialdi M, *et al.* World Health Organisation multicentre randomized trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG* 2009;116(6):780.
- Viteri OA, England JA, Lash KA, *et al.* Should non-steroidal anti-inflammatory drugs be avoided in puerperal hypertensive women? Abstract núm. 49, *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S34.
- Volhard F. *Die doppelseitigen haematogenen Nierenkrankungen*. Berlin: Springer; 1918.
- Von Dadelszen P, Firoz T, Donnay F, *et al.* Preeclampsia in low and middle income countries—health services lessons learned from the PRE-EMPT (PRE-eclampsia monitoring, prevention, and treatment) Project. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34(10):917.
- Wagner SJ, Craici IM, Grande JP, *et al.* From placenta to podocyte: vascular and podocyte pathophysiology in preeclampsia. *Clin Nephrol* 2012;78(3):241.
- Wallace DH, Leveno KJ, Cunningham FG, *et al.* Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995;86:193.
- Wallenburg HC, Makovitz JW, Dekker GA, *et al.* Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1986;327:1.
- Walsh SW: Plasma from preeclamptic women stimulates transendothelial migration of neutrophils. *Reprod Sci* 2009;16(3):320.
- Wang LC, Huang CY, Want HK, *et al.* Magnesium sulfate and nimesulide have synergistic effects on rescuing brain damage after transient focal ischemia. *J Neurotrauma* 2012;29(7):1518.
- Wang Y, Gu Y, Granger DN, *et al.* Endothelial junctional protein redistribution and increased monolayer permeability in human umbilical vein endothelial cells isolated during preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:214.
- Ward K, Taylor RN. Genetic factors in the etiology of preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4a. ed. Amsterdam: Academic Press; 2015.
- Wardhana MP, Dachlan EG, Dekker G, *et al.* Pulmonary edema in preeclampsia: an Indonesian case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* March 1, 2017 [Epub ahead of print].
- Watt-Morse ML, Caritis SN, Kridgen PL, *et al.* Magnesium sulfate is a poor inhibitor of oxytocin-induced contractility in pregnant sheep. *J Matern Fetal Med* 1995;4:139.
- Weiner CP, Thompson LP, Liu KZ, *et al.* Endothelium derived relaxing factor and indomethacin-sensitive contracting factor alter arterial contractile responses to thromboxane during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1171.
- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:159.
- White WM, Garrett AT, Craici IM, *et al.* Persistent urinary podocyte loss following preeclampsia may reflect subclinical renal injury. *PLoS One* 2014;9(3):e92693.
- White WM, Mielke MM, Araoz PA, *et al.* A history of preeclampsia is associated with a risk for coronary artery calcification 3 decades later. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(4):519.e1.
- Wicke C, Pereira PL, Neeser E, *et al.* Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: evaluation of diagnostic and therapeutic options—a unicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:106.
- Wide-Svensson DH, Ingemarsson I, Lunell NO, *et al.* Calcium channel blockade (isradipine) in treatment of hypertension in pregnancy: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(1):872.
- Widmer M, Villar J, Benigni A, *et al.* Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors. *Obstet Gynecol* 2007;109:168.
- Wiegman MJ, de Groot JC, Jansoni NM, *et al.* Long-term visual functioning after eclampsia. *Obstet Gynecol* 2012;119(5):959.
- Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S, *et al.* Previous preeclampsia and risks of adverse outcomes in subsequent nonpreeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(2):148.e1.
- Witlin AG, Friedman SA, Sibai BA, *et al.* The effect of magnesium sulfate therapy on the duration of labor in women with mild preeclampsia at term: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:623.
- Worley LC, Hnat MD, Cunningham FG, *et al.* Advanced extrauterine pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(3):297.e1.
- Yamada T, Obata-Yasuoka M, Hamadea H, *et al.* Isolated gestational proteinuria preceding the diagnosis of preeclampsia—an observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95(9):1048.
- Yang J, Pearl M, DeLorenze GN, *et al.* Racial-ethnic differences in midtrimester maternal serum levels of angiogenic and antiangiogenic factors. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:359.e1.
- Yang J, Shang J, Zhang S, *et al.* The role of renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia: genetic polymorphisms and microRNA. *J Mol Endocrinol* 2013;50(2):R53.
- Ye W, Shen L, Xiong Y, *et al.* Preeclampsia is associated with decreased methylation of the GNA12 promoter. *Ann Hum Genet* 2016;80(1):7.
- Yefet E, Braester Y, Suleiman A, *et al.* The effect of magnesium sulfate at 1 gram versus 2 grams maintenance doses on serum magnesium concentrations and adverse effects profile in women with severe preeclampsia. Abstract núm. 884, *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S504.
- Yoshihara M, Mayama M, Ukai M, *et al.* Fulminant liver failure resulting from massive hepatic infarction associated with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42(10):1375.
- Zachary S, Rubeo ZS, Jortani SA, *et al.* The association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide with severe preeclampsia, HELLP syndrome, and eclampsia. Abstract núm. 990, *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S557.
- Zeeman G, Alexander JM, Vollaard E, *et al.* "Delta eclampsia"—a hypertensive encephalopathy of pregnancy in "normotensive" women. Abstract núm. 479, *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(6 Suppl):S140.
- Zeeman GG, Alexander JM, McIntire DD, *et al.* Homocysteine plasma concentration levels for the prediction of preeclampsia in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:574.
- Zeeman GG, Cunningham FG, Pritchard JA, *et al.* The magnitude of hemoconcentration with eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2009;28(2):127.
- Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, *et al.* Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004a;190:714.
- Zeeman GG, Hatab M, Twickler DM, *et al.* Increased cerebral blood flow in preeclampsia with magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol* 2004b;191(4):1425.
- Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, *et al.* Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016a;374:13.
- Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, *et al.* Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio and time to delivery in women with suspected preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2016b;128(2):261.
- Zhou SJ, Yelland L, McPhee AJ, *et al.* Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. *Am J Clin Nutr* 2012;95(6):1378.
- Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ, *et al.* Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. *J Clin Invest* 1997;99(9):2152.
- Zinaman M, Rubin J, Lindheimer MD, *et al.* Serial plasma oncotic pressure levels and echoencephalography during and after delivery in severe preeclampsia. *Lancet* 1985;1:1245.
- Zondervan HA, Oosting J, Smorenberg-Schoorl ME, *et al.* Maternal whole blood viscosity in pregnancy hypertension. *Gynecol Obstet Invest* 1988;25:83.
- Zwart JJ, Richters A, Öry F, *et al.* Eclampsia in The Netherlands. *Obstet Gynecol* 2008;112:820.

CAPÍTULO 41

Hemorragia obstétrica

CONSIDERACIONES GENERALES	755
ATONÍA UTERINA	758
INVERSIÓN UTERINA	761
LESIONES DEL CANAL DEL PARTO	763
DESPRENDIMIENTO DE LA PLACENTA	767
PLACENTA PREVIA	773
PLACENTA DE ADHERENCIA MÓRBIDA	777
COAGULOPATÍAS OBSTÉTRICAS	782
TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA	787

Una hemorragia excesiva que se produce antes o poco después del nacimiento del niño es siempre peligrosa y, con poca frecuencia, una complicación fatal.

—J. Whitridge Williams (1903)

Al igual que en la época de Williams, la hemorragia obstétrica continúa, junto con la hipertensión y la infección, como parte de la infame “triada” de las causas de muerte materna. También es una razón importante para el ingreso de mujeres embarazadas a unidades de cuidados intensivos (Chantry, 2015; Crozier, 2011; De Greve, 2016; Guntupalli, 2015). La hemorragia fue la causa directa de 11.4% de 5 367 muertes maternas relacionadas con el embarazo en los años 2006 al 2013 en Estados Unidos (Creanga, 2015, 2017). De manera similar, 16% de las 1 102 muertes mater-

nas registradas en la muestra de Pacientes Hospitalizados a Nivel Nacional fueron causadas por hemorragia (Kuriya, 2016). En los países en desarrollo, la contribución de la hemorragia es aún más notable y es la causa más importante de muerte materna en todo el mundo (Goffman, 2016; Oladapo, 2016; Thomas, 2016). A pesar de estos números, un descenso en la tasa de mortalidad materna por hemorragia en Estados Unidos es un logro fundamental. Pero, como se discutió en el capítulo 1 (p. 5), parece poco probable que las muertes por hemorragia hayan llegado a un mínimo irreductible.

CONSIDERACIONES GENERALES

■ Mecanismos de la hemostasia normal

Un concepto importante para comprender la fisiopatología y el tratamiento de la hemorragia obstétrica es el mecanismo mediante el cual se logra la hemostasia después del parto normal. Recuerde que, a corto plazo, una cantidad extraordinaria de sangre (al menos 600 mL/min) fluye a través del espacio intervilloso (Pates, 2010). Este enorme flujo circula a través de las arterias espirales, 120 de ellas como promedio. También, recuerde que estos vasos no tienen capa muscular debido a su remodelación por trofoblastos, lo que crea un sistema de baja presión. Con la separación de la placenta, estos vasos se separan en forma súbita del sitio de implantación, y la hemostasia se logra primero mediante la contracción del miometrio, que comprime esta tremenda cantidad de vasos relativamente grandes. Después de la compresión se produce la coagulación y la obliteración de la luz vascular.

Si después del parto, el miometrio se contrae en forma energética, es poco probable que ocurra una hemorragia fatal en el sitio de implantación de la placenta. *Es importante destacar que un sistema de coagulación intacto no es necesario para la hemostasia posparto, a menos que haya laceraciones en el útero, el canal de parto o el perineo.* Sin embargo, al mismo tiempo, la atonía uterina puede causar una hemorragia fatal después de la coagulación.

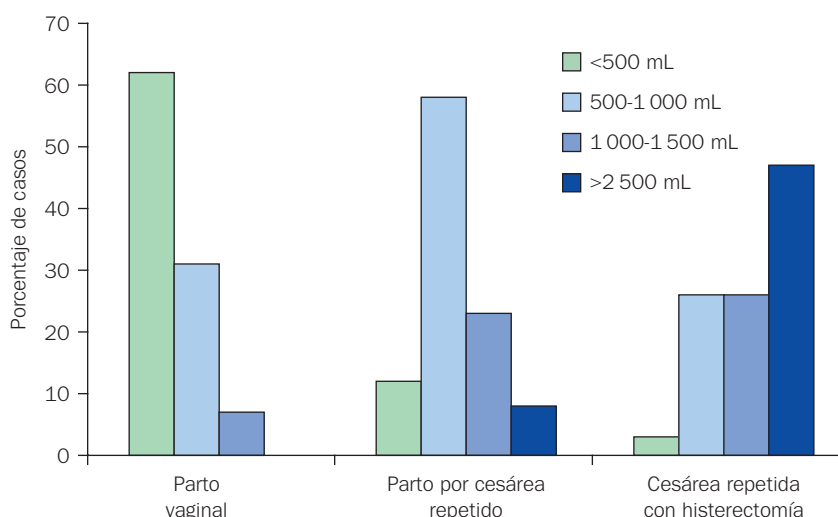


FIGURA 41-1 Pérdida de sangre asociada con el parto vaginal, cesárea repetida y cesárea repetida más histerectomía. (Tomada de Pritchard, 1962.)

Definición e incidencia

Tradicionalmente, la hemorragia posparto se define como la pérdida de ≥ 500 mL de sangre después de completar la tercera etapa del parto. Esto plantea problemas porque casi la mitad de todas las mujeres que dan a luz por vía vaginal derramaron esa cantidad de sangre o más cuando las pérdidas se miden cuidadosamente (Pritchard, 1962). Estos resultados se muestran en la **figura 41-1** y muestran además que cerca del 5% de las mujeres que dan a luz por vía vaginal pierden más de 1 000 mL de sangre. De acuerdo con los estudios del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017d), la hemorragia posparto se define como una pérdida de sangre acumulada de >1 000 mL acompañada de signos y síntomas de hipovolemia. Y, casi un tercio de las mujeres que se someten a cesárea tienen una pérdida de sangre que supera los 1 000 mL. *Estos estudios muestran que la pérdida estimada de sangre por lo general sólo es de alrededor de la mitad de la pérdida real.* Por ende, cuando la pérdida estimada de sangre supera el rango “promedio” debería alertar al obstetra sobre un posible sangrado excesivo. Es objeto de controversia si la cuantificación de la pérdida de sangre mejora la precisión (Hamm, 2017; Toledo, 2007).

El volumen de sangre de una mujer embarazada con hipervolemia inducida por el embarazo normal generalmente aumenta a la mitad, pero los aumentos individuales varían de 30 a 60%, es decir, 1 500 a 2 000 mL para una mujer de tamaño promedio (Pritchard, 1965). La ecuación para calcular el volumen de sangre se muestra en el **cuadro 41-1**. Es evidente que una mujer con un embarazo normal tolera una pérdida de sangre en el momento del parto que se aproxima al volumen de sangre que añadió durante la gestación, sin ninguna disminución en el hematócrito posparto. Por tanto, si la pérdida de sangre es menor que el volumen agregado en el embarazo, el hematócrito permanece igual durante los primeros días después del parto. Luego se incrementa a medida que el volumen plasmático en ausencia de embarazo se normaliza durante la primera semana después del parto. *Cuando el hematócrito posparto es inferior al obtenido en el momento del ingreso, la pérdida de sangre se puede estimar como la suma del volumen calculado de embarazo agregado más 500 mL por cada disminución del 3% en volumen del hematócrito.*

La pérdida excesiva de sangre se ha estimado por varios métodos. Sosa y sus colegas (2009) utilizaron cortinas especialmente construidas e informaron que 10.8% de las mujeres tenía una hemorragia de más de 500 mL en el parto vaginal, mientras que 1.9% perdió >1 000 mL. En comparación con los hallazgos de la **figura 41-1**, es probable que estas estimaciones sean demasiado bajas. Tita y asociados (2012) usaron una caída del 6% en volumen en el hematócrito posparto para definir la pérdida de sangre clínicamente significativa con el parto vaginal. Esta disminución significa fácilmente una pérdida de sangre de >1 000 mL en la mujer de tamaño promedio. Ellos documentaron estos datos en una cuarta parte de las mujeres, lo que concuerda con la **figura 41-1**.

Otro marcador utilizado para estimar la incidencia de hemorragia es la tasa de transfusión. En el estudio de Tita que acabamos de mencionar, más del 6% de las mujeres que dieron a luz por vía vaginal se sometieron a transfusiones de sangre. En un estudio de más de 66 000 mujeres que dieron a luz en el Hospital Parkland, 2.3% en general recibió transfusiones de sangre para la hipovolemia (Hernandez, 2012). La mitad de estas mujeres se habían sometido a cesárea. ¡Es importante destacar que, para las mujeres que habían recibido transfusiones sanguíneas, estos investigado-

CUADRO 41-1 Cálculo del volumen total de sangre materna

Volumen sanguíneo en ausencia de embarazo:^a

$$\frac{[\text{Talla (en pulgadas)} \times 50] + [\text{Peso (en libras)} \times 25]}{2} = \text{Volumen sanguíneo (mL)}$$

Volumen de sangre en presencia de embarazo:

El aumento promedio es de 30 a 60% del volumen calculado sin embarazo

Aumenta a lo largo de la edad gestacional y alcanza una meseta alrededor de las 34 semanas

Por lo general, es más grande cuando el hematócrito está en límites normales bajos (~ 30) y es más pequeño cuando el hematócrito está en límites normales altos (~ 40)

El aumento promedio es de 40 a 80% en un embarazo múltiple

El aumento promedio es menor en caso de preeclampsia: los volúmenes varían en proporción inversa a la gravedad

Volumen sanguíneo posparto en caso de hemorragia grave:

Hay que suponer el regreso agudo al volumen total sin embarazo después de la reanimación con líquidos

La hipervolemia del embarazo no se puede restaurar después del parto

^a Se llegó a esta fórmula con la medición del volumen sanguíneo y la pérdida de sangre en más de 100 mujeres que usaban eritrocitos marcados con ⁵¹Cr. Datos de Hernandez, 2012.

res calcularon que la pérdida de sangre era de alrededor de 3 500 mL. Finalmente, Green y colaboradores (2016) informaron que la incidencia de *transfusiones masivas* para hemorragia posparto fue de 23 por cada 100 000 nacimientos.

De lo anterior, es evidente que una pérdida significativa de sangre acompaña hasta una cuarta parte de los partos vaginales. Las cantidades y proporciones para el parto por cesárea son mucho mayores. Y, no se reporta la hemorragia. Por ejemplo, los datos de la base de datos del Resumen del alta hospitalaria nacional informaron incidencias de hemorragia posparto de sólo 2.0 y 2.6% en dos épocas en Estados Unidos (Berg, 2009). Se han reportado incidentes similares por otros investigadores (Kramer, 2013; Mehrabadi, 2013; Patterson, 2014).

Riesgos

Numerosas circunstancias clínicas aumentan los riesgos de hemorragia obstétrica. La imponente lista que se muestra en el **cuadro 41-2** ilustra que la hemorragia puede manifestarse en cualquier

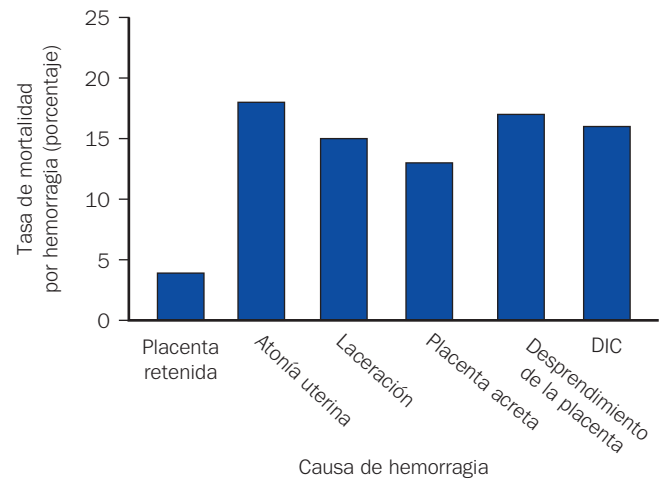


FIGURA 41-2 Contribuciones a la muerte materna por diversas causas de hemorragia obstétrica. Los porcentajes son aproximaciones debido a los diferentes esquemas de clasificación utilizados. DIC (*disseminated intravascular coagulopathy*): coagulopatía intravascular diseminada. (Datos de Al-Zirqi, 2008; Berg, 2010; Creanga, 2015; Zwart, 2008.)

momento durante el embarazo, el parto y el puerperio. Por tanto, cualquier descripción de hemorragia obstétrica debe incluir la edad gestacional. Las contribuciones a la muerte materna por algunas de estas causas se muestran en la **figura 41-2**.

Momento de la hemorragia

Hemorragia anteparto

La hemorragia obstétrica se clasifica tradicionalmente como *anteparto*, como sucede en la placenta previa o desprendimiento de placenta, o como *posparto*, comúnmente causada por atonía uterina o laceraciones del tracto genital. Sin embargo, de manera individual, estos términos son inespecíficos, y es razonable especificar la causa y la edad gestacional como descriptores.

El sangrado durante varios momentos de gestación puede dar una pista de su causa. Muchos aspectos del sangrado durante la primera mitad del embarazo por aborto o embarazo ectópico se abordan en los capítulos 18 y 19. Las discusiones que siguen se refieren a embarazos con un feto de tamaño aceptable. *En estos casos, la evaluación rápida siempre debe considerar los efectos nocivos para el feto de la hemorragia materna.*

Durante la labor de parto, es común que haya un leve sangrado vaginal. Este “espectáculo sangriento” es la consecuencia de la desaparición y dilatación del cuello uterino, con desgarramiento de pequeños vasos. Sin embargo, el sangrado uterino por encima del cuello uterino es preocupante. Puede seguir alguna separación de una placenta previa implantada en las inmediaciones del canal cervical, o puede ser un desprendimiento de la placenta o un desgarramiento uterino. En algunas mujeres, especialmente con una placenta previa, las varices cervicales pueden sangrar (O’Brien, 2013). En raras ocasiones, puede haber una inserción velamentosa del cordón umbilical, y los vasos placentarios afectados pueden cubrir el cuello uterino: *vasa previa*. En este caso, la hemorragia fetal grave sigue a la laceración de estos vasos en el momento de la ruptura de la membrana (Swank, 2016).

A corto plazo, en muchas mujeres, no se identifica la fuente del sangrado uterino, el sangrado cesa y no se encuentra una causa anatómica aparente en el parto. En la mayoría de estos casos, el sangrado probablemente se originó a partir de una ligera separa-

CUADRO 41-2 Hemorragia obstétrica: causas, factores predisponentes y pacientes vulnerables

Placentación anormal	Atonía uterina
Placenta previa	Útero distendido en exceso
Desprendimiento de la placenta	Feto grande
Placenta adherente mórbida	Fetos múltiples
Embarazo ectópico	Hidramnios
Mola hidatiforme	Distensión por coágulos
Lesiones del canal de parto	Inducción del trabajo de parto
Episiotomía y laceraciones	Anestesia o analgesia
Fórceps o entrega al vacío	Agentes halogenados
Cesárea o histerectomía	Analgesia de conducción con hipotensión
Ruptura uterina	Anomalías durante el trabajo de parto
Útero con cicatrices previas	Trabajo de parto rápido
Alta paridad	Trabajo de parto prolongado
Hiperestimulación	Trabajo de parto aumentado
Trabajo de parto obstruido	Corioamnionitis
Manipulación intrauterina	Atonía uterina previa
Rotación con fórceps medios	Paridad: primípara, múltipara
Parto de nalgas	
Factores obstétricos	Defectos de la coagulación: intensifican otras causas
Obesidad	Transfusiones masivas
Hemorragia posparto previa	Desprendimiento de la placenta
Embarazo precoz y parto prematuro	Síndrome septicémico
Síndrome septicémico	Síndrome de preeclampsia grave
Preeclampsia/eclampsia	Hígado graso agudo
Pacientes vulnerables	Tratamiento anticoagulante
Insuficiencia renal crónica	Coagulopatías congénitas
De constitución o tamaño pequeño	Embolia de líquido amniótico
	Retención prolongada del feto muerto
	Aborto inducido con solución salina

ción placentaria marginal. *A pesar de esto, cualquier embarazo con hemorragia anteparto sigue teniendo un mayor riesgo de un desenlace negativo, aunque la hemorragia se haya detenido y la placenta previa parezca haberse excluido mediante ecografía.*

El sangrado después de la primera etapa del embarazo se asocia con varios resultados adversos. La Red Perinatal Canadiense describió a 806 mujeres con hemorragia entre las 22 y las 28 semanas de gestación (Sabourin, 2012). Las causas identificadas más frecuentes fueron el desprendimiento de la placenta (32%), placenta previa (21%) y sangrado cervical (6.6%). En un tercer estudio, no se encontró ninguna causa. Del total de mujeres, 44% dio a luz antes de las 29 semanas de gestación. En más de 68 000 mujeres en Escocia, la incidencia de hemorragia anteparto después del primer trimestre fue del 11% (Bhandari, 2014). Estas mujeres tenían un riesgo significativamente mayor de parto prematuro, inducción del parto y hemorragia posparto.

Hemorragia posparto

En la mayoría de los casos, la fuente de la hemorragia posparto puede y debe determinarse. Las causas frecuentes son la atonía uterina con hemorragia en el sitio placentario, traumatismo del tracto genital o ambos. La hemorragia posparto suele ser obvia. Las excepciones importantes son la acumulación de sangre intrauterina e intravaginal no reconocida y la rotura uterina con hemorragia intraperitoneal o retroperitoneal. Otro aspecto a considerar es una ampliación de la vulva o hematoma vaginal (p. 764). La evaluación inicial intenta diferenciar la atonía uterina de las laceraciones del tracto genital. Para esto, se buscan factores de riesgo, se examina el tracto genital inferior y se evalúa el tono uterino. La atonía uterina se identifica por un útero blando y mullido durante el examen manual y por la expresión de coágulos y hemorragia durante el masaje uterino.

El sangrado persistente a pesar de un útero firme y bien contraído sugiere que la hemorragia probablemente se debe a laceraciones. La sangre roja brillante sugiere además sangrado arterial. *Para confirmar que las laceraciones son una fuente de sangrado, es esencial realizar una inspección cuidadosa de la vagina, el cuello uterino y el útero.* En ocasiones, el sangrado puede ser causado tanto por atonía como por traumatismo, especialmente después de pinzas o parto vaginal asistido por vacío. El examen es más fácil si se administra analgesia de conducción. Si no hay laceraciones del tracto genital inferior y el útero se contrae, pero el sangrado supracervical persiste, se realiza una exploración bimanual del útero para excluir un desgarro uterino (Kaplanoglu, 2016). Esto también se completa de manera rutinaria después de la versión podálica interna, el parto de nalgas, o el parto vaginal exitoso después de una cesárea.

La hemorragia posparto tardía describe el sangrado después de las primeras 24 horas. Esta hemorragia encontrada en 1% de las mujeres, puede ser grave y se discute en el capítulo 37 (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017d).

■ Estimación de la pérdida de sangre

Como se señaló, las estimaciones visuales son notoriamente inexactas, especialmente con sangrado excesivo. En lugar de una hemorragia masiva repentina, el sangrado posparto suele ser constante. Si la atonía persiste, el sangrado puede parecer moderado en un momento dado, pero puede continuar hasta que se desarrolle una hipovolemia grave. El sangrado debido a una episiotomía o una laceración vaginal también puede parecer mínimo o moderado. Pero, la filtración constante puede conducir a una pérdida de sangre enorme de forma rápida. En algunos casos, después de la separación de la placenta, es posible que la sangre no se escape por vía vaginal, sino que se acumule dentro de la cavidad uterina, que puede distenderse con 1 000 mL o más de san-

gre. En otros casos, el masaje uterino posparto se podría aplicar de forma errónea a un cúmulo de grasa abdominal a la que se confunde con el útero.

Todos estos factores pueden llevar a una subvaloración de la magnitud de la hemorragia a lo largo del tiempo. Los efectos de la hemorragia dependen en gran medida del volumen de sangre materna en ausencia del embarazo y del grado correspondiente de hipervolemia inducida por el embarazo. Por esta y otras razones, la hipovolemia puede no ser reconocida hasta muy tarde. *Una característica engañosa de la hemorragia posparto es el hecho de que el pulso y la presión arterial no sufran alteraciones más que moderadas hasta que se pierden grandes cantidades de sangre.* La mujer normotensa al inicio del embarazo puede llegar a ser algo hipertensa debido a la liberación de catecolamina en respuesta a la hemorragia. Y, lo que es más importante, las mujeres con preeclampsia pueden volverse "normotensas" a pesar de una hipovolemia notable.

Algunas embarazadas pueden ser particularmente susceptibles a la hemorragia debido a que el incremento de su volumen de sangre es menor del esperado. Esta situación es más frecuente en mujeres pequeñas, incluso en aquellas con hipervolemia inducida por el embarazo normal. Las mujeres con preeclampsia grave o eclampsia, también son más vulnerables a la hemorragia porque con frecuencia no tienen una acumulación normal de volumen de sangre. Específicamente, Zeeman y sus asociados (2009) documentaron un aumento medio por encima del volumen de sangre en ausencia del embarazo de sólo 10% en mujeres eclámpicas (capítulo 40, p. 718). Un tercer ejemplo es la reducción moderada o grave del aumento del volumen de sangre inducido por el embarazo en mujeres con insuficiencia renal crónica (capítulo 53, p. 1034). *Cuando se presume una hemorragia excesiva en estas mujeres de alto riesgo, se administran rápidamente cristaloides y sangre por sospecha de hipovolemia.*

ATONÍA UTERINA

■ Gestión de la labor de parto en la tercera etapa

La causa más frecuente de hemorragia obstétrica es la incapacidad del útero para contraerse lo suficiente después del parto y para detener el sangrado de los vasos en el sitio de implantación de la placenta (p. 755). Dicho esto, algún sangrado es inevitable durante el parto en la tercera etapa cuando la placenta comienza a separarse. La sangre del sitio de implantación puede escapar a la vagina inmediatamente, *el mecanismo de Duncan* de separación de la placenta, o permanecer oculta detrás de la placenta y las membranas hasta que se libera la placenta, *el mecanismo de Schultz*. Después de los signos de separación de la placenta, se debe masajear el útero si no se contrae firmemente y el descenso de la placenta se indica mediante un cordón umbilical flojo. *Es importante destacar que, la separación y expulsión de la placenta por la tracción del cordón, en especial cuando el útero es atónico, puede provocar la inversión uterina.*

Si el sangrado intenso persiste después del parto y mientras la placenta permanece parcial o totalmente adherida, se indica la extracción manual de la placenta (Cummings, 2016; Frolova, 2016). Para esto, una analgesia adecuada es obligatoria, y se debe utilizar una técnica quirúrgica aséptica. Como se ilustra en la **figura 41-3**, las puntas de los dedos de una mano, con los dedos aproximados, se introducen entre la pared uterina y la placenta. El arrastre hacia delante en este plano despegará la placenta de su colocación en el útero. Después de su separación, las membranas arrastradas se liberan cuidadosamente de la decidua usando un fórceps de anillo según sea necesario. Otro método para limpiar las membranas es limpiar la cavidad uterina con una mano envuelta en una gasa. La

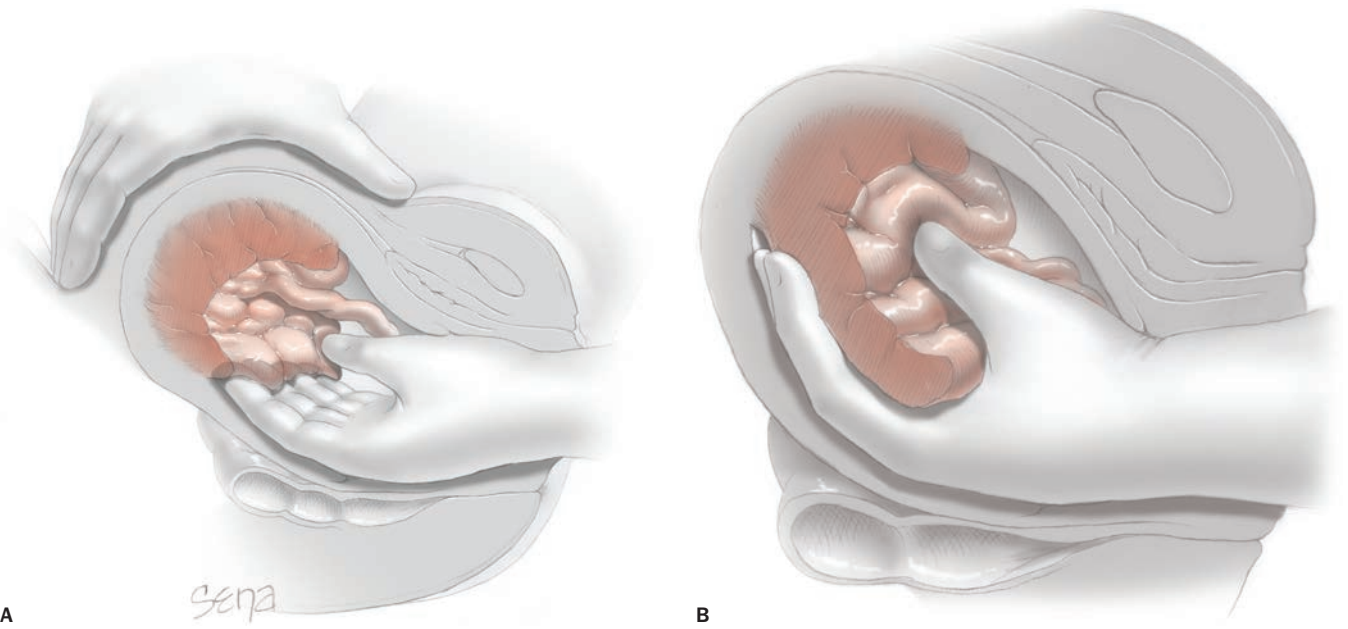


FIGURA 41-3 Extracción manual de la placenta. **A.** Una mano agarra el fondo. La otra mano se inserta en la cavidad uterina y se realiza un movimiento de barrido con los dedos, se barren de lado a lado. **B.** Cuando la placenta se ha desprendido, se sostiene y se extrae.

mayoría recomienda la profilaxis antimicrobiana con ampicilina o cefazolina después de la extracción manual (World Health Organization, 2015).

Siempre se palpa el fondo después de la expulsión de la placenta para confirmar que el útero está bien contraído. Si no es firme, un masaje vigoroso del fondo generalmente previene la hemorragia posparto por atonía (Hofmeyr, 2013). De manera simultánea, serán eficaces 20 unidades de oxitocina en 1 000 mL de solución cristalinoide a menudo administradas por vía intravenosa a 10 mL/min para una dosis de 200 mU/min. Las concentraciones más elevadas son ligeramente más efectivas (Tita, 2012). *La oxitocina nunca se administra en dosis rápida sin diluir, ya que puede aparecer hipotensión grave o arritmias cardíacas.*

■ Factores de riesgo

En muchas mujeres con riesgos conocidos, la atonía uterina puede anticiparse al menos mucho antes del parto. En un estudio, sin embargo, hasta la mitad de las mujeres con atonía después del parto por cesárea no tuvieron factores de riesgo (Rouse, 2006). La magnitud del riesgo de atonía impuesta por cada uno de los factores mostrados en el cuadro 41-2 varía considerablemente entre los informes. La *primera* y la *alta paridad* son factores de riesgo (Driessen, 2011). En un estudio, la incidencia de hemorragia posparto aumentó del 0.3% en mujeres de baja paridad, al 1.9%, con una paridad de cuatro o más. Fue del 2.7% con una paridad de siete o más (Babinszki, 1999). El *útero excesivamente distendido* es propenso a la hipotonía después del parto y, por tanto, las mujeres con fetos grandes, fetos múltiples o hidramnios tienen un mayor riesgo. *Las anomalías durante el parto* pueden predisponerse a la atonía e incluyen el trabajo de parto hipertónico o hipotónico. De manera similar, la *inducción o conducción del parto* con prostaglandinas u oxitocina es más probable que sea seguida por la atonía (Driessen, 2011). La frecuencia de hemorragia aumenta con la prolongación de la tercera etapa (Frolova, 2016). Finalmente, la mujer que ha tenido una *hemorragia posparto previa* tiene riesgo de recurrencia.

■ Evaluación y gestión

Con la hemorragia posparto inmediata, se realiza una inspección cuidadosa para excluir la laceración del canal del parto. Debido a que el sangrado puede ser causado por la retención de fragmentos de la placenta, la inspección de la placenta después del parto debe ser una rutina. Si se observa un defecto, el útero debe explorarse manualmente y se debe extraer el fragmento. Ocasionalmente, la retención de un *lóbulo* puede causar hemorragia posparto (capítulo 6, p. 112). Durante el examen para detectar laceraciones y causas de atonía, el útero se masajea y se administran agentes uterotónicos.

Agentes uterotónicos

Varios compuestos pueden hacer que el útero posparto se contraiga (capítulo 27, p. 527). Uno de estos se selecciona y administra de manera rutinaria para *prevenir* el sangrado posparto y asegurar las contracciones uterinas. La mayoría de estos mismos agentes también se usan para *tratar* la atonía uterina con sangrado. Además, debido a que muchos ensayos combinan los resultados de la profilaxis y el tratamiento de la atonía, su evaluación es problemática. Por ejemplo, la *oxitocina* se ha utilizado durante más de 70 años y, en la mayoría de los casos, se administra por vía intravenosa o por vía intramuscular después del desprendimiento de la placenta. Ninguna de las rutas ha demostrado ser superior (Dagdeviren, 2016). Este u otros uterotónicos administrados profilácticamente prevendrán la mayoría de los casos de atonía uterina.

Para tratar la atonía uterina, los alcaloides del ergot se han utilizado durante siglos. Si la atonía persiste a pesar de la oxitocina y otras medidas preventivas, se pueden utilizar derivados del ergot para el tratamiento de segunda línea. Las preparaciones con ergot incluyen la metilergonovina (Methergine) y ergonovina, sin embargo, solo la metilergonovina se fabrica actualmente en Estados Unidos. Dados por vía parenteral, estos medicamentos estimulan rápidamente las contracciones uterinas tetánicas y actúan durante cerca de 45 minutos (Schimmer, 2011). Un régimen común es de

0.2 mg de cualquier fármaco administrado por vía intramuscular. La metilergonovina puede repetirse en intervalos de 2 a 4 horas según sea necesario. *Una advertencia es que los agentes de ergot, especialmente los que se administran por vía intravenosa, pueden causar hipertensión peligrosa, en especial en mujeres con preeclampsia.* También se observa hipertensión severa con el uso concomitante de inhibidores de la proteasa administrados para la infección viral por inmunodeficiencia humana (VIH). A pesar de que estos efectos adversos son especulativos, los derivados del ergot ofrecen efectos terapéuticos superiores en comparación con la oxitocina.

En casos de atonía refractaria a un agente, se puede agregar un agente de un grupo diferente. Al menos dos estudios aleatorios han abordado los regímenes combinados de ergot y oxitocina. En uno, la ergometrina más oxitocina se comparó con la ergometrina sola para prevenir la hemorragia posparto (Koen, 2016). En general la necesidad de transfusión fue significativamente menor con el régimen de combinación. Otro estudio comparable reafirmó estos hallazgos (Şentürk, 2016).

Durante los últimos 40 años, otros agentes de segunda línea para la atonía han incluido las prostaglandinas de las series E y F. El Carboprost trometamina (Hemabate) es el derivado 15-metilico de la prostaglandina $F_{2\alpha}$. Está aprobado para el tratamiento de atonía uterina en una dosis de 250 µg (0.25 mg) administrada por vía intramuscular. Esta dosis se puede repetir si es necesario en intervalos de 15 a 90 minutos hasta un máximo de ocho dosis. Los datos de la observación indican una tasa de éxito del 88% (Oleen, 1990). El carboprost causa efectos secundarios en aproximadamente 20% de las mujeres. Éstos incluyen, en orden descendente de frecuencia, diarrea, hipertensión, vómitos, fiebre, enrojecimiento y taquicardia. Otro efecto farmacológico es sobre la vía respiratoria pulmonar y la constricción vascular. Por tanto, no se debe usar el carboprost para mujeres asmáticas y aquellas con sospecha de embolia con líquido amniótico (p. 785). Ocasionalmente hemos encontrado hipertensión severa con carboprost administrado a mujeres con preeclampsia. También se ha informado que causa falta de oxígeno en las arterias que promedia 10% (Hankins, 1988). Las contraindicaciones relativas al carboprost incluyen enfermedades renales, hepáticas y cardíacas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017d).

Las prostaglandinas de la serie E también pueden prevenir o tratar la atonía. La dinoprostona (prostaglandina E_2) puede usarse fuera de las indicaciones del prospecto y se administra como un supositorio de 20 mg por el recto o por la vagina cada 2 horas. Por lo general, causa diarrea que es problemática para la vía rectal, mientras que un sangrado vaginal vigoroso puede impedir su uso por la vagina. La hipotensión, que se encuentra comúnmente con la hemorragia, es considerada una contraindicación por algunos. La prostaglandina E_2 intravenosa (*sulprostone*) se usa en Europa, pero no está disponible en Estados Unidos (Schmitz, 2011).

El misoprostol (*Cytotec*) es un análogo de prostaglandina E_1 sintético que se utiliza para la prevención y el tratamiento de la atonía (AbdelAleem, 2001; Ugwu, 2016). La mayoría de los estudios han abordado la prevención y tienen conclusiones contradictorias. En una revisión Cochrane, Mousa y asociados (2014) no informaron beneficios adicionales para el uso de misoprostol en comparación con la oxitocina o la ergonovina para el tratamiento. Derman y colaboradores (2006) compararon una dosis oral de 600 µg administrada preventivamente en el momento del parto con placebo. Descubrieron que el fármaco redujo la incidencia de hemorragia de 12 a 6% y la de hemorragia grave de 1.2 a 0.2%. En otro estudio, Gerstenfeld y Wing (2001) concluyeron que 400 µg de misoprostol administrado por vía rectal no era superior a la oxitocina intravenosa administrada para prevenir la hemorragia posparto. De una revisión sistemática, Villar (2002) encontró que

las preparaciones de oxitocina y ergot administradas después del parto fueron más efectivas que el misoprostol para la prevención de la hemorragia posparto (capítulo 27, p. 527). Si el misoprostol se usa para tratar la atonía, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017d) recomienda una dosis de 600 a 1 000 µg por vía rectal, oral o sublingual.

Sangrado que no responde a los agentes uterotónicos

Si el sangrado persiste después de que se hayan implementado las medidas iniciales para la atonía, los siguientes pasos de manejo se realizan de forma inmediata y simultánea:

1. Comenzar la compresión uterina bimanual, que se realiza fácilmente y controla la mayoría de los casos de hemorragia continua (**figura 41-4**). Esta técnica no es simplemente un masaje de fondo. La pared uterina posterior se masajea con una mano en el abdomen, mientras que la otra se hace en un puño y se coloca en la vagina. Este puño amasa la pared uterina anterior a través de la pared vaginal anterior y el útero también se comprime entre las dos manos.
2. Movilice de inmediato al equipo de obstetricia de emergencia a la sala de parto y solicite sangre entera o glóbulos rojos concentrados.
3. Solicitar ayuda urgente del equipo de anestesia.
4. Asegure al menos dos catéteres intravenosos de gran calibre para que el cristaloides con oxitocina pueda continuar simultáneamente con productos sanguíneos. Inserte un catéter Foley permanente para un control continuo de la producción de orina.
5. Comience la reanimación por volumen con una infusión intravenosa rápida de cristaloides (p. 788).
6. Con la sedación, la analgesia o la anestesia establecidas y ahora con una exposición óptima, una vez más, explore manualmente la cavidad uterina para detectar fragmentos de placenta retenidos y para detectar anomalías uterinas, incluidas laceraciones o roturas.

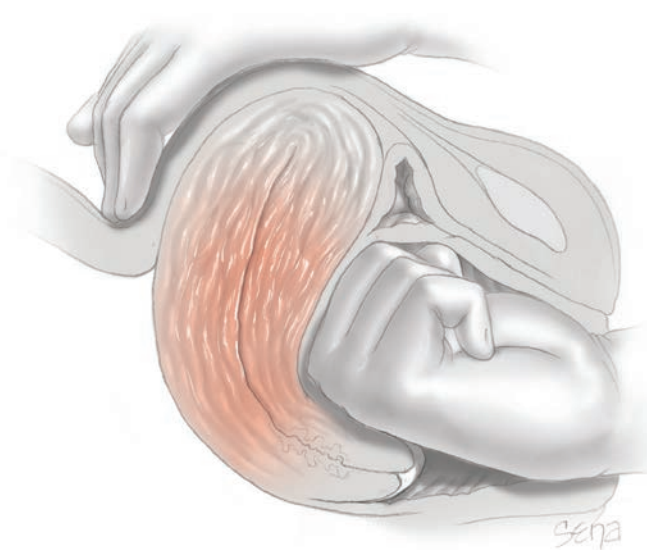


FIGURA 41-4 Compresión bimanual para atonía uterina. El útero se coloca con el puño de una mano en el saco anterior presionando contra la pared anterior, que se mantiene en su lugar con la otra mano sobre el abdomen. La mano sobre el abdomen también se usa para masaje uterino.

7. Inspeccione minuciosamente el cuello uterino y la vagina nuevamente para detectar laceraciones que puedan haber escapado a la atención.
8. Si la mujer todavía está inestable o si hay hemorragia persistente, se administran transfusiones de sangre (p. 788).

En esta coyuntura, después de que se hayan excluido las causas distintas de la atonía y después de revertir la hipovolemia, se consideran otras medidas si el sangrado continúa. Su uso depende de varios factores, como la paridad, el deseo de esterilización y la experiencia con cada método.

Taponamiento uterino con balón. El taponamiento uterino con balón para tratar la atonía uterina refractaria cayó en desgracia debido a las preocupaciones relacionadas con el sangrado oculto y la infección (Gilstrap, 2017). Las nuevas técnicas de taponamiento con balón ayudan a aliviar algunas de estas preocupaciones (Sentilhes, 2016; Zelop, 2011). En una técnica, la punta de un catéter de Foley de 24F a 30F con un globo de 30 mL se guía hacia la cavidad uterina y se llena con 60 a 80 mL de solución salina. La punta abierta permite el drenaje continuo de sangre del útero. Hemos experimentado la rotura del globo cuando se instilaron más de 50 mL en el globo, por lo que se puede usar un Foley 34F con un globo de 60 mL. Si cesa el sangrado, el catéter generalmente se retira después de 12 a 24 horas. Dispositivos similares para taponamiento incluyen Segstaken-Blakemore, Rusch y globos de reflujo y catéteres de condón (Antony, 2017; Georgiou, 2009).

Se ha desarrollado entusiasmo por globos intrauterinos especialmente contruidos para tratar la hemorragia por atonía uterina y otras causas. Se puede insertar e inflar un *globo posparto Bakri* o *BT-Cath* para taponar la cavidad endometrial y detener el sangrado (figura 41-5). La inserción requiere dos o tres miembros del equipo. El primero realiza una ecografía abdominal durante el procedimiento. El segundo coloca el globo desinflado en el útero y lo estabiliza. El tercer miembro instila el líquido para inflar el balón, e instila rápidamente al menos 150 mL, seguido de una instilación adicional durante unos pocos minutos para un total de 300 a 500 mL, para detener la hemorragia. Es razonable retirar el globo después de aproximadamente 12 horas (Einerson, 2017).

En estudios prospectivos, casi 150 mujeres se han manejado por hemorragia posparto con estos globos uterinos (Grönnvall, 2013; Kaya, 2016; Vintejoux, 2015). Tal vez un cuarto de los casos fueron causados por atonía uterina. Para todas las causas, se observó que

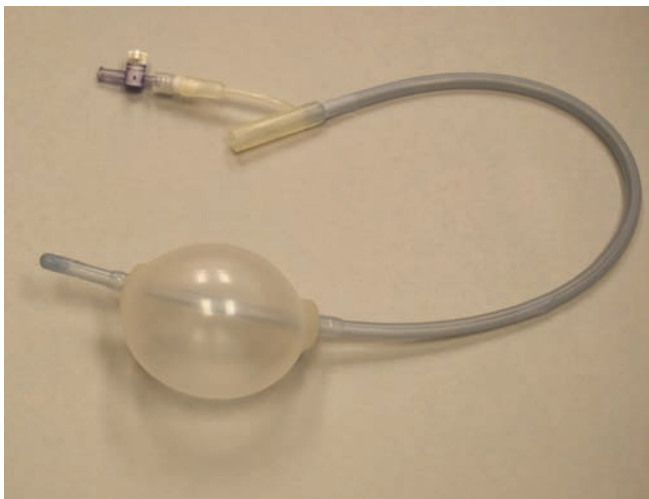


FIGURA 41-5 Globo intrauterino de Bakri para hemorragia posparto.

la tasa de éxito era cerca de 85%. También se han descrito combinaciones de taponamiento con balón y suturas de compresión uterina (Diemert, 2012; Yoong, 2012). Los fallos de todos éstos requieren diversos métodos quirúrgicos, incluida la histerectomía.

Procedimientos quirúrgicos

Éstos incluyen suturas de compresión uterina, ligadura de vasos pélvicos, embolización angiográfica e histerectomía. Estos se discuten en la página 792.

INVERSIÓN UTERINA

La inversión puerperal del útero es uno de los desastres hemorrágicos clásicos que se encuentran en la obstetricia. A menos que se reconozca y maneje de manera adecuada, el sangrado asociado a menudo es masivo. Los factores de riesgo incluyen solo o en combinación: 1) implantación fúndica de la placenta, 2) atonía uterina, 3) tracción del cordón aplicada *antes* de la separación de la placenta y 4) placenta adherida anormalmente, como en los síndromes de acretismo (p. 777).

En dependencia de cuál de estos factores son los que contribuyen a la hemorragia, la incidencia y la gravedad de la inversión uterina varían. Hay una severidad progresiva de inversión como se muestra en la figura 41-6. El peor escenario es la inversión completa con el útero que sobresale del canal del parto (figura 41-7).

La incidencia de la inversión uterina varía de 1 en 2 000 a 1 en 20 000 partos vaginales (Coad, 2017; Ogah, 2011; Rana, 2009; Witteveen, 2013). Nuestras experiencias en el Hospital Parkland concuerdan con la mayor incidencia de 1:2 000. Esto es a pesar de nuestra política de desalentar la extracción de la placenta sólo con la tracción del cordón umbilical y antes de tener la certeza de su separación. Se desconoce si el *manejo activo del trabajo de parto en la tercera etapa* con tracción del cordón umbilical se aplica aparentemente después de que los signos de separación placentaria aumentan las probabilidades de inversión uterina (Deneux-Tharaux, 2013; Gülmezoglu, 2012; Prick, 2013).

Reconocimiento y gestión

El reconocimiento inmediato de la inversión uterina mejora las posibilidades de una resolución rápida y un buen resultado (Furukawa, 2015b). Si no se reconoce inicialmente, es probable que la hemorragia continua provoque un examen más detenido del canal

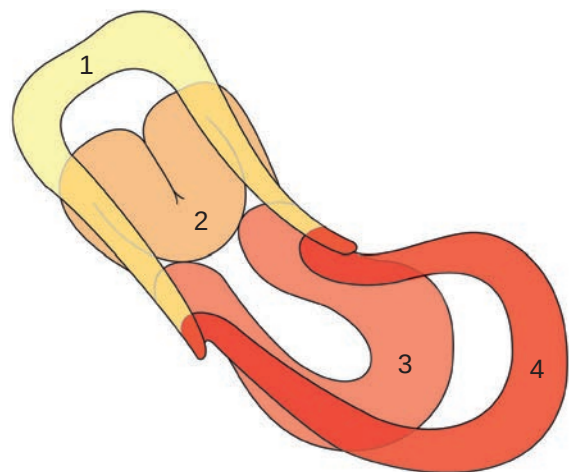


FIGURA 41-6 Grados progresivos de la inversión uterina.

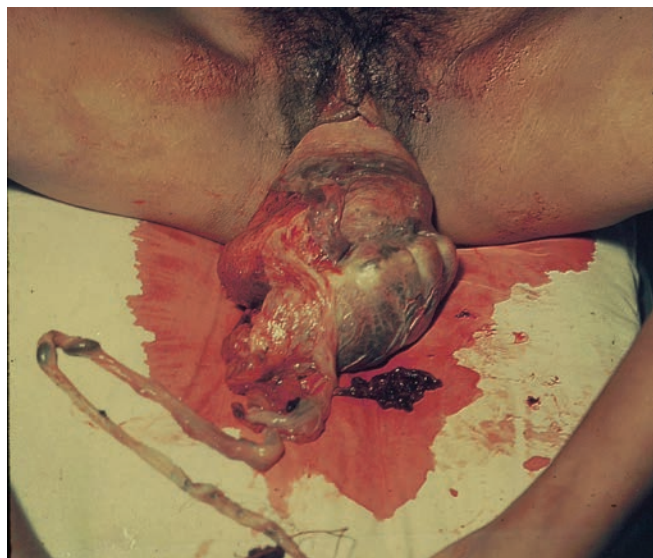


FIGURA 41-7 Muerte materna durante el parto en el hogar causado por la exsanguinación de la inversión uterina y una placenta acreta acumulada profundamente implantada.

de parto. Aunque la inversión completa suele ser evidente, el útero parcialmente invertido se puede confundir con un mioma uterino, y la ecografía puede ayudar a la diferenciación (Pan, 2015; Smulian, 2013). Muchos casos están asociados con una hemorragia inmediata que amenaza la vida y un cuarto requiere reemplazo de sangre (Coad, 2017).

Una vez que se reconoce cualquier grado de inversión uterina, se deben implementar varios pasos de manera urgente y simultánea:

1. Se convoca la asistencia inmediata, incluido el personal de obstetricia y anestesia.
2. La sangre se lleva a la sala de patos para uso potencial.
3. Se evalúa a la mujer para anestesia general de emergencia. Los sistemas de infusión intravenosa de gran calibre se aseguran para comenzar la infusión rápida de cristaloides y tratar la hipovolemia mientras se espera la llegada de hemoderivados.
4. Si el útero recientemente invertido no se ha contraído y retraído completamente y si la placenta ya se ha separado, el útero a menudo puede ser reemplazado simplemente empujando el fondo invertido con la palma de la mano y los dedos en la dirección del eje longitudinal de la vagina (**figura 41-8**). Algunos usan dos dedos rígidamente extendidos para empujar el centro del fondo hacia arriba. *Se tiene cuidado de no aplicar demasiada presión como para perforar el útero con las yemas de los dedos.*
5. Si la placenta aún está adherida, entonces se intentan reposicionar el útero con la placenta *in situ*. Muchos recomiendan ensayar con un fármaco tocolítico administrado por vía intravenosa como la terbutalina, el sulfato de magnesio o la nitroglicerina para la relajación uterina y el reposicionamiento (You, 2006). Si estos no proporcionan una relajación suficiente, entonces se administra un agente de inhalación halogenado de acción rápida. Después de que se reemplaza el útero, la placenta se extrae cuidadosamente de forma manual.
6. Si el reposicionamiento uterino falla con la placenta adherida, entonces se desprende y se aplica presión constante con el puño, la palma o los dedos al fondo invertido en un intento de empujarlo hacia arriba y a través del cuello uterino dilatado como se describe en el paso 4.

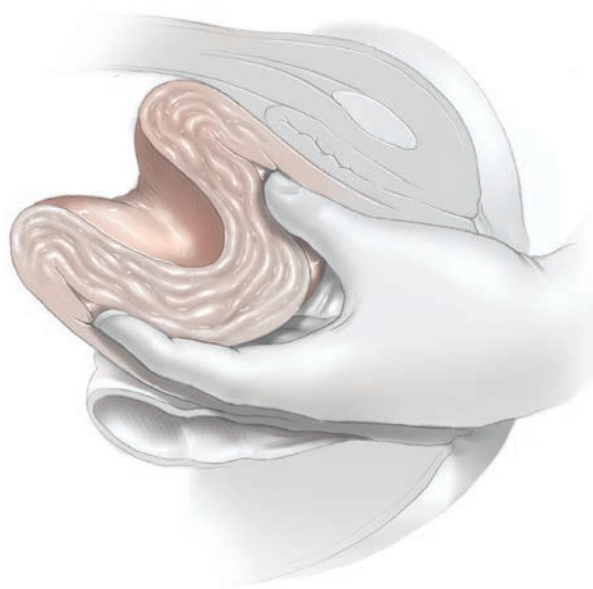


FIGURA 41-8 Reposición de la inversión uterina incompleta con la utilización de la mano en el abdomen para la palpación de la depresión similar a un cráter mientras simultáneamente se empuja suavemente el fondo invertido hacia arriba.

7. Una vez que el útero se restaura a su configuración normal, se detiene la tocólisis. Luego se inyecta oxitocina y se pueden administrar otros uterotónicos como se describe para la atonía (p. 759). Mientras tanto, el operador mantiene el fondo en su posición anatómica normal, en lo que aplica la compresión bimanual para controlar una hemorragia adicional hasta que el útero esté bien contraído (véase **figura 41-4**). El operador continúa monitoreando el útero por vía transvaginal para detectar evidencia de una inversión posterior. Se ha utilizado un globo de Bakri para mantener el útero reposicionado (Haeri, 2015; Ida, 2015).

Intervención quirúrgica

En la mayoría de los casos, el útero invertido puede restaurarse a su posición normal mediante las técnicas que se acaban de describir. Ocasionalmente, el reemplazo manual falla. Una causa es un anillo de constricción miometrial denso. En este punto, la laparotomía es indispensable. La configuración anatómica encontrada en la cirugía puede ser confusa, como se muestra en la **figura 41-9**. Con los agentes administrados para la tocólisis, se realiza un esfuerzo combinado para reposicionar el útero al empujar hacia arriba desde el exterior, y de manera simultánea presionar desde el abdomen. La aplicación de pinzas atraumáticas a cada ligamento redondo y la tracción hacia arriba puede ser útil: el *procedimiento de Huntington*. En algunos casos, puede ser útil colocar una sutura de tracción profunda en el fondo invertido o sujetarla con un fórceps de tejido. Cualquiera de estos procedimientos pueden ser técnicamente difíciles. Si un anillo de constricción aún impide el reposicionamiento, se realiza un corte quirúrgico sagital (*incisión de Haultain*) posteriormente a través del anillo muscular para liberarlo. Entonces el fondo expuesto puede ser reinvertido (Sangwan, 2009). Después del reemplazo uterino, se detienen los tocolíticos, se administran oxitocina y otros uterotónicos y se repara la incisión uterina. Se desconocen los riesgos de separación de esta incisión de histerotomía posterior durante el embarazo, la labor de parto y el parto. Más ilustraciones y debates se encuentran en *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*, 3a. edición (Zahn, 2017).

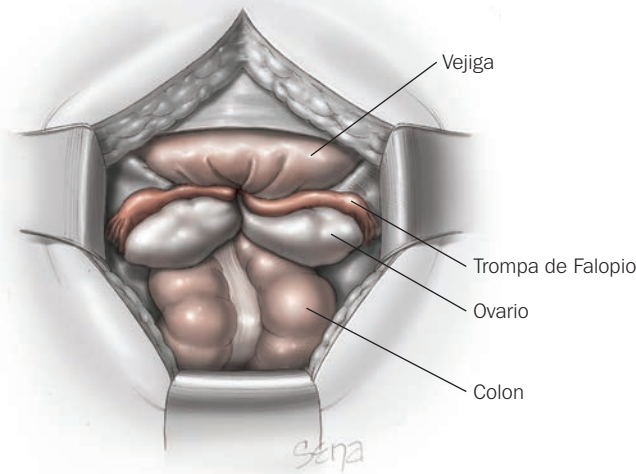


FIGURA 41-9 Anatomía quirúrgica de un útero completamente invertido visto desde arriba en la laparotomía.

En algunos casos, el útero volverá a invertirse casi inmediatamente después del reposicionamiento. Con este problema, se pueden usar suturas de compresión uterina para prevenir otra inversión (Matsubara, 2009; Mondal, 2012). Ocasionalmente, la inversión uterina puerperal crónica puede aparecer semanas después del parto.

LESIONES DEL CANAL DEL PARTO

El parto se asocia invariablemente con un traumatismo en el canal del parto, que incluye el útero y el cuello uterino, la vagina y el perineo. Las lesiones sufridas durante el trabajo de parto y el parto varían desde desgarros de la mucosa menores hasta laceraciones que crean hemorragias o hematomas que ponen en peligro la vida.

■ Desgarros vulvovaginales

Según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b), hasta 80% de las mujeres sufren algún tipo de desgarros en el parto vaginal. Éstos pueden estar situados proximal o distalmente a lo largo del tracto genital inferior.

Primero, los desgarros pequeños de la pared vaginal anterior cerca de la uretra son relativamente comunes. A menudo son superficiales con poco o ningún sangrado, pero en ocasiones requieren suturas para la hemostasia. Los desgarros que son lo suficientemente grandes como para requerir una reparación extensa, están típicamente asociados con la dificultad a corto plazo de realizar una extracción al vacío, y un catéter permanente en la vejiga los eliminará.

Los desgarros perineales más profundos suelen ir acompañados de diversos grados de lesión en el tercio exterior de la bóveda vaginal. Algunos se extienden hasta involucrar el esfínter anal o profundidades variables de las paredes vaginales. La reparación de estos desgarros perineales se detalla en el capítulo 27 (p. 531).

Los desgarros que afectan al tercio medio o superior de la bóveda vaginal suelen ser comórbidos con lesiones del perineo o del cuello uterino. Estos a veces se pasan por alto a menos que la inspección sea exhaustiva. Los que se extienden hacia arriba suelen ser longitudinales. Éstos pueden seguir un parto espontáneo, pero con frecuencia son el resultado de lesiones sufridas durante el parto vaginal quirúrgico. La mayoría involucra tejidos subya-

centes más profundos y, por tanto, generalmente causa una hemorragia significativa, que se controla mediante la reparación de la sutura. Para esto, es obligatoria la analgesia o anestesia efectiva, la visualización clara, la asistencia capaz y la reanimación suficiente de la hipovolemia.

Los desgarros vaginales o cervicales extensos deben incitar una búsqueda cuidadosa de evidencia de hemorragia retroperitoneal o de perforación peritoneal con hemorragia. Además, se considera que la exploración intrauterina excluye desgarros o roturas uterinas (Conrad, 2015). Si se sospecha fuertemente de una perforación peritoneal o una ruptura uterina, se considera la laparotomía (Rafi, 2010). Como se explica más adelante (p. 793), la imagen y la embolización potencial pueden ser adecuadas para grandes hematomas retroperitoneales.

■ Laceraciones del cuello uterino

Las laceraciones superficiales del cuello uterino se pueden ver en una inspección cercana en más de la mitad de todos los partos vaginales. La mayoría de estos miden <0.5 cm y rara vez requieren reparación. Las laceraciones más profundas son menos frecuentes, pero incluso éstas pueden pasar desapercibidas. Debido al sesgo en la evaluación, se describen los incidentes variables. Por ejemplo, con una inspección cercana, la incidencia de laceraciones del cuello del útero en la base de datos del Consorcio sobre Trabajo Seguro fue de 1% en nulíparas y 0.5% en multíparas (Landy, 2011). Pero, la incidencia general en un estudio de más de 81 000 mujeres israelíes fue sólo de 0.16% (Melamed, 2009). Es más probable que estas laceraciones se asocien con el parto vaginal asistido por aspiración o fórceps (Fong, 2014).

Las laceraciones cervicales no suelen ser problemáticas a menos que causen hemorragia o se extiendan a la vagina. En raras ocasiones, el cuello uterino puede estar total o parcialmente expulsado de la vagina en las prótesis anterior, posterior o lateral, una lesión denominada *colporrexia*. Otra lesión rara es cuando hay avulsión de toda la porción vaginal desde el resto del cuello uterino, lo que se denomina *desprendimiento anular o circular*. Esas lesiones a veces aparecen después de rotaciones con fórceps difíciles o de partos efectuados a través de un cuello uterino no dilatado por completo, con aplicación de las hojas de los fórceps sobre el cuello uterino. En algunas mujeres, las laceraciones cervicales alcanzan el segmento uterino inferior e involucran la arteria uterina y sus ramas principales. Ocasionalmente se extienden hacia la cavidad peritoneal. Las laceraciones más graves generalmente se manifiestan como una hemorragia externa o como un hematoma, sin embargo, en ocasiones pueden ser insospechadas. En el estudio israelí que se acaba de citar, casi 11% de las mujeres con una laceración cervical requirieron transfusiones de sangre (Melamed, 2009).

A veces, el labio cervical anterior edematoso se comprime entre la cabeza fetal y la sínfisis del pubis materno. Esto generalmente tiene poca importancia y se resuelve espontáneamente. En raras ocasiones, esto causa isquemia severa y el labio anterior puede sufrir necrosis y posteriormente se separa del resto del cuello uterino.

Al igual que con los desgarros vulvovaginales, las laceraciones cervicales pueden apreciarse más completamente con una exposición adecuada, que puede lograrse mejor con la transferencia a una sala de operaciones. Un asistente aplica una presión firme hacia abajo sobre el útero, mientras que el operador ejerce una suave tracción en los labios del cuello uterino con unas pinzas de anillo. Un segundo asistente puede proporcionar incluso una mejor exposición con retractores de la pared vaginal en ángulo recto o retractores vaginales Breisky. El uso de dispositivos de succión también puede ayudar a la visualización.

En general, las laceraciones cervicales de 1 e incluso 2 cm no se reparan a menos que exista sangrado. Estas laceraciones se curan rápidamente y, en última instancia, causan un cambio impor-



FIGURA 41-10 Reparación de laceración cervical con exposición quirúrgica apropiada. Las suturas absorbibles continuas se colocan comenzando por el ángulo superior de la laceración.

tante de la forma redonda del orificio externo, y lo hace estrellado o irregular lo cual indica un parto previo.

Las laceraciones cervicales profundas generalmente requieren reparación quirúrgica. Cuando la laceración se limita al cuello uterino o incluso cuando se extiende un poco al fórnix vaginal, se obtienen resultados satisfactorios con la sutura del cuello uterino después de exponerlo como se muestra en la **figura 41-10**. Mientras se reparan las laceraciones cervicales, cualquier laceración vaginal asociada o una episiotomía se pueden taponar con paquetes de gasa para detener el sangrado. Debido a que la hemorragia generalmente proviene del ángulo superior de la herida, la primera sutura con 2-0 crómico o poliglactina se coloca en el tejido por encima del ángulo. Posteriormente, las suturas de bloqueo interrumpido o continuo se colocan en serie hacia el operador. Si el útero está involucrado y la hemorragia persiste, algunos de los métodos que se describen más adelante (p. 792) pueden ser necesarios para obtener la hemostasia.

■ Hematomas puerperales

Clasificación y riesgos

Los hematomas pélvicos pueden tener varias manifestaciones anatómicas después del parto. Una clasificación es anatómica y describe hematomas vulvares, vulvovaginales, paravaginales y retroperitoneales. Los hematomas vulvares pueden afectar el bulbo vestibular o las ramas de la arteria pudenda, que son las arterias rectales inferiores, perineales y del clitoris (**figura 41-11**). Los hematomas paravaginales pueden afectar la rama descendente de la arteria uterina. En algunos casos, un vaso desgarrado se encuentra por encima de la fascia pélvica, y se desarrolla un hematoma por encima de ella. Éstos pueden extenderse hacia la parte superior del canal vaginal y casi pueden ocluir su luz. El sangrado continuo puede diseccionarse en dirección retroperitoneal para formar una masa palpable sobre el ligamento inguinal. En algunos casos, in-

cluso puede diseccionarse en dirección ascendente detrás del colon hasta la flexura hepática (Rafi, 2010).

Los riesgos para los hematomas puerperales incluyen laceración vaginal o perineal, la episiotomía o un parto quirúrgico (Iskender, 2016). Cualquier hematoma también puede desarrollarse después del estiramiento y la rotura de un vaso sanguíneo sin una laceración asociada (Nelson, 2012). Esto puede ser especialmente cierto en el parto con fórceps. En ocasiones, se asocian con una coagulopatía subyacente (p. 782).

Diagnóstico

Los hematomas perineales, vulvares y paravaginales pueden desarrollarse de manera rápida y frecuente y causar un dolor insopportable (**figura 41-12**). Se desarrolla rápidamente una inflamación tensa y dolorosa de tamaño variable que invade la luz de la vagina y hace que la piel o el epitelio suprayacente se convierta en equimótico. Un hematoma paravaginal puede escapar de la detección inicialmente. Sin embargo, los síntomas de presión pélvica, dolor o incapacidad para orinar deben impulsar la evaluación. Otros hematomas pueden pasar desapercibidos hasta que se manifiesten otras medidas de hipovolemia. Cuando hay una extensión por encima del elevador del ano, el hematoma se amplía hacia arriba en el espacio paravaginal y entre las hojas del ligamento ancho. El hematoma puede escapar a la detección hasta que se sienta en la palpación abdominal o hasta que se desarrolle la hipovolemia. La imagen con ecografía o la exploración por tomografía computarizada puede ser útil (Cichowski, 2017; Kawamura, 2014; Takeda, 2014).

Tratamiento clínico y manejo

Los pequeños hematomas a menudo permanecen contenidos y mostraban una expansión mínima. En otros, los tejidos que recubren un hematoma en expansión pueden romperse por necrosis por presión. En algunos, puede aparecer una hemorragia profusa, pero en otros casos, el hematoma drena en forma de grandes coágulos y sangre vieja. En aquellos que involucran el espacio paravaginal y se extienden por encima del cabestrillo de elevador, el sangrado retroperitoneal puede ser masivo y ocasionalmente fatal. Finalmente, nos hemos encontrado con algunos hematomas que se repitieron hasta 2 semanas después del parto (Cunningham, 2017a).

Los hematomas vulvovaginales se manejan de acuerdo con su tamaño, ubicación, duración desde el parto y expansión. Si cesa el sangrado, los hematomas de tamaño pequeño a moderado pueden tratarse a la expectativa hasta que se absorban. Pero, si el dolor es intenso o si el hematoma sigue agrandándose, es preferible la exploración quirúrgica. *La pérdida de sangre con hematomas puerperales grandes es casi siempre mucho mayor que la estimación clínica.* La hipovolemia es frecuente y a menudo se requieren transfusiones cuando es necesaria la reparación quirúrgica.

Para su reparación, se realiza una incisión en el punto de máxima distensión, se evacúan la sangre y los coágulos y se ligan los puntos de sangrado. La cavidad puede entonces ser obliterada con suturas absorbibles. A menudo, no se identifican sitios de sangrado. No obstante, la cavidad del hematoma evacuado se cierra quirúrgicamente y la vagina se tapona durante 12 a 24 horas. Los hematomas elevados son más difíciles de tratar. Aunque algunos pueden ser evacuados por incisiones vulvares o vaginales, la laparotomía o la embolización intervencionista, que se describen a continuación, son una consideración si el sangrado continúa.

La embolización angiográfica se ha vuelto popular para el tratamiento de algunos hematomas puerperales. Esto es especialmente cierto para el hematoma por encima del elevador del ano o retroperitoneal. La embolización se puede usar de manera princi-

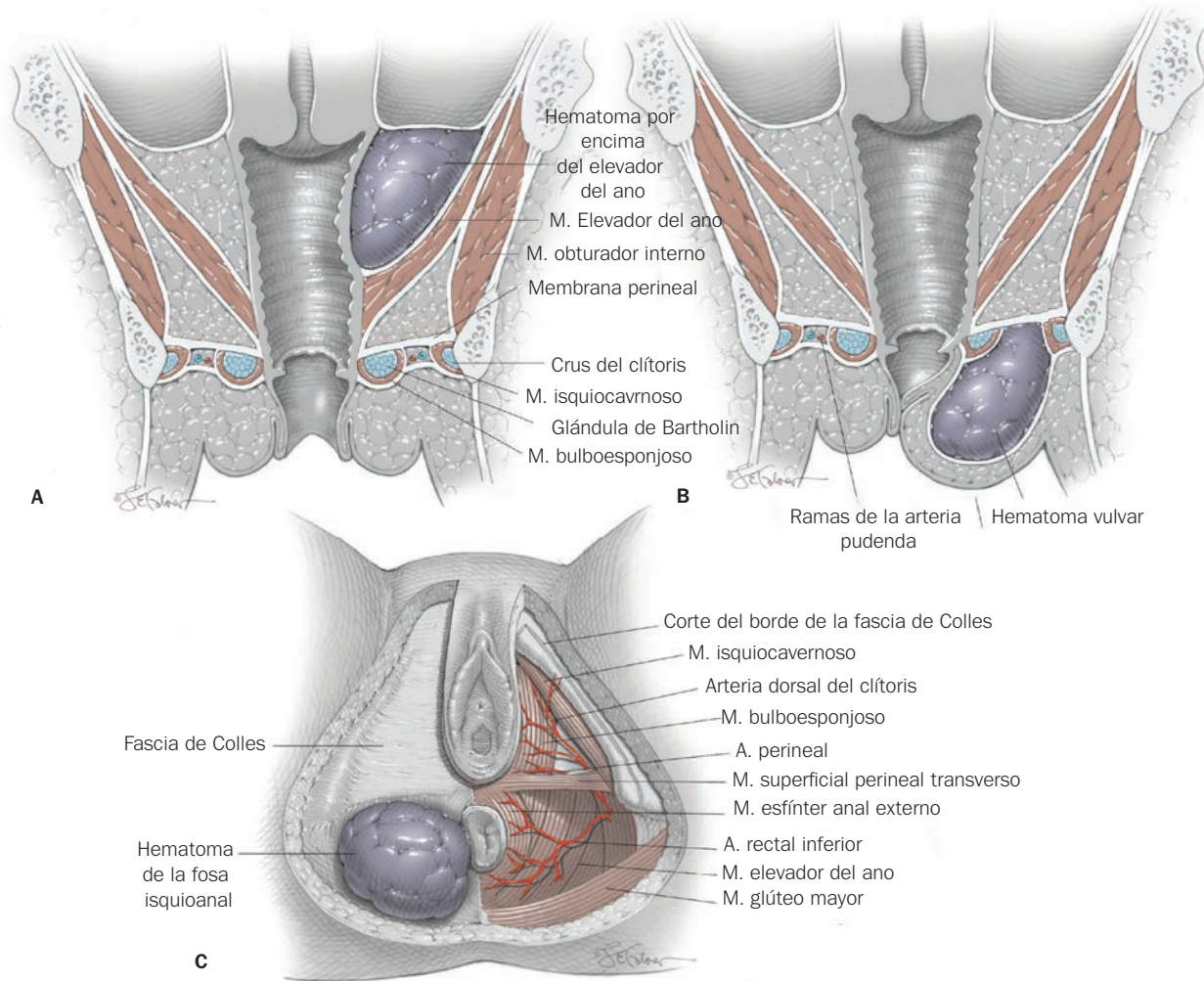


FIGURA 41-11 Dibujo esquemático que muestra los tipos de hematomas puerperales. **A.** Vista coronal que muestra un hematoma por encima del elevador del ano. **B.** Vista coronal que muestra un hematoma del triángulo perineal anterior. **C.** Vista perineal que muestra la anatomía del triángulo perineal posterior y un hematoma de fosa isquioanal. (Reproducida con autorización de Cunningham FG. *Genital tract lacerations and hematomas*. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. edición. New York: McGraw-Hill Education; 2017a.)



FIGURA 41-12 Hematoma del triángulo perineal anterior del lado izquierdo asociado a una laceración vaginal después del parto espontáneo en una mujer con coagulopatía de consumo de hígado graso agudo del embarazo.

pal, o más tal vez secundaria, si los intentos quirúrgicos en la hemostasia han fallado o si el hematoma es difícil de acceder quirúrgicamente (Distefano, 2013; Lee, 2012; Poujade, 2012). También se ha descrito el uso de un globo de Bakri para un hematoma paracervical (Gizzo, 2013; Grönnvall, 2013). Finalmente, se informó el drenaje guiado por ultrasonido de un hematoma por encima del elevador del ano recurrente (Mukhopadhyay, 2015).

■ Ruptura uterina

Factores predisponentes

La ruptura uterina frecuentemente es catastrófica. Puede ser una ruptura *primaria*, definida como aquella que ocurre en un útero intacto o sin cicatrices previamente, o puede ser *secundaria* y asociada con una incisión, lesión o anomalía preexistente del miometrio. Algunas de las etiologías asociadas con la ruptura uterina se presentan en el [cuadro 41-3](#). Es importante destacar que la contribución de cada una de estas causas subyacentes ha cambiado notablemente durante los últimos 50 años. Específicamente, antes de 1960, cuando la tasa de partos por cesárea era mucho menor y las mujeres de gran paridad eran numerosas, predominaba la ruptura

CUADRO 41-3 Algunas causas de la ruptura uterina

Lesión uterina preexistente o anomalía	Lesión uterina o anomalía en el embarazo actual
Cirugía que involucra el miometrio: Cesárea o histerotomía Ruptura uterina reparada previamente Incisión de miomectomía a través o hacia el endometrio Resección cornual profunda de la trompa de Falopio intersticial Metroplastia Traumatismo uterino coincidental: Aborto con instrumentación: cureta aguda o de succión, sonidos Traumatismo penetrante o no penetrante: asaltos, accidentes de vehículos, balas, cuchillos Ruptura silenciosa en el embarazo anterior Congénito: Embarazo en cuerno uterino no desarrollado Tejido conectivo defectuoso: síndrome de Marfan o Ehlers-Danlos	Antes del parto: Contracciones persistentes, intensas, espontáneas Estimulación del parto: oxitocina o prostaglandinas Instilación intraamniónica: solución salina o prostaglandinas Perforación por catéter de presión uterina interno Traumatismo externo: penetrante o no penetrante Versión externa Sobredistensión uterina: hidramnios, embarazo múltiple Durante el parto: Versión interna del segundo gemelo Parto difícil con fórceps Trabajo de parto rápido y tumultuoso Parto de nalgas Anomalía fetal que distiende el segmento inferior Presión uterina vigorosa durante el parto Extracción manual difícil de la placenta Adquirida: Síndromes de placenta acreta Neoplasia trofoblástica gestacional Adenomiosis Saculación del útero retrovertido atrapado

uterina primaria. A medida que aumentaba la incidencia de cesárea y especialmente cuando una prueba posterior de trabajo de parto en estas mujeres llegó a prevalecer a lo largo de la década de 1990, la ruptura uterina a través de la cicatriz de la histerotomía por cesárea se convirtió en la causa principal (Gibbins, 2015; Mone, 2016). Sin embargo, al mismo tiempo que disminuyó el entusiasmo por una prueba de trabajo de parto en mujeres con un parto por cesárea anterior, las tendencias de incidencia para los dos tipos de ruptura han cambiado nuevamente. En un estudio de 3 942 casos de rotura uterina en más de 15 millones de mujeres, aproximadamente la mitad eran mujeres con un parto anterior por cesárea (Yao, 2017). En 40 casos de ruptura en el Hospital Parkland de 2009 a 2016, 15 eventos (37%) fueron primarios y 25 (63%) fueron secundarios (Happe, 2017).

Los riesgos adicionales para la ruptura incluyen otras operaciones o manipulaciones previas que traumatizan el miometrio. Algunos ejemplos son el legrado o perforación uterina, la ablación endometrial, la miomectomía o la histeroscopia quirúrgica (Kieser, 2002; Pelosi, 1997). En un estudio realizado por Porreco y sus colegas (2009), siete de las 21 mujeres sin un parto por cesárea se habían sometido a una cirugía uterina previa.

En los países desarrollados, la incidencia de ruptura es de 1 en 4 800 partos (Getahun, 2012). Durante un periodo de 40 años en Noruega, la tasa de ruptura uterina aumentó significativamente alrededor de 1 en 1 560 partos (Al-Zirqi, 2016). La frecuencia de la ruptura primaria, sin embargo, se aproxima a 1 en 10 000 a 15 000 nacimientos (Porreco, 2009). Como se discutió, una de las razones es la disminución en la incidencia de mujeres de gran paridad. Otra es que la estimulación uterina excesiva o inapropiada con oxitocina, que antes era la causa frecuente ha desaparecido en su mayoría. Maggio y asociados (2014) no encontraron asociación entre el número de unidades de Montevideo y la ruptura uterina secundaria. Además, en un análisis reciente de tres ensayos que

compararon regímenes de oxitocina en dosis altas *versus* bajas, la tasa de ruptura uterina no difirió entre los grupos (Budden, 2014). La tasa de ruptura se eleva con la inducción secuencial del parto con prostaglandinas y oxitocina (Al-Zirqi, 2017). En el Hospital Parkland, también hemos encontrado ruptura uterina primaria en un número dispar de mujeres en las que se indujo el parto con prostaglandina E₁.

El traumatismo abdominal no penetrante puede precipitar la ruptura uterina. Aunque el útero embarazado distendido es sorprendentemente resistente, las mujeres embarazadas que sufren tal trauma deben ser observadas cuidadosamente para detectar signos de ruptura del útero (capítulo 47, p. 927). En un estudio de 13 casos de rotura uterina primaria, el trauma representó tres casos (Miller, 1996). Otras causas de rotura traumática que son poco comunes hoy en día son las debidas a la versión podálica interna y la extracción, el parto con pinzas difíciles, la extracción de nalgas y el agrandamiento fetal inusual, como ocurre con la hidrocefalia.

Las asociaciones poco frecuentes de ruptura son anomalías uterinas o embarazo multifetal (Bankada, 2015; Tarney, 2013; Tola, 2014). Ocasionalmente, la debilidad focal inherente en el miometrio predispone a la ruptura. Los ejemplos incluyen anomalías anatómicas, leiomiomas, adenomiosis, coriocarcinoma y defectos del tejido conectivo, como el síndrome de Ehlers-Danlos (Arici, 2013; Nikolaou, 2013; Noh, 2013; Ramskill, 2014; Sun, 2016).

Patogénesis

La ruptura del útero previamente intacto durante el parto, con mayor frecuencia implica el segmento uterino inferior adelgazado. Cuando la lesión se encuentra en las inmediaciones del cuello uterino, con frecuencia se extiende de manera transversal u oblicua. Cuando la laceración se forma en la porción del útero adyacente al ligamento ancho, el desgarro es generalmente longitudinal. Aun-

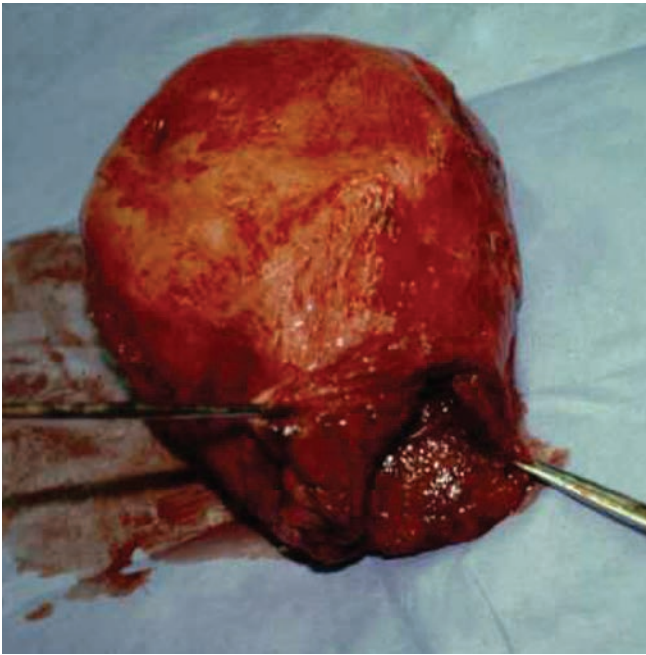


FIGURA 41-13 Espécimen de histerectomía supracervical que muestra ruptura uterina durante el parto espontáneo con un desgarro vertical en el borde lateral izquierdo del segmento uterino inferior.

que estas laceraciones se desarrollan principalmente en el segmento uterino inferior, pueden extenderse hacia arriba en el segmento activo o hacia abajo a través del cuello uterino y hacia la vagina (figura 41-13). En algunos casos, la vejiga también puede estar lacerada. Si la ruptura es de un tamaño adecuado, los contenidos uterinos generalmente escaparán a la cavidad peritoneal. Sin embargo, si la parte fetal que se presenta está firmemente enganchada, sólo una parte del feto puede ser extruida del útero. El pronóstico fetal depende en gran medida del grado de separación placentaria y la magnitud de la hemorragia materna y la hipovolemia. En algunos casos, el peritoneo suprayacente permanece intacto, y esto suele ir acompañado de una hemorragia que se extiende hacia el ligamento ancho para causar un hematoma retroperitoneal grande.

Después del parto vaginal en un útero sin cicatrices, nosotros y otros investigadores hemos encontrado a veces casos de un desgarro incompleto en el interior del útero que se extiende verticalmente hacia el segmento activo y es una fuente de hemorragia abundante (Conrad, 2015). Estas laceraciones generalmente no son visibles desde abajo, pero se encuentran en el momento de la histerectomía para un sangrado intratable a pesar de un útero contraído. La hemorragia con este tipo de laceraciones puede ser abundante, y el sangrado generalmente no disminuye hasta que los pedículos de la arteria uterina se sujetan bilateralmente.

Manejo y resultados

Las variadas presentaciones clínicas de la ruptura uterina y su manejo se discuten en detalle en el capítulo 31 (p. 598). En las estadísticas de mortalidad materna más recientes de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, la ruptura uterina representó casi 10% de las muertes causadas por hemorragias (Creanga, 2015, 2017). La morbilidad materna incluye la histerectomía que puede ser necesaria para controlar la hemorragia. Las tasas de mortalidad y morbilidad perinatal, que pueden incluir

deterioro neurológico grave, también son altas (Gibbins, 2015; Porreco, 2009). La obesidad materna concomitante con ruptura uterina se asocia con mayores tasas de resultados neonatales adversos (Yao, 2017).

DESPRENDIMIENTO DE LA PLACENTA

■ Etiopatogenia

La separación de la placenta, ya sea parcial o totalmente, de su lugar de implantación antes del parto se describe con el término latino *abruptio placentae*. Traducido literalmente, esto se refiere a “rasgarse de la placenta”, que denota un accidente repentino que es una característica clínica de la mayoría de los casos. En el sentido más puro, el término engorroso y por tanto poco utilizado, de *separación prematura de la placenta implantada normalmente* es más descriptivo porque excluye la separación de una placenta previa.

El desprendimiento de la placenta se inicia por una hemorragia en la decidua basal. La decidua luego se divide, dejando una capa delgada adherida al miometrio. En consecuencia, el proceso comienza como un hematoma decidual y se expande para causar la separación y la compresión de la placenta adyacente. Se han postulado causas incitantes de muchos casos. El fenómeno de alteración de la invasión trofoblástica con aterosclerosis posterior se relaciona en algunos casos de preeclampsia complicada por un desprendimiento (Brosens, 2011). La inflamación o infección puede contribuir al desprendimiento de la placenta (Mhatre, 2016; Nath, 2007). Los hallazgos histológicos no se pueden utilizar para determinar el momento del desgarro (Chen, 2017).

El desprendimiento probablemente comienza con la ruptura de una arteria espiral decidual y luego un hematoma retroplacentario en expansión. En las primeras etapas de desprendimiento de la placenta, los síntomas clínicos pueden estar ausentes. Incluso con sangrado continuo y separación placentaria, el desprendimiento de la placenta puede ser *total* o *parcial* (figura 41-14). Con cualquiera de las dos, el sangrado generalmente se insinúa entre las membranas y el útero, y finalmente se escapa por el cuello uterino para causar una *hemorragia externa*. Con menos frecuencia, la sangre se retiene entre la placenta desprendida y el útero, lo que lleva a *hemorragia oculta* y retraso en el diagnóstico.

Este retraso se traduce en mayores riesgos maternos y fetales. También con hemorragia oculta, la probabilidad de coagulopatía de consumo es elevada. Esto se debe a que el aumento de la presión en el espacio intervelloso, causado por la expansión del coágulo retroplacentario, fuerza a la tromboplastina placentaria a la circulación materna (p. 784).

La mayor parte de la sangre en el hematoma retroplacentario en un desprendimiento placentario no traumático es materna. Esto se debe a que la hemorragia se deriva de la separación dentro de la decidua materna, y las vellosidades placentarias usualmente están intactas al inicio. En 78 mujeres en el Hospital Parkland con desprendimiento placentario no traumático, se documentó hemorragia fetal-materna en sólo 20%, y todas tenían <10 mL de pérdida de sangre fetal (Stettler, 1992). Atkinson y sus colegas (2015) identificaron células fetales en sangre periférica en sólo 4% de 68 mujeres con desprendimiento de placenta.

Cuando se sospecha clínicamente, se observa un desprendimiento en una placenta recién liberada como una depresión circunscrita en la superficie materna. Por lo general, mide unos pocos centímetros de diámetro y está cubierta por sangre oscura y coagulada. Debido a que se requieren varios minutos para que estos cambios anatómicos se materialicen, una placenta separada muy reciente puede parecer totalmente normal en el parto. Nuestras experiencias

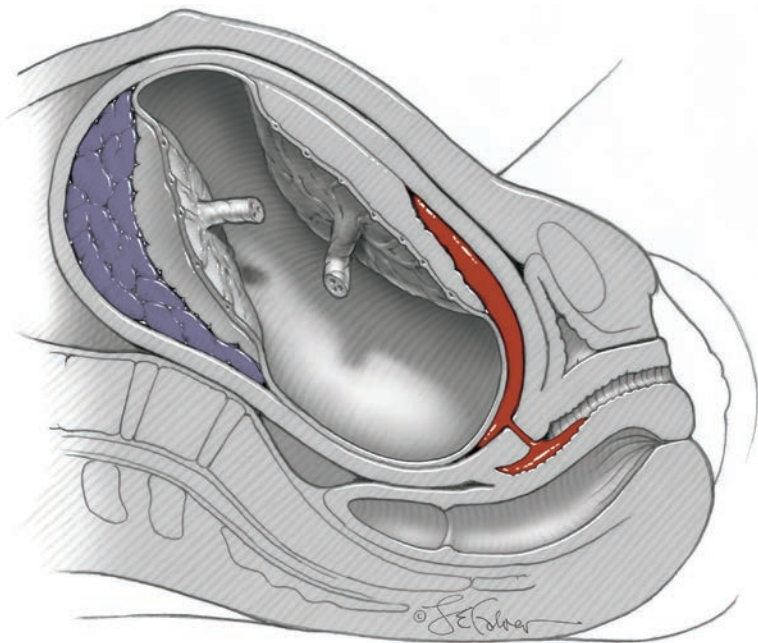


FIGURA 41-14 Esquema de desprendimiento de placenta. Se muestra a la izquierda un desprendimiento placentario total con hemorragia oculta. A la derecha hay un desprendimiento parcial con sangre y coágulos que se disecan entre las membranas y la decidua al orificio cervical interno y luego se introducen externamente en la vagina.

son como las de Benirschke y asociados (2012) en que la “edad” del coágulo retroplacentario no se puede determinar con exactitud. En el ejemplo que se muestra en la **figura 41-15**, un gran coágulo oscuro está bien formado, ha deprimido el bulto placentario y es probable que tenga al menos varias horas de vida.

Definir la severidad del desprendimiento de la placenta es problemático. Hemos considerado que el desgarro es grave cuando el feto muere, sin embargo, las complicaciones maternas y fetales pueden ser graves incluso con un feto nacido vivo. Ananth y sus colaboradores (2016) han definido *abrupciones severas* que muestran uno o más de los siguientes: 1) secuelas maternas que inclu-

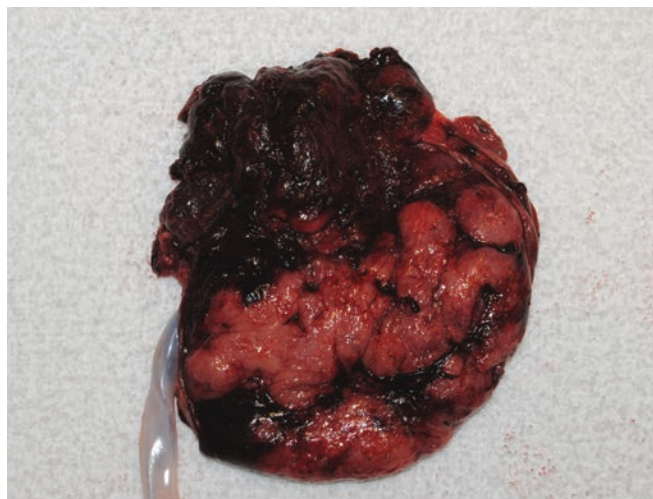


FIGURA 41-15 Desprendimiento placentario parcial con un coágulo adherente oscuro.

yen coagulación intravascular diseminada, choque, transfusión, histerectomía, insuficiencia renal o muerte; 2) complicaciones fetales como el estado fetal no tranquilizador, la restricción del crecimiento o la muerte, o 3) resultados neonatales que incluyen muerte, parto prematuro o restricción del crecimiento.

Desprendimiento traumático

El trauma externo, generalmente por accidentes automovilísticos o asalto agravado, puede causar la separación de la placenta. La frecuencia de desprendimiento originada por el trauma varía. Kettel (1988) y Stafford (1988) y sus asociados han enfatizado adecuadamente que el desprendimiento puede provenir de un trauma relativamente menor. La presentación clínica y las consecuencias de estas abrupciones difieren algo de los casos espontáneos. Por ejemplo, la hemorragia materno-fetal asociada, aunque rara vez es clínicamente significativa con la mayoría de los desprendimientos espontáneos, es más común con el traumatismo debido a desgarros placentarios o “fracturas” concomitantes (capítulo 47, p. 928). El sangrado fetal con un promedio de 12 mL se observó en un tercio de las mujeres con un desprendimiento traumático informado por Pearlman (1990). En ocho mujeres atendidas en el Hospital Parkland, encontramos hemorragia materno-fetal de 80 a 100 mL en tres de los ocho casos de desprendimiento placentario traumático (Stettler, 1992). Es importante destacar que, en algunos casos de traumatismo, un

rastreo de la frecuencia cardíaca fetal no alentadora puede no estar acompañado por otra evidencia de separación placentaria. Un trazado sinusoidal es un ejemplo. La abrupción traumática se considera con más detalle en el capítulo 47 (p. 928).

Desprendimiento crónico

Algunos casos de separación placentaria crónica comienzan temprano en el embarazo. Dugoff y colaboradores (2004) observaron una asociación entre algunos marcadores de aneuploidía del suero materno anormalmente elevados y el desprendimiento posterior. Otros han correlacionado el sangrado del primer y segundo trimestre con el desprendimiento placentario del tercer trimestre (Ananth, 2006; Weiss, 2004). En algunos casos de desprendimiento crónico, el oligohidramnios subsiguiente desarrolla una *secuencia crónica de desprendimiento-oligohidramnios*, CAOS (*chronic abruption-oligohydramnios sequence*) (Elliott, 1998). Incluso más adelante en el embarazo, la hemorragia con formación de hematoma retroplacentario ocasionalmente se detiene completamente sin parto. Estas mujeres pueden tener niveles séricos anormalmente elevados de alfa-fetoproteína o placenta específicas de RNA como marcadores del evento (Miura, 2016; Ngai, 2012).

Frecuencia

La incidencia informada de desprendimiento placentario varía debido a los diferentes criterios utilizados para el diagnóstico. Dicho esto, su frecuencia promedia 0.5% o 1 en 200 entregas. De una base de datos de casi 28 millones de nacimientos desde 2006 hasta 2012, la incidencia de desprendimiento de placenta fue de casi 1% (Ananth, 2016). De una cohorte de más de 1.57 millones de nacimientos en los Países Bajos, Ruiter y colaboradores (2015) encontraron que la frecuencia fue del 0.22%: 1 en 450. En más de 250 000 partos en el Hospital Parkland desde 2000 hasta 2015, la

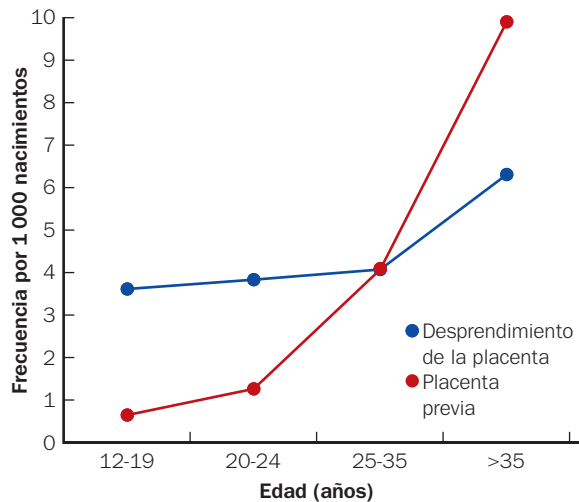


FIGURA 41-16 Frecuencia de desprendimiento de la placenta y placenta previa por edad materna en el Hospital Parkland desde 2000 hasta 2015.

incidencia de desprendimiento de placenta promedió 0.35% o 1 en 290 (figura 41-16).

La frecuencia de desprendimiento de placenta ha aumentado en este país, y la mayor parte de este aumento se produce en mujeres negras (Ananth, 2005, 2016). Sin embargo, en el Hospital Parkland, la frecuencia de desprendimiento severo ha disminuido. Esta discrepancia puede explicarse en parte por las variaciones en el manejo de la preeclampsia de inicio temprano (capítulo 40, p. 728). Específicamente, con el desprendimiento de la placenta tan extenso como para matar al feto, la incidencia fue de 0.24% o 1 en 420 nacimientos desde 1956 hasta 1967 (Pritchard, 1967).

A medida que disminuyó la cantidad de mujeres de alta paridad que dieron a luz junto con una mejor disponibilidad de atención prenatal y transporte de emergencia, la frecuencia de desprendimiento que causó la muerte fetal se redujo a 0.12% hasta 1989 en nuestra población obstétrica. Y, más recientemente hasta 2015, disminuyó a 0.05% o 1 en 2060.

■ Morbilidad y mortalidad perinatal

En general, los resultados perinatales están influenciados por la edad gestacional y la frecuencia de desprendimiento de la placenta aumenta a lo largo del tercer trimestre. Como se ve en la figura 41-17, más de la mitad de los desprendimientos de placenta en el Hospital Parkland se desarrollaron en la edades gestacionales ≥ 37 semanas. Sin embargo, la mortalidad y la morbilidad perinatales son más comunes con los desprendimientos anteriores (Furukawa, 2015a). De otros factores relacionados, las principales anomalías congénitas fetales tienen una mayor asociación con el desprendimiento de la placenta (Riihimäki, 2013).

Si bien las tasas de muerte fetal han disminuido, la contribución de la reducción como causa de muerte fetal aún es importante porque otras causas también han disminuido. Por ejemplo, desde principios de la década de 1990, del 10 a 12% de todas las muertes fetales en el tercer trimestre en el Hospital Parkland han sido consecuencia de un desprendimiento de placenta. Otros han documentado altas tasas de mortalidad perinatal causada por desprendimiento de la placenta. Salihi y sus colegas (2005) analizaron más de 15 millones de nacimientos únicos entre 1995 y 1998. La tasa de mortalidad perinatal asociada con desprendimiento de placenta fue de 119 por 1 000 nacimientos, en comparación con 8 por 1 000 para la población obstétrica general.

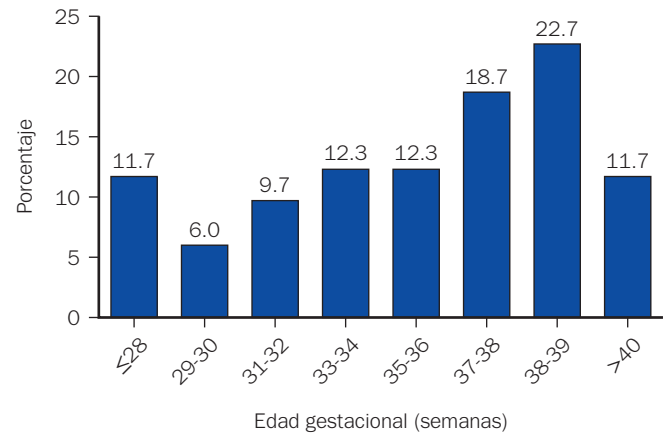


FIGURA 41-17 Frecuencia de desprendimiento de placenta por edad gestacional en el Hospital Parkland.

Las muertes neonatales son comunes después de desprendimiento de la placenta. En el Hospital Parkland, 15% de los recién nacidos vivos murieron. La morbilidad perinatal, a menudo grave, también es común en los recién nacidos sobrevivientes (Abdella, 1984). Estudios realizados por Matsuda y colaboradores (2003, 2013) informaron que 20% de los sobrevivientes desarrollaron parálisis cerebral. Estas observaciones son similares a las nuestras del Hospital Parkland. Cabe destacar que 20% de los recién nacidos vivos de mujeres con desprendimiento tuvieron acidemia grave, definida por un cordón sanguíneo arterial de pH <7.0 o un déficit de base de ≥ 12 mmol/L. Una revisión confirmó el riesgo asociado de parálisis cerebral (Downes, 2017). Aun así, Ananth y sus colaboradores (2017) atribuyen que los resultados adversos del desarrollo neurológico son atribuibles en gran medida al parto prematuro.

■ Factores predisponentes

Factores demográficos

Varios factores predisponentes aumentan el riesgo de desprendimiento de la placenta, y algunos se enumeran en el cuadro 41-4.

CUADRO 41-4 Factores de riesgo para el desprendimiento de placenta

Factor de riesgo		Riesgo relativo
Desgarro previo		10-188
Mayor edad y paridad		1.3-2.3
Preeclampsia		2.1-4.0
Hipertensión crónica		1.8-3.0
Corioamnionitis		3.0
Roturas prematuras de membranas		2.4-4.9
Gestación multifetal		2-8
Bajo peso al nacer		14.0
Hidramnios		2-8
Fumar cigarrillos		1.4-1.9
Arteria umbilical única		3.4
Consumo de cocaína		NA
Leiomioma uterino		NA

NA (not available): no disponible.

Datos de Ananth, 1999a,b, 2004, 2007; Aviram, 2015; Gutvirtz, 2016; Morgan, 2016; Nath, 2007, 2008; Ruiter, 2015.

El *avance de la edad materna* es uno, aunque los datos son contradictorios con respecto a las mujeres de *gran paridad* (Okby, 2017; Pritchard, 1991).

La *raza* o el origen étnico también parecen ser importantes. En casi 366 000 partos en el Hospital Parkland, la abrupción lo suficientemente grave como para matar al feto, fue más común en mujeres negras y blancas: 1 en 200, menos en mujeres asiáticas, 1 en 300 y menos común en mujeres latinoamericanas, 1 en 350 (Pritchard, 1991). Se encontró una *asociación familiar* en un análisis de un registro noruego de base poblacional (Rasmussen, 2009). Si una mujer sufría una abrupción severa, el riesgo para su hermana se duplicaba.

Hipertensión asociada al embarazo

Alguna forma de hipertensión es la afección más frecuente asociada con desprendimiento de la placenta. Esto incluye hipertensión gestacional, preeclampsia, hipertensión crónica o una combinación de los mismos. En un informe de Pritchard y colegas (1991) que describía a 408 mujeres con desprendimiento de la placenta y muerte fetal, la hipertensión era evidente en la mitad una vez que se corrigió la hipovolemia. La mitad de estas últimas mujeres, una cuarta parte de las 408, tenía hipertensión crónica. Visto de otra manera, un estudio de la Red de Unidades de Medicina Materno-Fetal (MFMU, *Maternal-Fetal Medicine Units*) encontró que 1.5% de las mujeres embarazadas con hipertensión crónica sufrieron desprendimiento de placenta (Sibai, 1998). Como se discute en el capítulo 50 (p. 978), en Parkland Hospital, la frecuencia de desprendimiento de la placenta en las mujeres hipertensas crónicas tratadas fue de casi 1%, tres veces más que la línea de base del 0.3% (Morgan, 2016).

La hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida o con restricción del crecimiento fetal confiere un riesgo aún mayor (Ananth, 2007). Aún así, la gravedad de la hipertensión no se correlaciona necesariamente con la incidencia de desprendimiento (Morgan, 2016; Zetterstrom, 2005). Los efectos a largo plazo de estas asociaciones se evidencian en el riesgo de mortalidad cardiovascular significativamente elevado en mujeres con desprendimiento previo, con o sin hipertensión crónica (DeRoo, 2016; Pariente, 2013). Las observaciones del Magpie Trial Collaborative Group sugieren que las mujeres con preeclampsia, con o sin hipertensión crónica, a las que se les dio sulfato de magnesio pueden tener un riesgo reducido de desprendimiento (Altman, 2002).

Rotura prematura de membranas

El riesgo de desprendimiento aumenta sustancialmente cuando las membranas placentarias se rompen antes del término (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016a; Hackney, 2016). Major y sus colegas (1995) informaron que 5% de las 756 mujeres con ruptura de membranas entre las 20 y las 36 semanas de gestación desarrollaron un desprendimiento. Fue del 17% con membranas con ruptura prematura previsible (Kibel, 2016). El riesgo de desprendimiento con rotura prematura aumenta aún más con la infección comórbida (Ananth, 2004). En estos casos, la inflamación y la infección, así como el parto prematuro, pueden ser las causas principales que conducen a la abrupción (Nath, 2007, 2008).

Algo relacionado con este tema, Aviram y colaboradores (2015) encontraron un riesgo de desprendimiento ocho veces mayor en embarazos ≥ 34 semanas si los hidramnios eran comórbidos. La descompresión uterina abrupta durante la ruptura de la membrana puede ser un factor incitante.

Abrupción previa

Muchos de los factores predisponentes son crónicos y en estos casos, el desprendimiento de la placenta tiene una alta tasa de

recurrencia. Pritchard y sus asociados (1970) identificaron una tasa de recurrencia del 12%, y la mitad de ellos causó otra muerte fetal. Furuhashi y sus colegas (2002) informaron una tasa de recurrencia del 22%: la mitad se repitió en una edad gestacional de 1 a 3 semanas antes de la primera interrupción. En el estudio holandés mencionado anteriormente, Ruiter y colaboradores (2015) mencionaron un riesgo de recurrencia del 5.8%. Visto de una segunda manera, Tikkanen y sus asociados (2006) encontraron que de las 114 mujeres embarazadas que sufrieron un desprendimiento, 9% tuvo un desprendimiento previo. Un estudio basado en la población de 767 000 embarazos reportados por Rasmussen e Irgens (2009) proporciona una tercera perspectiva. Encontraron un riesgo 6.5 veces mayor de recurrencia de una abrupción "leve" y un riesgo de 11.5 veces mayor de una abrupción "severa". Para las mujeres que tuvieron dos desprendimientos graves, el riesgo de un tercer desprendimiento se multiplicó por 50.

El manejo de un embarazo posterior a una abrupción es difícil porque otra separación puede ocurrir repentinamente, incluso lejos del término. En muchas de estas recurrencias, el bienestar fetal casi siempre es tranquilizador de antemano. Por tanto, las pruebas fetales antes del parto generalmente no son predictivas. Debido a que las abrupciones a término tienden a ser recurrentes, Ruiter y sus colaboradores (2015) recomiendan la inducción del parto a las 37 semanas. Nuestra práctica en Parkland Hospital es inducir el parto a las 38 semanas si no se desarrollan de antemano otras complicaciones.

Otras asociaciones

Fumar cigarrillos está relacionado con un riesgo elevado de desprendimiento (Misra, 1999; Naeye, 1980). Los resultados de un meta-análisis de 1.6 millones de embarazos incluyeron un doble riesgo de abrupción en las fumadoras (Ananth, 1999b). Este riesgo era de cinco a ocho veces mayor si las fumadoras tenían hipertensión crónica, preeclampsia grave o ambas. Otros reportan hallazgos similares (Hogberg, 2007; Kaminsky, 2007). Se reporta el uso de vitaminas C y E anteparto para proteger contra el desgarro en fumadoras (Abramovici, 2015).

El *abuso de cocaína* está relacionado con una frecuencia alarmante de desprendimiento de placenta (Addis, 2001; Cressman, 2014). Bingol y sus colegas (1987) describieron a 50 mujeres que abusaron de la cocaína durante el embarazo; ocho tuvieron una muerte fetal causada por desprendimiento de la placenta.

Los *leiomiomas uterinos*, especialmente si se encuentran cerca de la superficie de la mucosa detrás del lugar de implantación de la placenta, pueden predisponer al desprendimiento de la placenta. Esto fue revisado recientemente por Ezzedine y Norwitz (2016).

La *arteria umbilical única aislada* está asociada con un riesgo 3.4 veces mayor de desprendimiento de la placenta (Gutvirtz, 2016). El embarazo gemelar que resulta de los tratamientos de infertilidad también tienen un mayor riesgo (Okby, 2017). El hipotiroidismo subclínico o los altos niveles de anticuerpos antitiroideos se han asociado con un riesgo dos veces mayor de sufrir un desprendimiento (Abbassi-Ghanavati, 2010; Casey, 2014; Maraka, 2016).

Las mujeres afectadas por algunas de las trombofilias tienen mayores tasas asociadas de trastornos tromboembólicos durante el embarazo. Sin embargo, el vínculo con el desprendimiento de la placenta es menos claro (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a, b). El anticoagulante de lupus se asocia con el infarto de la cara materna de la placenta, pero se relaciona menos con los desprendimientos típicos. Ninguna evidencia convincente apoya el papel de las trombofilias y el desprendimiento de la placenta.

■ Hallazgos clínicos y diagnóstico

La mayoría de las mujeres con desprendimiento de la placenta tienen dolor abdominal repentino, sangrado vaginal y sensibilidad uterina. En un estudio prospectivo, Hurd y sus colegas (1983) informaron que 78% con desprendimiento de la placenta tenía sangrado vaginal, 66% tenía sensibilidad uterina o dolor de espalda y 60% tenía un estado fetal no tranquilizador. Otros hallazgos incluyeron contracciones frecuentes e hipertensión persistente. En una quinta parte de estas mujeres, se diagnosticó el parto prematuro y no se sospechó desgarro hasta que siguieron el sufrimiento fetal o la muerte.

Es importante destacar que los signos y síntomas de desprendimiento de la placenta pueden variar considerablemente. En algunas mujeres, el sangrado externo puede ser profuso, pero la separación placentaria puede no ser tan extensa como para comprometer al feto. En otros, puede que no haya sangrado externo, pero la placenta está lo suficientemente recortada como para que el feto esté muerto, una abrupción oculta. En un caso inusual, una mujer multipara atendida en el Hospital Parkland se presentó con una hemorragia nasal. No tenía dolor abdominal, uterino, sensibilidad o sangrado vaginal. Sin embargo, su feto estaba muerto y su sangre no se coagulaba. El nivel de fibrinógeno en plasma fue de 25 mg/mL. Se indujo el parto y se confirmó un desprendimiento total en el parto.

Diagnóstico diferencial

Con desprendimiento placentario severo, el diagnóstico generalmente es obvio. De la discusión anterior, se deduce que las formas menos severas y más comunes de desprendimiento no siempre pueden reconocerse con certeza. Así, el diagnóstico es de exclusión. Desafortunadamente, ninguna prueba de laboratorio u otros métodos de diagnóstico confirman con precisión los grados menores de separación placentaria. La ecografía tiene un uso limitado porque la placenta y los coágulos frescos pueden tener características de imagen similares. Glantz y Purnell (2002) informaron sólo 24% de sensibilidad para la ecografía en 149 mujeres consecutivas con sospecha de desprendimiento de placenta. *Es importante destacar que los resultados negativos con el examen ecográfico no excluyen el desprendimiento de placenta.* Por el contrario, la resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*) es altamente sensible al desprendimiento de placenta y debe considerarse si la información del diagnóstico cambiaría la gestión (Masselli, 2011).

Con el desgarro, cierto grado de coagulación intravascular es un fenómeno casi universal. Por tanto, los niveles séricos elevados de dímero D pueden ser sugerentes, pero esto no se ha probado adecuadamente. Los datos preliminares muestran que los niveles séricos de alfa-fetoproteína >280 µg/L tienen un valor predictivo positivo del 97% (Ngai, 2012).

Por tanto, en la mujer con sangrado vaginal y un feto vivo, a menudo es necesario excluir la placenta previa y otras causas de sangrado mediante la evaluación clínica y ecográfica. Durante mucho tiempo se ha enseñado, quizás con alguna justificación, que el sangrado uterino *doloroso* significa desprendimiento de la placenta, mientras que el sangrado uterino *indoloro* es indicativo de placenta previa. El diagnóstico diferencial no suele ser tan sencillo, y el trabajo de parto que acompaña a la placenta previa puede causar dolor sugestivo de desprendimiento de la placenta. Por otro lado, el dolor por desprendimiento puede imitar el trabajo de parto normal o puede ser indoloro, especialmente con una placenta posterior. A veces, la causa del sangrado vaginal permanece oculta incluso después del parto.

Choque hipovolémico

El desprendimiento de la placenta es una de varias entidades obstétricas notables que pueden complicarse con una hemorragia masiva y a veces torrencial. El choque hipovolémico es causado por la pérdida de sangre materna. En un informe anterior del Hospital Parkland, Pritchard y Brekken (1967) describieron a 141 mujeres con desprendimiento tan severo como para matar al feto. La pérdida de sangre en estas mujeres a menudo representaba al menos la mitad de su volumen de sangre en el embarazo. Es importante destacar que la pérdida masiva de sangre y el choque pueden desarrollarse con un desprendimiento no resuelto. El tratamiento rápido de la hipotensión con cristaloideos e infusión de sangre es esencial, y los pasos de reanimación se describen más adelante (p. 788).

Coagulopatía de consumo

Los eventos obstétricos, principalmente desprendimiento de placenta y embolia de líquido amniótico, llevaron al reconocimiento inicial del *síndrome de desfibrinación*. Este síndrome actualmente se conoce como *coagulopatía de consumo* o *coagulación intravascular diseminada*, que luego se describe más ampliamente en la página 782. El principal mecanismo que causa el consumo de procoagulante es la activación intravascular de la coagulación. La abrupción es la causa más común de coagulopatía de consumo clínicamente profunda en obstetricia y, de hecho, probablemente en toda la medicina (Cunningham, 2015).

Una consecuencia importante de la coagulación intravascular es la activación del plasminógeno a la plasmina, que lisa microembolos de fibrina para mantener la permeabilidad de la microcirculación. Con desprendimiento de la placenta lo suficientemente grave como para matar al feto, siempre hay niveles patológicos de productos de degradación de fibrinógeno-fibrina y dímeros D en suero materno (Erez, 2015). Su cuantificación no es clínicamente útil. En un tercio de las mujeres con un desprendimiento lo suficientemente grave como para matar al feto, el nivel de fibrinógeno en plasma será <150 mg/100 mL. Estos niveles dependen del nivel de fibrinógeno previo a la absorción materna y, por tanto, los niveles más altos son "protectores" (Cunningham, 2015; Wang, 2016). Los niveles bajos clínicamente significativos pueden causar un sangrado quirúrgico problemático. Los niveles de varios otros factores de coagulación también disminuyen de manera variable. Además, la trombocitopenia, a veces profunda, puede acompañar inicialmente a la hipofibrinogenemia grave y se vuelve común después de repetidas transfusiones de sangre.

La coagulopatía de consumo es más probable con un desprendimiento oculto porque la presión intrauterina es mayor. Esto fuerza más tromboplastina en las venas grandes que drenan el sitio de implantación. Con un desprendimiento parcial y un feto vivo, los defectos graves de coagulación son menos comunes. Nuestra experiencia ha sido que si se desarrolla una coagulopatía grave, suele ser evidente cuando aparecen los síntomas de desprendimiento.

Útero de Couvelaire

En el momento del parto por cesárea, no es infrecuente encontrar extravasación generalizada de sangre en la musculatura uterina y debajo de la serosa (**figura 41-18**). Lleva el nombre de Couvelaire, quien a principios de 1900 la denominó *apoplejía uteroplacentaria*. Estas hemorragias miometriales rara vez causan atonía uterina y, por sí solas, no son una indicación de histerectomía. También se observan derrames de sangre debajo de la tubosa serosa, entre las hojas de los ligamentos anchos, en la sustancia de los ovarios y libres en la cavidad peritoneal.

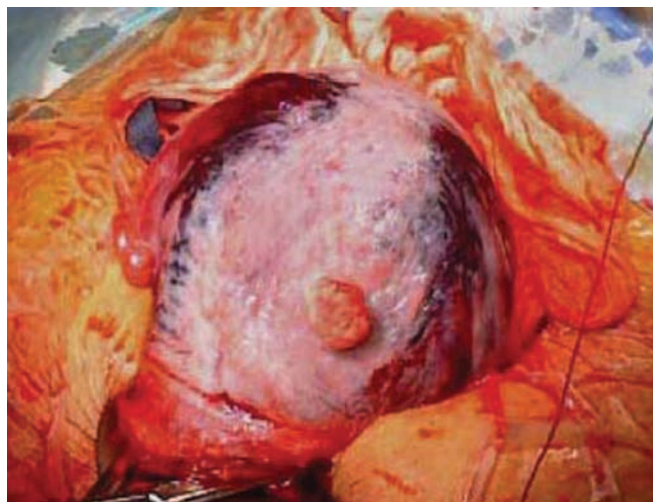


FIGURA 41-18 Útero de Couvelaire de desprendimiento placentario total después del parto por cesárea. La sangre se infiltra marcadamente en el miometrio para alcanzar la serosa, especialmente en la *cornua*. El pequeño leiomioma seroso que se observa en la superficie uterina anterior inferior es un hallazgo incidental. (Usada con autorización de la Dra. Angela Fields Walker.)

Lesión del órgano terminal

La *lesión renal aguda* (AKI, *acute kidney injury*) es un término general que describe la disfunción renal por muchas causas (capítulo 53, p. 1036). El tratamiento tardío o incompleto de la hipovolemia con desprendimiento placentario severo puede ser uno. Sin embargo, incluso con la abrupción complicada por la coagulación intravascular diseminada severa, el tratamiento rápido y vigoroso de la hemorragia con sangre y solución cristaloide generalmente previene la disfunción renal clínicamente significativa. El riesgo de lesión renal con desprendimiento se magnifica cuando coexiste la preeclampsia (Alexander, 2015; Drakeley, 2002). La mayoría de los casos de AKI son reversibles y no tan graves como para requerir diálisis. En general, los resultados a largo plazo son buenos (Arazi, 2015). Dicho esto, la *necrosis cortical aguda* irreversible que se encuentra en el embarazo puede asociarse con un desprendimiento (Gopalakrishnan, 2015).

En raras ocasiones, la insuficiencia hipofisaria (*síndrome de Sheehan*) sigue a una hemorragia intraparto severa o temprana. Descrita en el capítulo 58 (1133), la patogenia exacta no se conoce bien, especialmente porque las anomalías endocrinas son poco frecuentes incluso en mujeres que sufren hemorragia catastrófica (Matsuwaki, 2014; Robalo, 2012).

Manejo

El tratamiento de la mujer con desprendimiento de la placenta varía según el estado clínico, la edad gestacional y la cantidad de hemorragia asociada. Con un feto vivo en edad viable y un parto vaginal no inminente, la mayoría elige el parto por cesárea de emergencia. En algunas mujeres, el compromiso fetal será evidente como se muestra en la [figura 41-19](#). Al evaluar el estado fetal, la confirmación ecográfica de la actividad cardíaca fetal puede ser necesaria porque a veces un electrodo aplicado directamente a un feto muerto proporcionará información engañosa al registrar la frecuencia cardíaca materna. Si el feto ha muerto o si no se considera lo suficientemente maduro como para vivir fuera del útero, es preferible el parto vaginal.

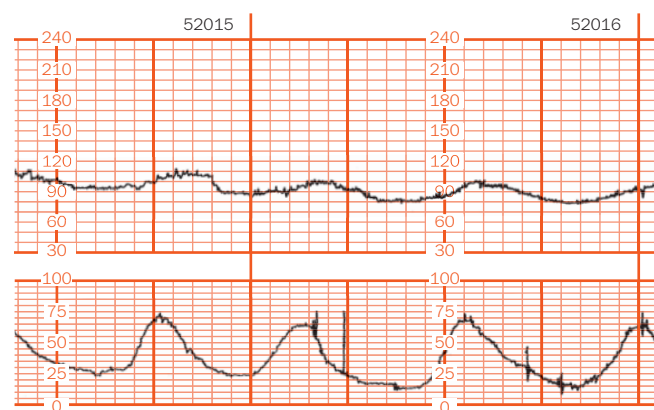


FIGURA 41-19 Desprendimiento de placenta con compromiso fetal. Panel inferior: hipertensión uterina con una presión de referencia de 20 a 25 mm Hg y contracciones frecuentes que alcanzan un máximo de aproximadamente 75 mm Hg. Panel superior: la frecuencia cardíaca fetal demuestra una bradicardia de referencia con desaceleraciones tardías repetitivas.

En cualquier caso, se comienza una reanimación rápida e intensiva con sangre más cristaloide para reemplazar la sangre por pérdida retroplacentaria y hemorragia externa. Estas medidas salvan la vida de la madre y, con suerte, la de su feto. Si el diagnóstico de desprendimiento es incierto y el feto está vivo y sin evidencia de compromiso, entonces puede ser necesaria una observación cercana siempre que haya disponible una intervención inmediata. Colón y colaboradores (2016) realizaron un ensayo aleatorio y no encontraron beneficios para la tocólisis con sulfato de magnesio administrado a mujeres con un desprendimiento prematuro “no severo” a las 24 a 34 semanas de gestación.

Parto por cesárea

El feto comprometido suele ser mejor atendido por cesárea, y la velocidad de respuesta es un factor importante en los resultados perinatales. Kayani y sus colegas (2003) estudiaron esta relación en 33 embarazos únicos con un desprendimiento de placenta clínicamente evidente y bradicardia fetal. De los 22 sobrevivientes neurológicamente intactos, 15 fueron entregados dentro de un intervalo de 20 minutos entre la decisión y el parto. Sin embargo, ocho de los 11 bebés que murieron o desarrollaron parálisis cerebral fueron entregados con intervalos >20 minutos.

La coagulopatía de consumo clínicamente significativa impone un riesgo importante para el parto por cesárea. Las preparaciones incluyen planes para el reemplazo de componentes y sangre y la evaluación de la coagulación, especialmente los niveles de fibrinógeno.

Parto vaginal

Si el feto ha muerto, generalmente se prefiere el parto vaginal. Como se analizó anteriormente, la hemostasia en el sitio de implantación placentaria depende principalmente de la contracción miometrial y no de la coagulabilidad de la sangre. Por tanto, después del parto vaginal, se utilizan agentes uterotónicos y masaje uterino para estimular las contracciones miometriales. Las fibras musculares uterinas comprimen los vasos del sitio placentario e inducen la hemostasia incluso si la coagulación es defectuosa.

En algunos casos, el parto vaginal puede no ser preferible, incluso con un feto muerto. Un ejemplo es la hemorragia enérgica

que no se puede controlar con éxito mediante un reemplazo sanguíneo vigoroso. Otras son las innumerables complicaciones obstétricas que prohíben el parto vaginal en general. Estos se enumeran en el cuadro 30-1 (p. 568).

En algunas mujeres con desprendimiento placentario extenso, el parto tiende a ser rápido porque el útero suele ser hipertónico de manera persistente. Esto puede magnificar el compromiso fetal. En algunos casos, las presiones intraamnióticas *basales* alcanzan 50 mm Hg o más y con las contracciones, las presiones pueden alcanzar niveles superiores a 100 mm Hg. Sin embargo, en general, el trabajo de primera y segunda etapa no parece reducirse (Downes, 2016).

La amniotomía temprana se defendió durante mucho tiempo en el tratamiento del desprendimiento de la placenta. Aparentemente, esto logra una mejor compresión de la arteria espiral para disminuir el sangrado en el lugar de implantación y reducir la infusión de tromboplastina en el sistema vascular materno. Aunque faltan pruebas que apoyen esta teoría, la ruptura de la membrana puede acelerar el parto. Sin embargo, si el feto es pequeño, el saco intacto puede ser más eficiente para promover la dilatación cervical. Si las contracciones uterinas rítmicas no se superponen en la hipertonia basal, se administra oxitocina en dosis estándar. Ningún dato indica que la oxitocina aumente el escape de tromboplastina a la circulación materna para empeorar la coagulopatía (Clark, 1995; Pritchard, 1967). A la luz de la hipertonia asociada con el desprendimiento, el misoprostol puede ser un agente de inducción menos favorecido debido a su asociación con la taquisistolia uterina.

En el pasado, algunos habían establecido límites de tiempo arbitrarios para permitir el parto vaginal. En cambio, las experiencias ilustran que el resultado materno depende de la diligencia con la cual se procura la terapia adecuada de reemplazo de líquidos y sangre en lugar del intervalo hasta el parto. Las observaciones del Hospital Parkland descritas por Pritchard y Brekken (1967) son similares a las de la Universidad de Virginia informadas por Brame y sus asociados (1968). Específicamente, las mujeres con desprendimiento severo que se transfundieron durante 18 horas o más antes del parto tuvieron resultados similares a aquellas en quienes el parto se realizó antes.

Manejo expectante con un feto prematuro

Si es posible, retrasar el parto puede beneficiar a un feto inmaduro. Bond y sus colegas (1989) gestionaron con expectativa a 43 mujeres con desprendimiento de la placenta antes de las 35 semanas de gestación, y 31 de ellas recibieron terapia tocolítica. El intervalo medio de parto para las 43 fue de aproximadamente 12 días. La cesárea se realizó en 75% y no hubo mortinatos. Como se mencionó anteriormente, las mujeres con una abrupción muy temprana pueden desarrollar una *secuencia crónica de desprendimiento-oligohidramnios*. En un informe, Elliott y colaboradores (1998) describieron a cuatro mujeres con un desprendimiento a una edad gestacional media de 20 semanas que desarrollaron oligohidramnios y dieron a luz a una edad gestacional promedio de 28 semanas. Sabourin y sus colegas (2012) informaron que se obtuvo una media de 1.6 semanas en una descripción de 256 mujeres con un desprendimiento de <28 semanas de gestación. Del grupo, 65% dieron a luz en <29 semanas, y la mitad de todas las mujeres se sometieron a cesárea de emergencia.

Desafortunadamente, incluso el monitoreo continuo de la frecuencia cardíaca fetal no garantiza resultados universalmente buenos. Por ejemplo, un rastreo normal puede preceder una separación repentina con compromiso fetal instantáneo. En algunos de estos casos, si la separación es suficiente, el feto morirá antes de ser liberado. Algunos abogan por la tocólisis por la sospecha de desprendimiento si el feto no muestra compromiso. Algunos investigadores han observado que la tocólisis mejoró los resultados en una cohorte

altamente seleccionada de mujeres con embarazos prematuros (Bond, 1989; Combs, 1992; Sholl, 1987). En otro estudio, Towers y sus colegas (1999) administraron sulfato de magnesio, terbutalina o ambos a 95 de 131 mujeres con desprendimiento diagnosticado antes de las 36 semanas. La tasa de mortalidad perinatal fue del 5% en ambos grupos con o sin tocólisis. Se informaron resultados similares de un ensayo aleatorio (Colón, 2016). Opinamos que la sospecha de desprendimiento de la placenta contraindica el uso de agentes tocolíticos.

PLACENTA PREVIA

El término latín *previa* significa *ir antes* y en este sentido, la placenta va antes que el feto hacia el canal de parto. En obstetricia, la placenta previa describe una placenta que se implanta en algún lugar del segmento uterino inferior, ya sea sobre o muy cerca del orificio cervical interno. Debido a que estas relaciones anatómicas no siempre pueden definirse con precisión, y debido a que cambian con frecuencia durante el embarazo, la terminología a veces puede ser confusa.

■ Migración placentaria

Al comenzar con el uso de la ecografía en obstetricia, el término *migración placentaria* fue acuñado para describir el aparente movimiento de la placenta lejos del orificio cervical interno (King, 1973). Obviamente, la placenta no se mueve en sí, y el mecanismo del movimiento *aparente* no se comprende completamente. Para empezar, la *migración* es claramente un nombre inapropiado, porque la invasión decidual ancla las vellosidades coriónicas en el orificio cervical.

Las explicaciones de la migración placentaria son probablemente aditivas. Primero, el movimiento aparente de la placenta baja en relación con el orificio cervical interno está relacionado con la imprecisión de la ecografía bidimensional. En segundo lugar, a medida que avanza el embarazo, el crecimiento de los segmentos uterinos inferior y superior difiere. Con un mayor flujo de sangre en la parte superior del útero, es más probable que el crecimiento placentario se dirija hacia el fondo de ojo: el *trofotropismo*. Muchas de esas placentas que “migran” probablemente nunca fueron implantadas circunferencialmente con una verdadera invasión vellosa que alcanzó el orificio cervical interno. *Es importante destacar que una placenta baja o una placenta previa tienen menos probabilidades de “migrar” si hay una cicatriz de cesárea previa.*

Se ha cuantificado la frecuencia de la migración placentaria. Sanderson y Milton (1991) estudiaron 4 300 mujeres en la mitad del embarazo y encontraron que 12% tenía una placenta baja. De las placentas que no cubrían el orificio interno, no persistió la previa y ninguna tuvo hemorragia placentaria. Por el contrario, aproximadamente 40% de las placentas que cubrían el orificio cervical en la mitad del embarazo continuaron haciéndolo hasta el parto. Por tanto, es poco probable que las placentas que se encuentran cerca, pero no sobre el orificio cervical, hasta el tercer trimestre temprano, persistan como una previa por término (Heller, 2014; Parrott, 2015). Sin embargo, otras pruebas de Bohrer y colaboradores (2012) mostraron que una placenta baja en el segundo trimestre se asoció con la admisión preparto por hemorragia y aumento de la pérdida de sangre en el parto.

En la **figura 41-20** se muestra la probabilidad de que la placenta previa persista después de ser identificada ecográficamente en épocas determinadas antes de las 28 semanas de gestación. Para los embarazos de gemelos, se informan hallazgos similares hasta las 23 semanas, después de lo cual la tasa de persistencia previa es mucho mayor (Kohari, 2012). Stafford y colaboradores (2010), pe-

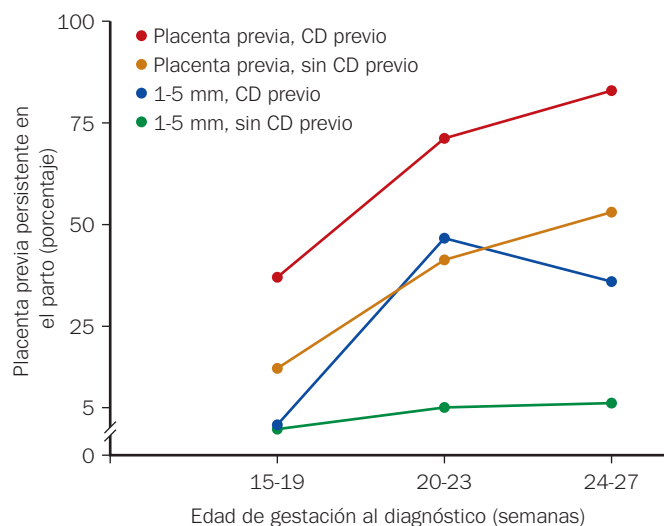


FIGURA 41-20 Probabilidad de persistencia de placenta previa o placenta baja 1 a 5 mm desde el os interno en el momento del parto. Estos se muestran en función del diagnóstico ecográfico en tres épocas de embarazo. CD (*cesarean delivery*): parto por cesárea. (Datos de Oyelese, 2006.)

ro no Trudell y sus colegas (2013), encontraron que una longitud cervical previa y un tercer trimestre <30 mm elevaron los riesgos de hemorragia, actividad uterina y parto prematuro. Friszer y colaboradores (2013) mostraron que las mujeres ingresadas por sangrado tenían una mayor probabilidad de parto en los siguientes 7 días cuando la longitud cervical era <25 mm, aunque Trudell (2013) nuevamente no lo confirmó.

■ Clasificación

La terminología para la placenta previa ha evolucionado y, a partir de un Taller de Imágenes Fetales patrocinado por los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, National Institutes of Health), se recomendó la siguiente clasificación:

- *Placenta previa*: el orificio cervical interno está cubierto parcial o completamente por la placenta (figuras.41-21 y 41-22). En el

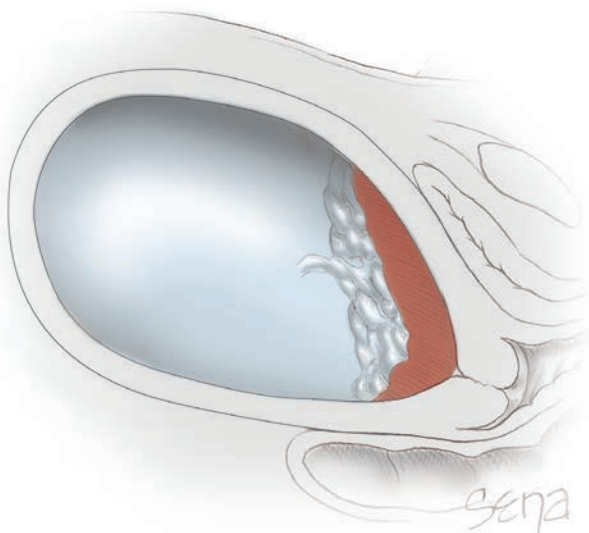


FIGURA 41-21 Placenta previa que muestra que se podría anticipar una hemorragia abundante con cualquier dilatación cervical.

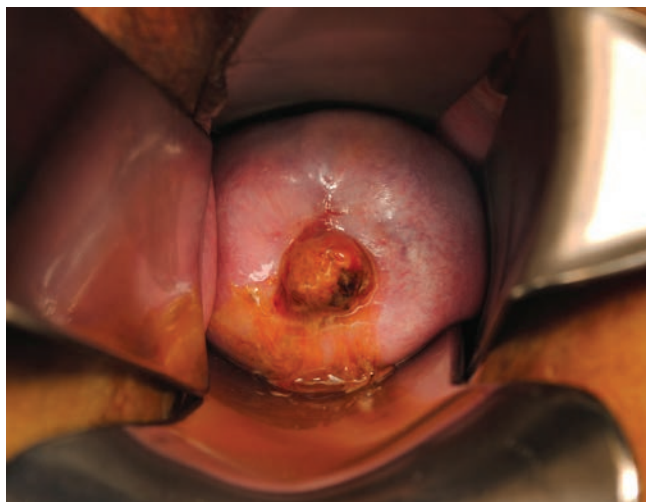


FIGURA 41-22 En el examen con espéculo, la placenta es visible que sobresale a través del orificio cervical. (Usada con permiso del Dr. Maureen E. Flowers.)

pasado, estos se clasificaron adicionalmente como total o parcial previa.

- *Placenta baja*: la implantación en el segmento uterino inferior es tal que el borde de la placenta no cubre el orificio interno, sino que se encuentra dentro de un perímetro de 2 cm de ancho alrededor del orificio. Un término previamente utilizado, *placenta previa marginal*, describía una placenta que estaba en el borde del os interno pero que no la cubría (Reddy, 2014).

Claramente, la clasificación de algunos casos de previa dependerá de la dilatación cervical en el momento de la evaluación (Dashe, 2013; Reddy, 2014). Por ejemplo, una placenta baja a una dilatación de 2 cm puede convertirse en una placenta previa parcial a una dilatación de 4 cm porque el cuello uterino se ha abierto para exponer el borde de la placenta. A la inversa, una placenta previa que parece ser total antes de la dilatación cervical puede volverse parcial a una dilatación de 4 cm porque la abertura cervical ahora se extiende más allá del borde de la placenta. *Palpación digital en un intento de conocer estos cambios. ¡Las relaciones entre el borde de la placenta y el orificio interno a medida que se dilata el cuello uterino generalmente causan una hemorragia grave!*

Con cualquier grado de placenta previa, una cierta cantidad de separación placentaria espontánea es inevitable durante la reposición del segmento uterino inferior y la dilatación cervical. Aunque con frecuencia causa sangrado y, por tanto, técnicamente constituye un desprendimiento de la placenta, este término generalmente no se aplica en estos casos.

Algo, aunque no siempre, es la *vasa previa*, en la cual los vasos fetales atraviesan las membranas y se presentan en el orificio cervical (Catanzarite, 2016). Vasa previa fue revisada recientemente por la Society for Maternal-Fetal Medicine (2015) y se analiza en el capítulo 6 (p. 118).

■ Incidencia y factores asociados

Factores demográficos

La incidencia de placenta previa ha aumentado durante los últimos 30 años. Las incidencias reportadas promedian 0.3% o un caso por cada 300 a 400 entregas. La frecuencia en el Hospital Parkland desde 1988 hasta 2003 para casi 250 000 nacimientos

fue de 2.6 por 1 000. Para la época de 2004 a 2015, aumentó a 3.8 por 1 000. Frecuencias similares se han reportado desde Austria, Finlandia e Israel (Kollmann, 2016; Räisänen, 2014; Rosenberg, 2011).

Varios factores demográficos pueden contribuir a este mayor riesgo de placenta previa. Primero, la *edad materna* aumenta la frecuencia de la placenta previa (Biro, 2012; Roberts, 2012). En el ensayo de evaluación de riesgo del primer y segundo trimestre (FASTER, Firstand Second-Trimester Evaluation of Risk), que incluyó a más de 36 000 mujeres, la frecuencia de la enfermedad previa fue del 0.5% para las mujeres <35 años en comparación con 1.1% en las ≥35 años (Cleary-Goldman, 2005). En el Hospital Parkland, esta incidencia difirió de una tasa baja de aproximadamente 0.65 por 1 000 nacimientos para mujeres ≤19 años a casi 10 por 1 000 nacimientos para mujeres mayores de 35 años (véase la figura 41-16).

La *multiparidad* también eleva el riesgo de placenta previa (Räisänen, 2014). Obviamente, los efectos del avance de la edad materna y la paridad son confusos. Aun así, Babinszki y sus colegas (1999) informaron que la incidencia del 2.2% en mujeres con paridad de cinco o más fue significativamente mayor que la de mujeres con paridad más baja. El intervalo entre embarazos no afecta esta tasa (Fox, 2015).

Fumar cigarrillos aumenta el riesgo relativo de placenta previa al menos dos veces (Usta, 2005). Se ha postulado que la hipoxemia por monóxido de carbono causa hipertrofia placentaria compensatoria y más área de superficie. Fumar también puede estar relacionado con vasculopatía decidual. Por último, los *leiomiomas uterinos* son un factor de riesgo para la previa (Jenabi, 2017).

Factores clínicos

Varias características clínicas también plantean riesgos previos. En primer lugar, las mujeres con *uno o más partos por cesárea anteriores* tienen un mayor riesgo de trastornos placentarios posteriores que incluyen placenta previa, desprendimiento o placenta con adherencia mórbida (Gibbins, 2018; Klar, 2014). Los riesgos acumulados para la placenta previa que resultan con el número creciente de partos por cesárea son extraordinarios. El riesgo aumenta aún más si hubo un parto por cesárea previo al parto (Downes, 2015). En un estudio de la Red MFMU de 30 132 mujeres que tuvieron un parto por cesárea, la incidencia fue de 1.3% para aquellas con sólo un parto por cesárea anterior, pero fue de 3.4% si hubo seis o más cesáreas (Silver, 2006). En una cohorte retrospectiva de casi 400 000 mujeres que tuvieron dos hijos únicos consecutivos, aquellas con un parto por cesárea para el primer embarazo tuvieron un riesgo 1.6 veces mayor de tener una enfermedad previa en el segundo embarazo (Gurol-Urganci, 2011). Estos mismos investigadores informaron un riesgo 1.5 veces mayor en seis estudios de cohorte de población similares. La probabilidad de que se produzca una placenta previa aumenta en más de ocho veces en mujeres con paridad mayor a cuatro y que tienen más de cuatro partos por cesárea previas (Gesteland, 2004; Gilliam, 2002).

Es importante destacar que las mujeres con una incisión uterina previa y placenta previa tienen una probabilidad elevada de que la histerectomía por cesárea sea necesaria debido a una placenta adherente mórbida asociada (Wei, 2014). En un estudio, 6% de las mujeres con un parto por cesárea primaria para una consulta previa requirió una histerectomía. Esta tasa fue del 25% para las mujeres con un parto previo por cesárea (Frederiksen, 1999).

Los *niveles de alfa-fetoproteína en suero materno* (MSAFP, *maternal serum alpha-fetoprotein*), si se elevan de manera anormal por otras razones inexplicables durante el cribado prenatal, aumentan el riesgo de tener una enfermedad previa y muchas otras anomalías. Además, las mujeres con un nivel de MSAFP comórbido y previo de ≥2.0 múltiplos de la mediana (MoM) a las 16 semanas

de gestación tenían un mayor riesgo de sangrado tardío del embarazo y parto prematuro (capítulo 14, p. 283).

Por último, la *tecnología de reproducción asistida* (ART, *assisted reproductive technology*) utilizada para la concepción eleva los riesgos previos. Parte de esta asociación puede derivar de efectos superpuestos. Por ejemplo, las mujeres mayores constituyen una parte importante de las pacientes con ART (Luke, 2017). Además, la gestación multifetal es un riesgo bien conocido tanto de la fecundación *in vitro* como de la previa. Sin embargo, incluso ajustando estos elementos superpuestos, la ART sigue asociado con tasas más altas de previa (Romundstad, 2006).

■ Características clínicas

El sangrado indoloro es el evento más característico de la placenta previa. El sangrado por lo general no se desarrolla hasta cerca del final del segundo trimestre o más tarde, pero puede comenzar incluso antes del embarazo medio. Y, sin duda, algunos abortos tardíos son causados por una placenta ubicada de manera anormal. El sangrado de una placenta previa generalmente comienza sin previo aviso y sin dolor ni contracciones en una mujer que ha tenido un curso prenatal sin incidentes. Este llamado *centinela de sangre* rara vez es tan profuso que resulta fatal. Por lo general, cesa, sólo para reaparecer. Sin embargo, quizás en 10% de las mujeres, en particular las que tienen una placenta implantada cerca del orificio cervical pero no sobre ella, no hay sangrado hasta el inicio del parto.

El sangrado en este momento varía de leve a profuso, y puede simular clínicamente el desprendimiento de la placenta. Una secuencia específica de eventos conduce a una hemorragia en los casos en que la placenta se encuentra sobre el orificio interno. Primero, el cuerpo uterino se remodela para formar el segmento uterino inferior. Con esto, el os interno se dilata y parte de la placenta implantada se separa inevitablemente. El sangrado que sobreviene se ve incrementado por la inherente incapacidad de las fibras miométriales en el segmento uterino inferior para contraerse y, por tanto, constreñir los vasos rotos. De manera similar, el sangrado de este sitio de implantación del segmento inferior también continúa con frecuencia después del parto placentario. Por último, puede haber laceraciones en el cuello del útero friable y en el segmento inferior. Éstas pueden ser especialmente problemáticas después de la extracción manual de una placenta algo adherida.

Las *placentas adherentes mórbidas* son una complicación frecuente y grave asociada con la placenta previa. Descrita más adelante (p. 777), esta unión placentaria anormalmente firme se deriva en parte de una decidua poco desarrollada que recubre el segmento uterino inferior. Biswas y colaboradores (1999) realizaron biopsias de lecho placentario en 50 mujeres con una previa y en 50 mujeres de control. La infiltración de células grandes trofoblásticas de las arteriolas espirales, en lugar de las células trofoblásticas endovasculares, se encontró en la mitad de las muestras previas. En contraste, sólo 20% de las biopsias de placentas implantadas normalmente tuvieron estos cambios. En otro estudio de 514 casos de previa, se identificó apego placentario anormal en 7% (Frederiksen, 1999). Como se discutió, una incisión por cesárea previa conlleva un riesgo particularmente alto de placenta adherente mórbida.

Los *defectos de coagulación* son complicaciones raras de la placenta previa, incluso cuando la separación del sitio de implantación es extensa (Cunningham, 2015). Se presume que la tromboplastina placentaria, que incita la coagulación intravascular observada con el desprendimiento de la placenta, se escapa fácilmente a través del canal cervical en lugar de ser forzada a la circulación materna. La escasez de venas miométriales grandes en esta área también puede ser protectora.

■ Diagnóstico

Siempre que haya sangrado uterino después de la mitad del embarazo, se considera placenta previa o desprendimiento. En el estudio de la Red Perinatal Canadiense que se discutió anteriormente (p. 758), la placenta previa representó 21% de las mujeres ingresadas de 22 a 28 semanas de gestación con sangrado vaginal (Sabourin, 2012). La placenta previa no debe ser excluida hasta que la evaluación ecográfica haya demostrado claramente su ausencia. Si la ecografía no está disponible, el diagnóstico mediante examen clínico se realiza mediante la técnica de *doble configuración* porque requiere que se pase un dedo a través del cuello uterino y se palpe la placenta. No se debe realizar un examen digital a menos que se planifique el parto. *Se realiza un examen digital cervical con la mujer en el quirófano y con los preparativos para el parto por cesárea inmediata. Incluso el examen más delicado puede causar una hemorragia abundante.* Afortunadamente, el examen de configuración doble rara vez es necesario porque la localización de la placenta casi siempre se puede determinar ecográficamente.

La localización rápida y precisa se puede lograr con el uso de técnicas ecográficas estándar (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2013). Esto generalmente se hace con ecografía transabdominal. Si la placenta se superpone claramente al cuello uterino o si se encuentra alejada del segmento uterino inferior, el examen tiene una excelente sensibilidad y un valor predictivo negativo (Olive, 2006; Quant, 2014). Las mujeres obesas pueden tener limitaciones de visualización del segmento uterino inferior. Además, una vejiga llena puede alargar artificialmente el cuello uterino y comprimir el segmento uterino inferior para dar la impresión de que la placenta se superpone al cuello uterino. Si la ubicación de la placenta permanece en cuestión, la ecografía transvaginal es el método de evaluación más preciso (figura 41-23). Es seguro, incluso cuando hay sangrado.

La exactitud depende de la técnica ecográfica utilizada. En un estudio exhaustivo, el os interno se visualizó en todos los casos con ecografía transvaginal, pero sólo en un 30% con ecografía transabdominal (Farine, 1988). Según lo discutido, de acuerdo con el Taller de Imágenes Fetales, si el borde placentario está a menos de 2 cm del os interno, pero sin cubrirlo, la placenta se considera baja

(Reddy, 2014). En ausencia de cualquier otra indicación, la ecografía no necesita repetirse con frecuencia simplemente para documentar la posición placentaria. En Parkland, las mujeres con una placenta previa identificada a las 18 a 22 semanas de gestación con un parto por cesárea anterior se evalúan nuevamente a las 28 semanas y las que no lo hacen a las 32 semanas. La restricción de la actividad no es necesaria a menos que la placenta previa persista más allá de las 28 semanas o si se presentan hallazgos clínicos como sangrado o contracciones antes de este tiempo. A las 32 semanas de gestación, si el borde de la placenta aún está a menos de 2 cm del os, se repite la ecografía transvaginal a las 36 semanas.

Con la utilización de imágenes por MR, varios investigadores han informado excelentes resultados en la visualización de anomalías placentarias. Dicho esto, es poco probable que esta técnica reemplace la ecografía para la evaluación de rutina en el corto plazo. Sin embargo, la MR ha demostrado ser útil para evaluar la placenta con adherencia mórbida (p. 780).

■ Manejo

Las mujeres con placenta previa se manejan en función de sus circunstancias clínicas individuales. Tres factores prominentes incluyen la edad y madurez fetal, el parto y la severidad del sangrado. En un estudio de 214 mujeres con una previa, 43% tuvo un parto de emergencia y la mitad de ellos fueron prematuros (Ruiter, 2015). Pero, si el feto es inmaduro y el sangrado activo cede, se indica una observación cercana en una unidad obstétrica. Los datos son escasos en cuanto a la administración tocolítica para las contracciones uterinas. Aunque faltan ensayos aleatorios robustos, Bose y sus colegas (2011) recomiendan que si se administran tocolíticos, se limiten a 48 horas de administración. Recomendamos categóricamente contra su uso en esta configuración.

Después de que el sangrado haya cesado por aproximadamente 2 días y se juzgue que el feto está sano, generalmente se puede dar de alta a una mujer con instrucciones para el “descanso pélvico”. Es importante destacar que la mujer y su familia deben apreciar plenamente la posibilidad de un sangrado recurrente y estar preparados para transporte inmediato de regreso al hospital. En otros casos, la hospitalización prolongada puede ser ideal.

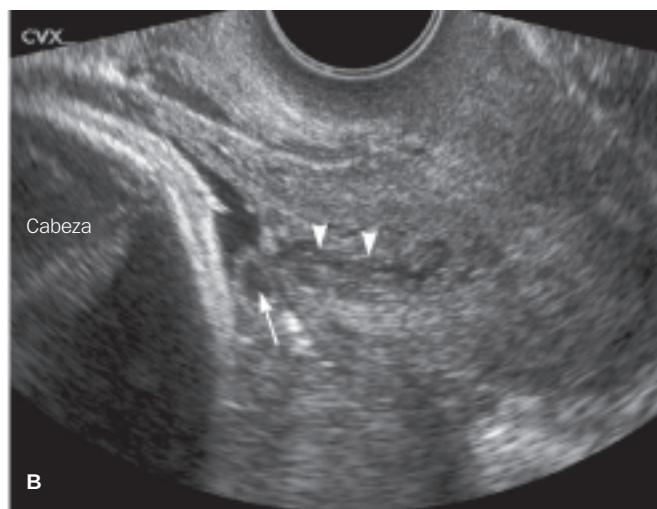
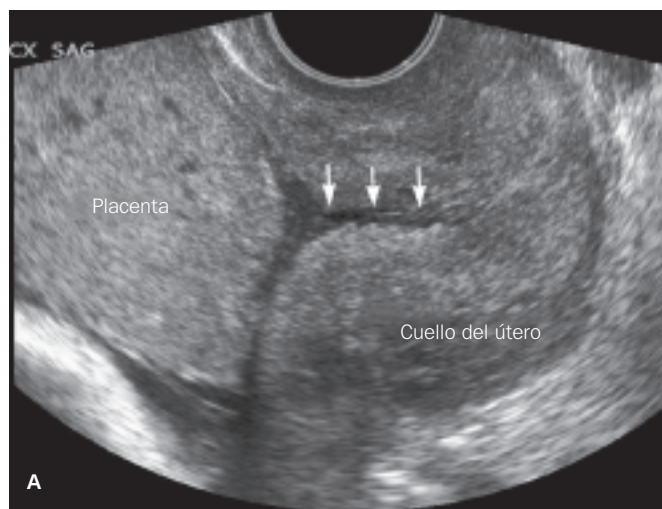


FIGURA 41-23 Placenta previa. **A.** En esta imagen transvaginal a las 34 semanas de gestación, la placenta previa cubre completamente el os cervical interno delineado por flechas. **B.** Esta imagen transvaginal a las 34 semanas de gestación muestra una placenta posterior (flecha) que apenas alcanza el nivel del orificio cervical interno. (Reproducida con autorización de Cunningham FG. Placenta previa and morbidly adherent placenta. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*, 3a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017b.)

La frecuencia del parto de emergencia en mujeres con placenta previa varía de 25 a 40% (Gibbins, 2018; Kassir, 2017). Pero, en las pacientes seleccionadas adecuadamente, la atención hospitalaria a largo plazo no parece agregar beneficios en comparación con el manejo ambulatorio de la paciente (Neilson, 2003). En un estudio con diseño aleatorio de 53 mujeres con hemorragia previa, a las 24 a 36 semanas de gestación, las tasas de morbilidad materna o fetal no difirieron entre los métodos de manejo (Wing, 1996). De todas las mujeres del estudio, 60% tenía sangrado recurrente y la mitad finalmente requirió un parto por cesárea.

Para las mujeres que están cerca del término y que no están sangrando, se hacen planes para un parto por cesárea programado. El tiempo equilibra los riesgos de inmadurez fetal contra la hemorragia anteparto. Un taller de NIH sugirió la entrega electiva a las 36 a 37 semanas de gestación completadas (Spong, 2011). La Sociedad de Medicina Materno-Fetal (2017) recomienda el parto entre 34 y 37 semanas. En el Hospital Parkland, generalmente realizamos cesáreas electivas a las 38 semanas. Con una placenta con adherencia mórbida sospechada, el taller de los NIH recomienda una entrega de 34 a 35 semanas completas (p. 781). Nuestra práctica es programar la entrega en 36 semanas completas.

■ Parto

Prácticamente todas las mujeres con placenta previa se someten a cesárea. Muchos cirujanos recomiendan una incisión de laparotomía vertical para proporcionar una entrada rápida en casos de sangrado torrencial o espacio operativo si se requiere una histerectomía. Como se discutió, el parto por cesárea se realiza de manera emergente en más de la mitad debido a una hemorragia, para la cual aproximadamente una cuarta parte requiere transfusión de sangre (Boyle, 2009; Sabourin, 2012). Aunque generalmente es posible una histerotomía transversal baja, esto puede causar sangrado fetal si la placenta se implanta anteriormente y la placenta se incide. En tales casos, la extracción fetal debe ser rápida (Silver, 2015a). Una incisión uterina vertical puede ser preferible en algunos casos. En cualquier caso, incluso cuando la incisión se extiende a través de la placenta, los resultados maternos o fetales rara vez se ven comprometidos.

Después de la extracción de la placenta, el sitio de la placenta puede sangrar incontrolablemente debido a un músculo liso poco contraído, que es característico del segmento uterino inferior. Si la hemostasia en el sitio de implantación placentaria no se puede obtener mediante la administración y la presión uterotónicas adecuadas, se puede sobrecargar con suturas 0-crómicas. Cho y colaboradores (1991) describieron suturas interrumpidas 0-crómicas a intervalos de 1 cm para formar un círculo alrededor de la porción sangrante del segmento inferior para controlar la hemorragia. Otros han reportado éxito con las suturas de compresión que atravesaron y comprimieron la pared uterina anterior y posterior (Kayem, 2011; Penotti, 2012).

De otros métodos, se ha descrito el taponamiento con globo de Bakri o Foley utilizado solo o con suturas de compresión (Albayrak, 2011; Diemert, 2012; Kumru, 2013). Law y colaboradores (2010) utilizaron con éxito un gel hemostático. Otras opciones quirúrgicas son la ligadura bilateral de la arteria iliaca uterina o interna, que se ilustra más adelante (p. 792). Finalmente, la embolización de la arteria pélvica también ha ganado aceptación.

■ Histerectomía

Si estos métodos más conservadores fallan y el sangrado es enérgico, es necesaria la histerectomía. La placenta previa, especialmente con una placenta anormalmente adherente, es actualmente la indicación más frecuente de histerectomía periparto en el Par-

kland Hospital y otras instituciones (Jakobsson, 2015; Wong, 2011). Cuando no hay un síndrome de acumulación asociado, la incidencia reportada de histerectomía es del 2% (Gibbins, 2018).

Por tanto, no es posible estimar con precisión el efecto sobre la tasa de histerectomía de la placenta previa sólo sin tener en cuenta los síndromes de acumulación asociados. *Nuevamente, para las mujeres cuya placenta previa se implanta en el sitio de una incisión uterina anterior, la probabilidad de una placenta adherente mórbida asociada aumenta y también la necesidad de histerectomía.* En un estudio de 318 histerectomías periparto realizadas en el Reino Unido, 40% fue realizado para placentación anormal (Knight, 2007).

Se informaron resultados similares para 211 histerectomías del Estudio de Vigilancia Obstétrica Nórdica (Jakobsson, 2015). En el Hospital Parkland, 44% de las histerectomías por cesárea se realizaron por sangrado por placenta previa o por una placenta con adherencia mórbida (Wortman, 2015). La técnica para la histerectomía periparto se describe en el capítulo 30 (p. 580).

■ Resultados maternos y perinatales

La placenta previa y los síndromes de acumulación coexistentes contribuyen sustancialmente a las tasas de morbilidad y mortalidad materna. La tasa de mortalidad materna aumenta aproximadamente tres veces para las mujeres con placenta previa (Gibbins, 2018; Oyelese, 2006). En otro informe de 5 367 muertes maternas en Estados Unidos de 2006 a 2013, la placenta previa sólo representó casi 3% de las muertes por hemorragia (Creanga, 2015, 2017).

El informe del Consorcio sobre Trabajo Seguro subraya la morbilidad perinatal en curso con la placenta previa (Lai, 2012). El parto prematuro todavía es una causa importante de muerte perinatal (Nørgaard, 2012). En los partos con placenta previa en Estados Unidos en 1997, la tasa de mortalidad neonatal fue tres veces mayor que en los embarazos no afectados y se derivó principalmente del parto prematuro (Salihu, 2003). Ananth y sus colegas (2003) informaron un riesgo comparativamente elevado de enfermedades neonatales y la muerte incluso para los fetos que nacieron a término. Esto se relaciona, al menos parcialmente, con la tasa de anomalías fetales, que es de dos a tres veces mayor en los embarazos con placenta previa (Crane, 1999).

La asociación de la restricción del crecimiento fetal con la placenta previa es probablemente mínima después de controlar la edad gestacional. En una cohorte poblacional de más de 500 000 nacimientos únicos, Ananth y colaboradores (2001) encontraron que la mayoría de los recién nacidos de bajo peso al nacer asociados con la placenta previa se debieron al nacimiento prematuro. Harper y sus colegas (2010) informaron hallazgos similares de una cohorte de casi 58 000 mujeres. En contraste, al menos dos estudios informaron un mayor riesgo de restricción del crecimiento fetal (Räisänen, 2014; Weiner, 2016).

PLACENTA DE ADHERENCIA MÓRBIDA

■ Etiopatogenia

El término *placenta de adherencia mórbida* describe placentación aberrante caracterizada por una placenta anormalmente implantada, invasiva o adherida. También nos referimos a estos trastornos colectivamente como *síndromes de acumulación* y usamos estos términos indistintamente. La derivación de la acumulación proviene del latín *ac- + crescere*: adherirse o estar atada a (Benirschke, 2012).

En los síndromes de acumulación, la adherencia placentaria anormal al miometrio se debe en parte a la ausencia parcial o total de la decidua basal y al desarrollo imperfecto de la capa de fibrinoi-

des o Nitabuch, descrita en el capítulo 5 (p. 86). Si la capa esponjosa decidual carece de forma parcial o total, entonces la línea fisiológica de escisión está ausente, y algunos o todos los cotiledones están densamente anclados. Microscópicamente, las vellosidades placentarias se adhieren a las fibras musculares lisas en lugar de a las células deciduales. Esta deficiencia decidual evita la separación placentaria normal después del parto. El área de superficie del sitio de implantación involucrado y la profundidad del crecimiento del tejido trofoblástico son variables entre las mujeres, pero todas las placentas afectadas pueden causar una hemorragia significativa.

Los datos justificados ahora sugieren que los síndromes de acretismo no son causados únicamente por esta deficiencia de la capa anatómica (Duzyj, 2017; Tantbirojn, 2008). De hecho, los citotrofo- blastos pueden controlar la invasión de la decidua a través de factores como la angiogénesis (Duzyj, 2015; Goh, 2016; Wehrum, 2011). Además, las muestras de tejido del síndrome de acretismo, mues- tran "hiperinvasividad" (Pri-Paz, 2012). Las fibras miometriales ad- heridas a la placa basal en un embarazo anterior son marcadores predictivos de una placenta acrteta posterior (Linn, 2015; Miller, 2016). Esto implica un "defecto endometrial constitucional" antece- dente en la mayoría de los casos. El mayor riesgo transmitido por

un traumatismo uterino quirúrgico previo puede explicarse en par- te por una mayor vulnerabilidad a la invasión de trofoblastos (Gar- mi, 2012; Gill, 2015; Jauniaux, 2017).

Esta asociación con el trauma anterior se ve reforzada por la es- trecha relación entre el embarazo con cicatriz de cesárea (CSP, *ces- rean-scar pregnancy*) y el desarrollo posterior de placenta acreta en el mismo embarazo. De hecho, la evidencia acumulada sugiere que el CSP y los síndromes de acumulación se encuentran en un espectro y que el CSP es un precursor, ya que ambos comparten la misma histopatología (Happe, 2018; Timor-Tritsch, 2014). Se ha informado que la frecuencia de CSP se aproxima a 1 en 2 000 embarazos (Ber- hie, 2015; Rotas, 2006). Como se describe en el capítulo 19 (p. 381), la ruptura y la hemorragia tempranas no son infrecuentes con el CSP, y las mujeres a menudo eligen las intervenciones para terminar con el embarazo para evitarlas (Michaels, 2015; Timor-Tritsch, 2015).

■ Clasificación

Las variantes de la placenta con adherencia mórbida se clasifican por la profundidad del crecimiento trofoblástico (figuras 41-24 y 41-25).

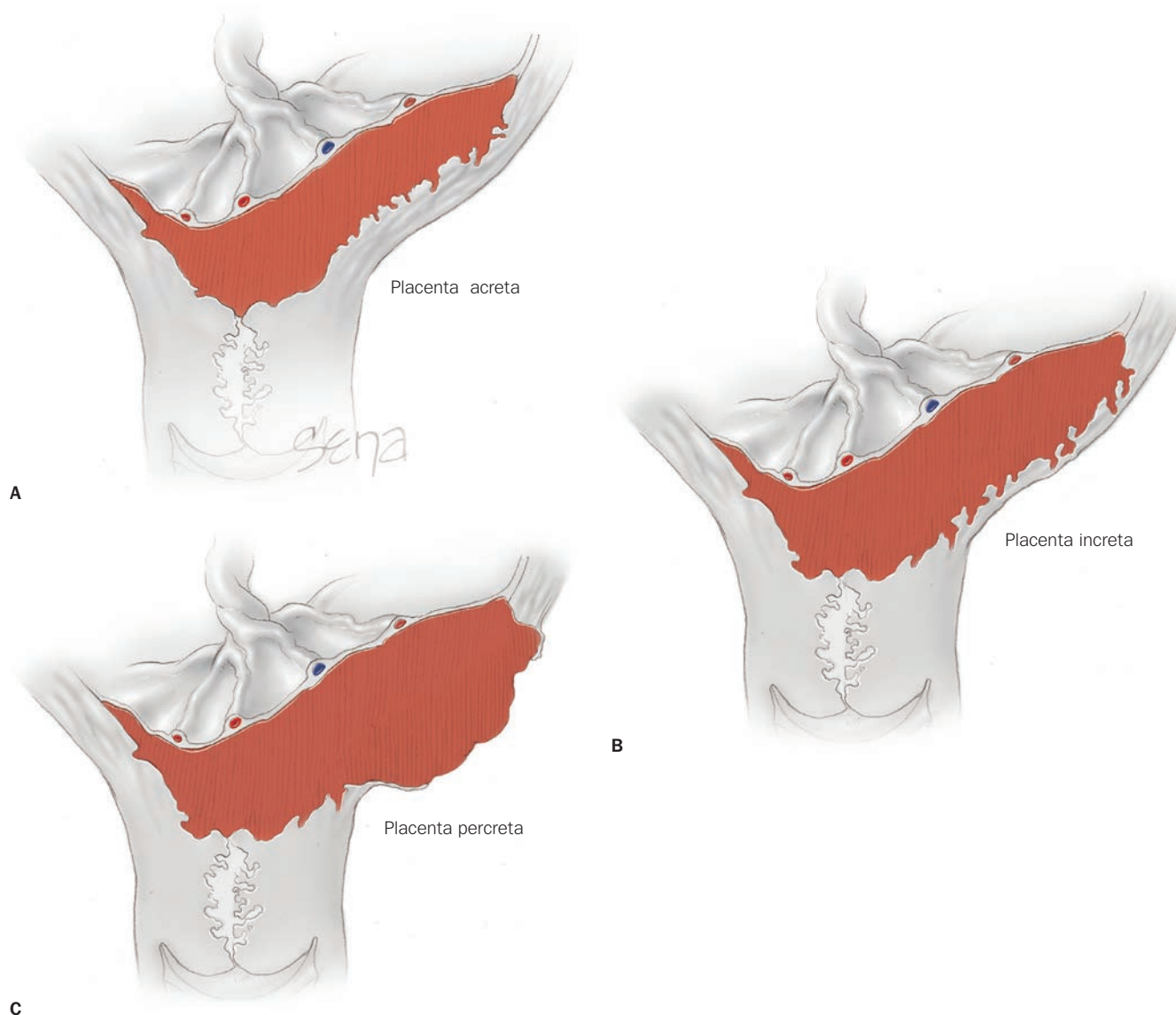


FIGURA 41-24 Placentas adherentes mórbidas: **A.** Placenta acreta. **B.** Placenta increta. **C.** Placenta percreta.

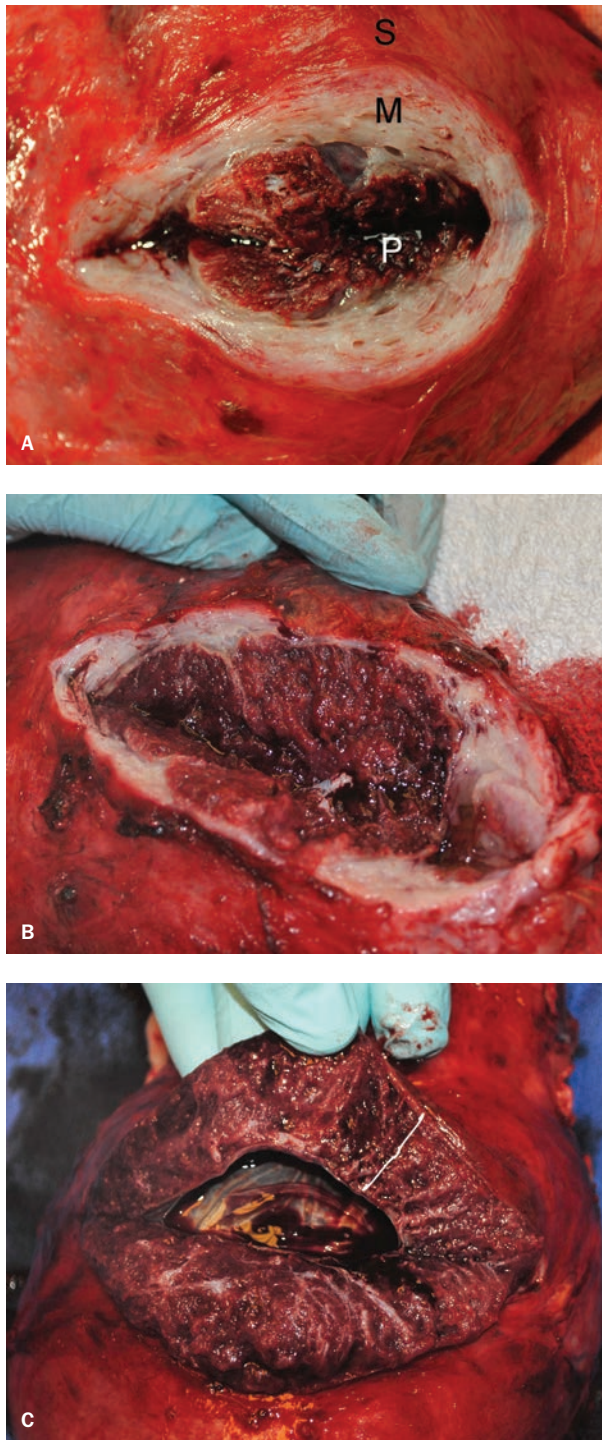


FIGURA 41-25 Diferentes grados de invasión miometrial con los síndromes de acretismo. Las incisiones comienzan en la superficie serosa y se extienden hasta la placenta. **A.** En este caso, el miometrio (*M*) muestra una invasión mínima por la placenta (*P*). *S* (*uterine serosa*): serosa uterina. **B.** Se observa aquí un mayor grado de invasión miometrial. **C.** En este ejemplo, la placenta (*soporte*) se extiende hasta el borde de la serosa, sostenida por la mano del cirujano. Ningún miometrio permanece en este sitio. (Reproducida con permiso del Dr. C. Edward Wells In Cunningham FG. Placenta previa and morbidly adherent placenta. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*, 3a. edition. New York: McGraw-Hill Education; 2017b.)

La *placenta acreta* indica que las vellosidades están unidas al miometrio. Con *placenta increta*, las vellosidades en realidad invaden el miometrio y la *placenta percreta* determina vellosidades que penetran a través del miometrio y hacia la serosa (Bailit, 2015; Silver, 2015a). En la práctica clínica, estas tres variantes se encuentran en una proporción aproximada de 80:15:5, respectivamente (Wong, 2008). En las tres variedades, la adherencia anormal puede involucrar a todos los lóbulos, *placenta total acreta*. Si todo o parte de un solo lóbulo está anormalmente unido, se describe como una *placenta acreta focal*. El diagnóstico histológico no se puede realizar sólo con la placenta, y las muestras de miometrio son necesarias para la confirmación (Benirschke, 2012).

■ Incidencia

La frecuencia de síndromes de acretismo fue de 1 en 20 000 nacimientos hace casi 100 años (McKeogh, 1951). En 1971, Hellman y Pritchard, en la 14a. edición de *Williams Obstetrics*, describieron que la placenta acreta era el tema de los informes de casos. Desde entonces, la incidencia ha crecido notablemente en relación directa con el aumento de la tasa de partos por cesárea. Por ejemplo, la incidencia fue de 1 en 2 500 nacimientos en la década de 1980, pero fue de 1 por 731 nacimientos en el informe de la Red MFMU que comprende 115 502 mujeres (Bailit, 2015). Y un estudio canadiense de más de 570 000 nacimientos encontró una incidencia de 1 en 700 partos (Mehrabadi, 2015). En la muestra de las pacientes hospitalizadas de todo el país, la prevalencia de la acumulación fue de 3.7 por 1 000 nacimientos, 1 por 270 (Mogos, 2016).

Esta creciente frecuencia ha hecho de los síndromes de acretismo uno de los problemas más formidables en obstetricia. En una revisión de 5 367 muertes maternas relacionadas con el embarazo en Estados Unidos de 2006 a 2013, 13% se debió a una hemorragia causada por síndromes de crecimiento (Creanga, 2015, 2017). Además, son una de las principales causas de hemorragia e histerectomía periparto de emergencia (Awan, 2011; Eller, 2011; Rossi, 2010). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal (2010) han tomado la iniciativa de abordar y optimizar el manejo.

En los embarazos posteriores a la placenta acumulada, los riesgos de recurrencia son altos. Las mujeres en las que se evita la histerectomía tienen una incidencia de recurrencia estimada del 20% (Cunningham, 2016; Roeca, 2017). Además, algunas evidencias muestran que estas mujeres tienen mayores riesgos de tener una enfermedad previa, ruptura uterina e histerectomía (Eshkoli, 2013).

■ Factores de riesgo

Éstos son similares en muchos aspectos a los de la placenta previa (p. 774). Dicho esto, los dos factores de riesgo más importantes son una placenta previa asociada, un parto por cesárea anterior y, probablemente, una combinación de los dos (Klar, 2014). Una incisión de histerotomía clásica tiene un mayor riesgo de una placenta de acumulación posterior (Gyamfi-Bannerman, 2012). De hecho, casi la mitad de las mujeres con un parto por cesárea anterior tenían fibras miometriales observadas adheridas microscópicamente a la placenta (Hardardottir, 1996; Miller, 2016). Una placenta previa asociada le confiere un riesgo aún mayor. Esto se muestra en la *figura 41-26*, y el sorprendente aumento en la frecuencia de los síndromes de crecimiento asociados es evidente con una consulta previa concomitante.

La formación de decidua disfuncional también puede seguir a cualquier otro tipo de trauma miometrial, como el legrado o la ablación endometrial (Benirschke, 2012; Gill, 2015). Incluso sin una

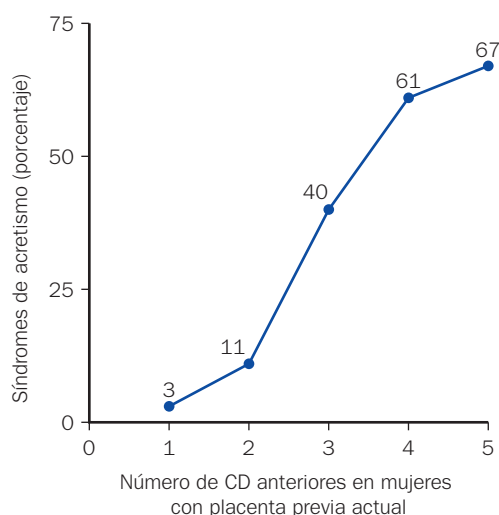


FIGURA 41-26 Frecuencia de placenta con adherencia mórbida en mujeres con 1 a 5 partos por cesárea anteriores (CD, *cesarean deliveries*) ahora con una previa. (Datos de Silver, 2006.)

histerotomía previa, la placenta previa coexistente es aditiva a la frecuencia y en un estudio, 10% de estas mujeres con una previa tenían un síndrome de acretismo asociado. Una longitud cervical más corta con síndromes de *acretismo de placenta* no confirmó un mayor riesgo de parto prematuro (Rac, 2017).

Otro marcador de riesgo se hizo evidente con el uso generalizado de MSAFP y gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) en la detección de defectos del tubo neural y aneuploidías. En un estudio de más de 9 300 mujeres evaluadas entre las 14 y 22 semanas de gestación, el riesgo de síndromes de acretismo fue ocho veces mayor con niveles de MSAFP >2.5 MoM, y se multiplicó por cuatro con los niveles de β -hCG libre del suero materno >2.5 MoM (Hung, 1999).

■ Presentación clínica y diagnóstico

En los casos de síndromes de acretismo en el primer y segundo trimestre, generalmente existe una hemorragia que es consecuencia de la placenta previa coexistente. Este tipo de hemorragia generalmente provocará la evaluación y el manejo. En algunas mujeres que no tienen una placenta previa asociada, la acumulación puede no ser identificada hasta el parto en la tercera etapa cuando se encuentra una placenta adherida. Desafortunadamente, las modalidades de imagen no son las correctas para identificar todas estas placentas temprano.

Idealmente, la ecografía se utiliza para la identificación preparto del crecimiento placentario anormal (Chantraine, 2013; Jauniaux, 2016; Reddy, 2014; Tam Tam, 2012). Happe y sus colegas (2018) encontraron que la medición del primer grosor miometrial del primer trimestre se puede usar para predecir la necesidad de una histerectomía periparto con un síndrome de acretismo. Otros hallazgos incluyen la pérdida de la zona retroplacentaria hipoeoica normal entre la placenta y el útero, las lagunas vasculares de la placenta y la protuberancia placentaria en la pared posterior de la vejiga (figura 41-27). Usando estos criterios, Warshak y asociados (2006) calcularon los siguientes valores: sensibilidad del 77%; especificidad del 96%; valor predictivo positivo del 98%. Valores similares son citados por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) y otros (Chalubinski, 2013; Elhawary, 2013; Maher, 2013).



FIGURA 41-27 La ecografía transabdominal de la percreta placentaria muestra "lagos" o "lagunas" placentarias múltiples y masivas. (Reproducida con autorización de la Dra. Martha Rac in Cunningham FG. Placenta previa and morbidly adherent placenta. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*, 3ª edición. New York: McGraw-Hill Education; 2017b.)

A pesar de estos hallazgos, algunos investigadores informan resultados menos espectaculares con la ecografía (Jauniaux, 2016; Primo, 2014). Bowman y sus colegas (2014) describieron que la sensibilidad de la ecografía era del 54%; especificidad, 88%; valor predictivo positivo, 82%; valor predictivo negativo, 65%; y exactitud, 65%. La ubicación afecta la precisión ecográfica. En un estudio, la tasa de detección fue del 90% para la placenta anterior, en comparación con 50% de las de la pared posterior (Pilloni, 2016). Nageotte (2014) concluyó que la identificación de la placenta con adherencia mórbida con ecografía debe interpretarse junto con los hallazgos clínicos y operativos.

Algunos han informado de mejores resultados utilizando ecografía tridimensional (3-D) y Doppler de potencia (Collins, 2015; Doyle, 2015). También hemos encontrado que la adición del mapeo de flujo de color Doppler es altamente predictiva de invasión miometrial (figura 41-28). Esto se sospecha si la distancia entre la interfase pared serosa-vejiga uterina y los vasos retroplacentarios mide <1 mm y si hay grandes lagunas intraplacentarias (Rac, 2015a; Twickler, 2000). De manera similar, Cali y colaboradores (2013) informaron que la hipervascularidad de la interfaz serosa uterina-pared de la vejiga tenía los valores predictivos positivos y negativos más altos para la placenta percreta.

Las imágenes de MR se pueden agregar para delinear la anatomía e identificar la invasión de estructuras adyacentes, incluida la posible afectación ureteral (Chalubinski, 2013; Reddy, 2014). Aunque el gadolinio generalmente no se agrega durante el embarazo, este contraste puede mejorar las imágenes (Millischer, 2017). Lax y colaboradores (2007) describieron tres hallazgos de imágenes de MR que sugieren acreción: abultamiento uterino, intensidad de señal heterogénea dentro de la placenta indicativa de lagunas y bandas intraplacentales oscuras en imágenes ponderadas en T2. Algunos recomiendan el uso de imágenes de MR si los resultados de la ecografía no son concluyentes o si existe una previa posterior (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017c; Silver, 2015a).

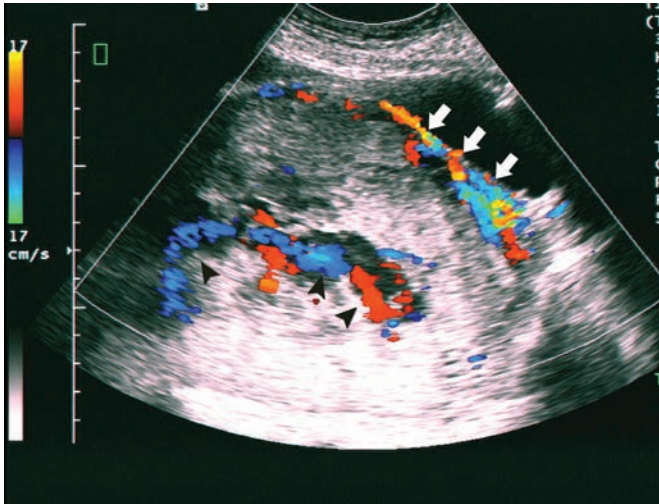


FIGURA 41-28 Ecografía transvaginal de invasión placentaria con una placenta adherente mórbida. Los vasos retroplacentarios (flechas blancas) invaden el miometrio y ocultan la interfaz vejiga-serosa. Los lagos venosos intraplacentarios anormales (puntas de flecha negras) se ven comúnmente en este entorno.

Manejo

La evaluación preoperatoria comienza de manera ideal una vez que se reconoce un posible síndrome de acretismo (Fitzpatrick, 2014; Sentilhes, 2013). Una decisión importante se refiere al momento y la facilidad ideal para el parto. Las consideraciones incluyen las capacidades quirúrgicas, de anestesia, de cuidados intensivos y de bancos de sangre apropiadas. Un cirujano obstétrico u oncólogo ginecológico y consultores radiológicos quirúrgicos, urológicos e intervencionistas deben estar disponibles (Brennan, 2015; Shamsheersaz, 2015). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal (2010) recomiendan la entrega planificada en un centro de atención terciaria. En algunos de estos, los equipos especialmente diseñados se han reunido y están disponibles (Al-Khan, 2014; Erfani, 2017a; Smulian, 2017; Walker, 2013).

Silver y sus colegas (2015b) han proporcionado criterios para acumular centros de excelencia. En el **cuadro 41-5** se muestran

CUADRO 41-5 Criterios para la consideración de un parto con placenta acreta en un centro de mayor nivel de atención

Sospecha de placenta con adherencia mórbida en la ecografía
Placenta previa con aparición anormal de ultrasonido
Placenta previa con ≥ 3 partos por cesárea
Cesárea clásica previa y placentación anterior
Ablación endometrial previa o irradiación pélvica
Incapacidad para evaluar o excluir adecuadamente la placenta acreta
Cualquier otro motivo para sospechar placenta adherente mórbida

Reproducido con autorización de Silver, 2015b.

algunos criterios para considerar la transferencia a un centro de mayor nivel de atención. Las mujeres que rechazan la sangre o sus derivados presentan dilemas de manejo especialmente difíciles (Barth, 2011). Si es posible, la entrega está mejor programada para la disponibilidad máxima de todos los recursos y miembros del equipo. Aún así, un tercio de los casos requiere una entrega no programada, y los planes de contingencia deben estar listos (Petit, 2017).

Tiempo del parto

El tiempo equilibra los riesgos de inmadurez fetal contra las consecuencias maternas adversas graves del parto por cesárea de emergencia (Stephenson, 2016). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) recomienda la individualización del tiempo de entrega. Cita un estudio de análisis de decisiones que justifica el parto electivo sin pruebas de madurez pulmonar fetal después de 34 semanas completas (Robinson, 2010). La Sociedad de Medicina Materno-Fetal (2017) recomienda el parto entre 34 y 37 semanas. Dos encuestas recientes encontraron que la mayoría de los profesionales no entregan a estas mujeres hasta las 36 semanas o más (Esakoff, 2012; Wright, 2013). En Parkland Hospital, generalmente programamos estos procedimientos después de 36 semanas completas, pero también estamos preparados para manejarlos en situaciones no electivas (Rac, 2015b). Perlman y sus colegas (2017) recomiendan la individualización basada en criterios de riesgo específicos.

En algunos casos, el síndrome de acretismo de placenta no se reconoce hasta la laparotomía. Si hay recursos inadecuados para manejar la percreta quirúrgicamente, y si la mujer está estable y no sangra, entonces el feto no se entrega, la incisión abdominal se cierra y se la transfiere a un centro de atención terciaria.

Cateterización profiláctica preoperatoria

En los casos que pueden involucrar uno o ambos uréteres, la cateterización puede ayudar en la disección o identificación y reparación de lesiones. Algunos, no todos, abogan por un cateterismo ureteral preoperatorio (Eller, 2011; Society for Maternal-Fetal Medicine, 2010; Tam Tam, 2012).

Los catéteres intraarteriales con punta de globo para mitigar la pérdida de sangre y mejorar así la visibilidad quirúrgica también han ganado apoyo. Los catéteres avanzan preoperatoriamente hacia las arterias ilíacas internas y luego, después del parto, se inflan para ocluir el flujo sanguíneo pélvico (Ballas, 2012; Desai, 2012). Alternativamente, los catéteres pueden usarse para administrar embolias oclusivas en sitios de sangrado arterial. Otros han llegado a la conclusión de que estos procedimientos ofrecen una eficacia límite y tienen riesgos graves (Salim, 2015; Sentilhes, 2009). Las complicaciones han incluido trombosis de las arterias ilíacas comunes e izquierdas (Bishop, 2011). En este momento, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) concluye que no se puede hacer una recomendación firme a favor o en contra del uso de catéter intraarterial. De manera similar, no hay beneficios obvios para la ligadura de la arteria interna (Eller, 2011; Po, 2012).

Parto por cesárea e histerectomía

Antes de comenzar con el parto, se debe estimar el riesgo de histerectomía para prevenir el desangrado. Algunas de estas placentaciones anormales, especialmente si son parciales, pueden ser susceptibles de parto placentario con la colocación de suturas hemostáticas. La confirmación de una placenta percreta o increta casi siempre requiere histerectomía. Debido a que el alcance de la invasión puede no ser evidente antes de la entrega del feto, completamos muchos pasos de disección temprano. Esto también mi-

nimiza la pérdida de sangre durante una disección potencialmente tediosa después de la histerotomía. Por tanto, generalmente intentamos crear un colgajo de vejiga ancho *antes* de realizar la incisión de histerotomía (Cunningham, 2017b). Los ligamentos redondos se dividen y los bordes laterales de la reflexión peritoneal se diseccionan hacia abajo. Si es posible, estas incisiones se extienden para abarcar todo el sitio de implantación placentaria que ocupa visiblemente el espacio prevesical y la pared posterior de la vejiga. Después de esto, se realiza una histerotomía clásica o una incisión de fondo transversal para evitar la placenta (Kotsuji, 2013).

Después del parto fetal, el grado de invasión placentaria se evalúa sin intentos de extracción manual de la placenta. En un informe del Reino Unido, los intentos de extracción parcial o total de la placenta antes de la histerectomía se asociaron con el doble de pérdida de sangre (Fitzpatrick, 2014). En términos generales, con placenta percreta o increta evidente, la histerectomía suele ser el mejor curso y la placenta se deja *in situ* (Eller, 2011). Con un crecimiento más extenso de la placenta, puede haber poco o ningún sangrado hasta que se intente la extracción manual de la placenta. A menos que haya una separación espontánea con sangrado que exija una histerectomía de emergencia, la operación comienza después de que se realiza la evaluación completa. Con el sangrado, el tratamiento exitoso depende de la terapia de reemplazo de sangre inmediata y otras medidas que pueden incluir la ligadura de la arteria iliaca interna o uterina, la oclusión con balón o la embolización.

El grupo de Baylor Colegio de Medicina ha descrito una histerectomía radical modificada para el tratamiento quirúrgico de la placenta con adherencia mórbida (Shamshirsaz, 2015). Para una descripción de esta técnica, refiérase a *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics* (Yeomans, 2017). En el Parkland Hospital, hemos tenido casos en los que fue necesaria una histerectomía radical tradicional para extirpar toda la placenta implantada de manera anormal.

Tratamiento conservador

Ocasionalmente, puede ser posible recortar el cordón umbilical, reparar la incisión de histerotomía, dejar la placenta *in situ* y no realizar una histerectomía. Esta opción se puede usar para mujeres en las que no se sospechó una placentación anormal antes del parto por cesárea y en las que el cierre uterino detiene el sangrado. Después de esto, puede ser transferida a una instalación de nivel superior para una administración definitiva. Otra consideración es la mujer con un fuerte deseo de fertilidad y que ha recibido asesoramiento extenso.

La gestión conservadora fue revisada por Perez-Delboy (2014) y Fox (2015) y sus colegas. En algunos de estos casos, la placenta se reabsorbe espontáneamente entre 1 y 12 meses con una media de 6 meses. Se pueden presentar numerosas complicaciones, entre ellas, sepsis, coagulación intravascular diseminada, embolia pulmonar y malformación arteriovenosa (Fox, 2015; Judy, 2015; Roach, 2015).

En algunas de estas mujeres, una histerectomía posterior, ya sea planeada o provocada por un sangrado o una infección, se realiza días o semanas después del parto cuando la pérdida de sangre puede disminuir (Al-Khan, 2014; Sentilhes, 2009). En un estudio, sólo 21% de estas mujeres finalmente requirieron una histerectomía (Bretelle, 2007). Sin embargo, en otros informes, hasta 60% finalmente requirió una histerectomía de emergencia (Clausen, 2013; Pather, 2014). La evidencia de que el tratamiento con metotrexato ayuda a la reabsorción es deficiente. Por último, para las mujeres en las que la placenta se deja *in situ*, las mediciones de β -hCG en suero en serie no son informativas, y se reco-

mienda la ecografía en serie o la MR (Timmermans, 2007; Worley, 2008).

En este momento, estamos de acuerdo con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) en que rara vez se indica dejar la placenta *in situ*. Las excepciones son por temporización para permitir la transferencia a un nivel más alto de atención.

Resultados en el embarazo

En resumen, estos síndromes pueden tener resultados desastrosos tanto para la madre como para el feto. Aunque la profundidad de la invasión placentaria no se corresponde con el resultado perinatal, tiene una importancia materna primordial (Seet, 2012). En el **cuadro 41-6** se muestran los resultados de los informes de mujeres de hospitales de tercer nivel y en quienes el diagnóstico de placenta con adherencia mórbida se realizó antes de la operación. A pesar de estas ventajas, una letanía de complicaciones incluyó hemorragia, lesión del tracto urinario, ingreso a la unidad de cuidados intensivos y procedimientos quirúrgicos secundarios. Algunos de estos informes muestran los resultados crónicos en una segunda cohorte de mujeres en las que no se brindó atención en un centro de atención terciaria o en las que el diagnóstico de placenta percreta no se realizó hasta el parto, o ambos. En estas cohortes, la morbilidad fue mayor y hubo una muerte materna.

COAGULOPATÍAS OBSTÉTRICAS

Los términos *coagulopatía de consumo*, *síndrome de desfibrinación* o *coagulación intravascular diseminada* (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) a menudo se usan de manera intercambiable, pero hay una distinción importante en estos términos. Un evento relacionado con el consumo real de procoagulantes dentro del árbol intravascular da lugar a una coagulopatía *de consumo*. En contraste, la pérdida masiva de procoagulantes por hemorragia resulta en una coagulopatía *dilucional*. Dejando a un lado la semántica, las alteraciones de la coagulación clínico-patológica con coagulopatía de consumo, culmina con una activación intravascular sistémica que altera completamente la hemostasia natural. Como resultado, un equilibrio ineficaz de los mecanismos anticoagulantes naturales conduce a un depósito generalizado de fibrina que puede causar una falla multiorgánica (Levi, 2013).

Coagulación intravascular diseminada en el embarazo

Debido a las muchas definiciones y la gravedad variable, es problemático mencionar una incidencia precisa de coagulopatía de consumo en mujeres embarazadas, pero varía de 0.03 a 0.35% (Erez, 2014; Rattray, 2012). Por ejemplo, cierto grado de coagulopatía significativa se encuentra en prácticamente todos los casos de desprendimiento de placenta y embolia de líquido amniótico. Otros casos en los que se pueden encontrar con frecuencia grados de activación de la coagulación pero menos reconocidos incluyen sepsis, microangiopatías trombóticas, lesión renal aguda, hígado graso agudo, preeclampsia severa y hemólisis, niveles elevados de enzimas hepáticas, síndrome de bajo recuento de plaquetas (HELLP) (Cunningham, 2015). La contribución general de cada uno de estos trastornos obstétricos también varía según la población estudiada (Erez, 2015).

Cuando la coagulopatía de consumo es grave, aumenta la probabilidad de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. En un estudio de 49 casos, las causas anteriores incluyeron las enumeradas anteriormente, y 59% recibió transfusiones de sangre, 18% se

CUADRO 41-6 Resultados maternos seleccionados en mujeres con una placenta mórbidamente adherente identificada de manera prenatal y entregada en unidades de atención terciaria

Resultado ^a	San Diego ^b n = 62	Utah ^c n = 60	Toronto ^d n = 33	New Jersey ^e n = 42	Houston ^f n = 107
Edad gestacional (semana)	33.9 ± 1.1	34 (17-41)	~32 (19-39)	~34.6 (25-40)	~33 (29-35)
Tiempo quirúrgico (min)	194 ± 1.6	NS	107 (68-334)	NS	287 (74-608)
Transfusiones	~75%	70%	NS	NS	~65%
RBC (unidades)	4.7 ± 2.2	≥4 (30%)	3.5 (0-20)	0-11	3 (0-6)
FFP (unidades)	4.1 ± 2.3	NS	NS	0-6	1 (0-2.5)
Resultados quirúrgicos					
Lesión de vejiga	23%	37%	30%	17%	35%
Lesión ureteral	8%	7%	0	NS	2%
Posoperatorio					
Admisión a la ICU	72%	30%	15%	21%	100%
LOS (días)	7.4 ± 1.8	3-13	2-13	4-13	2-12

^a Los resultados se muestran como media ± 1 SD; mediana (rango).

^b Datos de Warshak, 2010.

^c Datos de Eller, 2011.

^d Datos de Walker, 2013.

^e Datos de Al-Khan, 2014.

^f Datos de Erfani, 2017b; Shamshirsaz, 2015.

FFP (*fresh-frozen plasma*): plasma fresco congelado; ICU (*intensive care unit*): unidad de cuidados intensivos; LOS (*length of stay*): duración de la estancia; NS (*not stated*): no declarado; RBC (*red blood cells*): glóbulos rojos.

sometió a histerectomía, 6% se dializó y tres madres murieron (Rattray, 2012). La tasa de mortalidad perinatal fue del 30%. Callaghan y asociados (2012) revisaron los datos de la muestra de las pacientes hospitalizadas de Nationwide y encontraron una prevalencia creciente de DIC de 1998 a 2009. Y, de 2010 a 2011, fue el segundo indicador de morbilidad materna grave más común (Creanga, 2014). En particular, DIC se asoció con casi una cuarta parte de las muertes maternas durante este periodo de estudio. A pesar de estas estadísticas, la coagulopatía de consumo como la única causa de muerte materna es relativamente poco frecuente y representa sólo 0.2% de las muertes relacionadas con el embarazo en Estados Unidos (Creanga, 2015).

■ Cambios en la coagulación inducidos por el embarazo

Durante el embarazo normal, se desarrollan cambios extensos en la coagulación y la fibrinólisis para crear un estado procoagulante. Algunos de éstos incluyen aumentos apreciables en las concentraciones plasmáticas de los factores I (fibrinógeno), VII, VIII, IX y X. En el Apéndice (p. 1256) se encuentra una lista parcial de estos valores normales. Al mismo tiempo, los niveles de plasminógeno aumentan considerablemente, pero también crecen los niveles de inhibidor 1 y 2 del activador de plasminógeno (PAI-1 y PAI-2). Por tanto, la actividad de la *plasma* disminuye habitualmente hasta después del parto (Hale, 2012; Hui, 2012). El recuento medio de plaquetas disminuye en un 10% durante el embarazo y se mejora la activación de las plaquetas (Kenny, 2015).

Los resultados netos de estos cambios incluyen mayores niveles de fibrinopéptido A, β-tromboglobulina, factor plaquetario 4 y productos de degradación de fibrinógeno-fibrina, que incluyen dímeros D. Junto con concentraciones más bajas de proteína S an-

ticoagulante, hipercoagulabilidad y disminución de la fibrinólisis, se produce una coagulación intravascular aumentada, aunque compensada, que puede funcionar para mantener la interfaz uteroplacentaria.

■ Activación de la coagulación normal

En lugar de la activación secuencial de la coagulación en “cascada”, una teoría actual propone que el factor tisular, una glucoproteína de membrana integral, sirve como el principal iniciador de la coagulación (Levi, 2010b). La coagulación luego avanza pero incorpora un bucle de retroalimentación. Para comenzar, el factor tisular forma complejos con el factor VII/VIIa para activar los factores IX y X. El factor tisular se encuentra en órganos altamente vascularizados, como el cerebro, los pulmones y la placenta; en fluido amniótico; y en algunos otros tipos de células (Kuczyński, 2002; Østerud, 2006; Uszyński, 2001).

Los complejos factor tisular –factor VIIa en última instancia generan factor X activado (Xa) para iniciar la coagulación. Posteriormente, la vía “intrínseca” previamente etiquetada amplifica este proceso. Específicamente, la trombina inicial producida directamente activa el factor XI al proporcionar un bucle de amplificación con retroalimentación. Este papel primario del complejo de factor tisular-factor VIIa en la coagulación y la consiguiente amplificación del bucle de trombina se describe en la **figura 41-29** (Rapaport, 1995). El resultado final de este proceso de coagulación amplificado es la formación de fibrina. Esto luego es contrarrestado por el sistema fibrinolítico, en el que se activa el plasminógeno. Como se muestra en la **figura 41-29**, incluso este proceso está vinculado inicialmente al factor tisular. El resultado final es la producción de productos de degradación de fibrinógeno/fibrina que incluyen dímeros D.

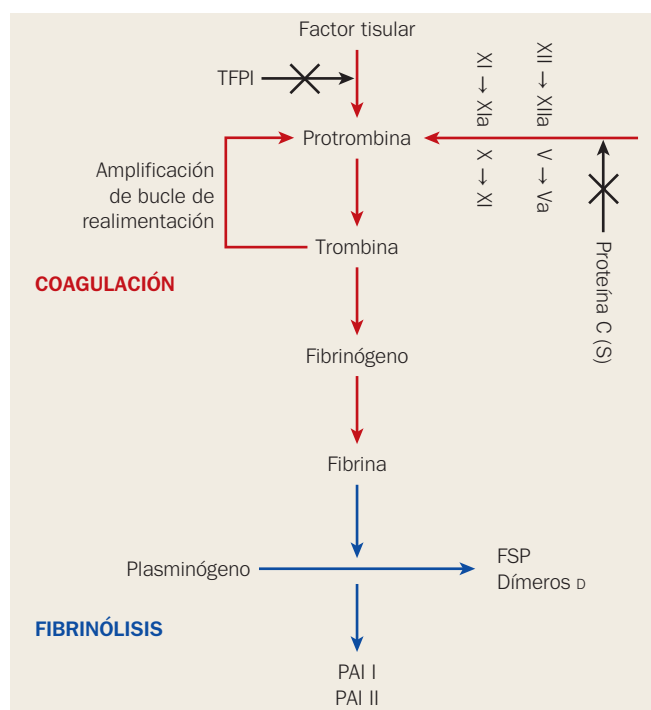


FIGURA 41-29 Esquema de la vía de coagulación. FSP (*fibrin split products*): productos divididos de fibrina; PAI (*plasminogen activator inhibitor*): inhibidor del activador de plasminógeno; TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*): inhibidor de la ruta del factor tisular.

Activación patológica de la coagulación

El inicio de la DIC comienza con la liberación del factor tisular por parte de entidades patológicas. El factor tisular es liberado por el tejido subendotelial y los monocitos estimulados, que a su vez provocan la liberación de citocinas del endotelio. Con la activación endotelial generalizada, sigue la activación difusa de la coagulación. Este ciclo patológico de coagulación y fibrinólisis se vuelve clínicamente importante cuando los factores de coagulación y las plaquetas se agotan lo suficiente como para crear una coagulopatía de consumo.

Varios síndromes obstétricos pueden desencadenar una coagulopatía de consumo. El más conocido y más común es el desprendimiento de placenta con su liberación significativa de tromboplastina. Otra es la embolización del líquido amniótico y los desechos en la circulación materna. Esto causa la activación del factor X por la abundante mucina que se encuentra en las escamas fetales. Otras causas incluyen endotoxinas de bacterias gramnegativas y exotoxinas de bacterias grampositivas.

Diagnóstico

El *bioensayo* es un método excelente para detectar o sospechar coagulopatía clínicamente significativa. El sangrado excesivo en los sitios de trauma moderado caracteriza la hemostasia defectuosa. Los ejemplos incluyen sangrado persistente en los sitios de punción venosa, muescas al rasurar el perineo o abdomen, traumatismo por cateterización de la vejiga y sangrado espontáneo de las encías, la nariz o el tracto gastrointestinal. La púrpura o las petequias en los sitios de presión, como los esfigmomanómetros o los torniquetes, sugieren una trombocitopenia significativa. Cualquier procedimiento quirúrgico proporciona el bioensayo definitivo y provoca el rezago generalizado de las capas de la pared abdo-

minal, el espacio retroperitoneal, la episiotomía o las incisiones y disecciones para el parto por cesárea o la histerectomía.

De las pruebas de laboratorio, el fibrinógeno, la fibrina y los niveles de productos de degradación pueden brindar información. En los últimos meses del embarazo, los niveles de fibrinógeno en plasma generalmente aumentaron a 300 a 600 mg/100 mL. Incluso con una coagulopatía de consumo grave, los niveles a veces pueden ser lo suficientemente altos como para proteger contra la hipofibrinogenemia clínicamente significativa. Por ejemplo, la desfibrinación causada por un desprendimiento de placenta podría disminuir un nivel inicial de fibrinógeno de 600 mg/100 mL a 250 mg/100 mL. Aunque esto indicaría un consumo masivo de fibrinógeno, los niveles siguen siendo adecuados para promover la coagulación clínica, generalmente alrededor de 150 mg/100 mL. Si hay una *hipofibrinogenemia* grave (menos de 50 mg/100 mL), el coágulo que se forma a partir de la sangre total en un tubo de vidrio puede inicialmente ser blando, pero no necesariamente un volumen notablemente reducido. Luego, durante la siguiente media hora más o menos, a medida que se desarrolla la retracción del coágulo inducida por las plaquetas, el coágulo se vuelve bastante pequeño. Cuando se extruyen muchos de los eritrocitos, el volumen de líquido en el tubo supera claramente al del coágulo.

Como se muestra en la figura 41-29, la fibrinólisis escinde la fibrina y el fibrinógeno en varios productos de degradación de la fibrina que se detectan mediante varios ensayos sensibles. Hay muchos tipos de fragmentos, y los anticuerpos monoclonales en los kits de ensayo generalmente miden dímeros D específicos para ese ensayo. Estos valores son siempre anormalmente altos con coagulopatía de consumo clínicamente significativa. Al menos en los trastornos obstétricos, la cuantificación no se ha correlacionado con los resultados. En la figura 41-30 se muestran ejemplos de la magnitud de las elevaciones del producto dividido por fibrina en diversas coagulopatías obstétricas.

La *trombocitopenia* es probable si las petequias son abundantes o si la sangre coagulada no se retrae en aproximadamente una ho-

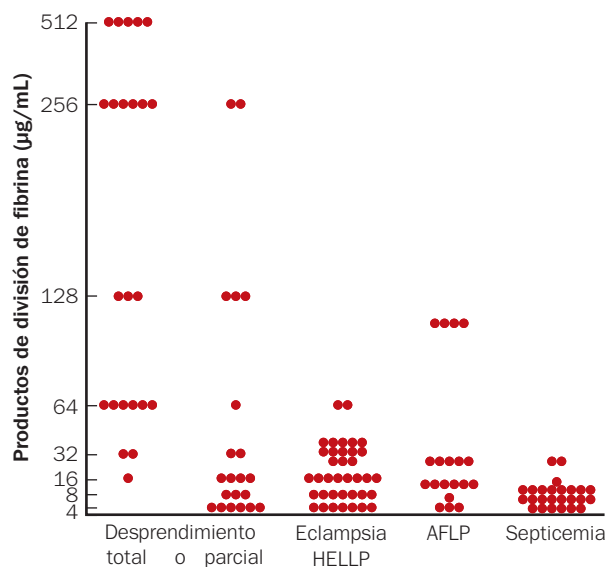


FIGURA 41-30 Cuantificación de productos de división de fibrina en varios síndromes obstétricos que causan coagulación intravascular diseminada. AFLP (*acute fatty liver of pregnancy*): hígado graso agudo del embarazo; HELLP (*hemolysis elevated liver enzyme levels, low platelet count*): hemólisis, niveles elevados de enzimas hepáticas, bajo recuento de plaquetas. (Reproducida con permiso de Cunningham FG, Nelson DB: Disseminated intravascular coagulation syndromes in obstetrics. *Obstet Gynecol.* 2015;Nov;126(5):999-1011.)

ra. La confirmación es proporcionada por un bajo recuento de plaquetas. Si el síndrome de preeclampsia grave es comórbido, también puede haber *disfunción plaquetaria cualitativa* (capítulo 40, p. 719).

El *tiempo de protrombina (PT, prothrombin time)* y el *tiempo parcial de tromboplastina (PTT, partial thromboplastin time)* son pruebas de coagulación estándar. La prolongación puede provenir de concentraciones muy bajas de fibrinógeno, de niveles apreciablemente reducidos de los procoagulantes necesarios para generar trombina, o de grandes cantidades de productos circulantes de degradación de fibrinógeno-fibrina.

La *tromboelastometría* y la *tromboelastografía* son pruebas de punto de atención que se utilizan como complementos de los estudios de laboratorio convencionales (Abdul-Kadir, 2014). Su función actual puede servir para guiar el reemplazo de productos sanguíneos, que se analiza más adelante (p. 791).

Usando muchas de estas pruebas, varias organizaciones han intentado establecer una definición más uniforme de DIC. Uno es el sistema de puntuación de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis). La puntuación se usa *sólo después* de que se identifique una condición que se sabe que causa coagulación intravascular y se calcula utilizando una combinación de pruebas de laboratorio. Las puntuaciones compuestas de ISTH-DIC <5 sugieren una DIC no convertida, mientras que las puntuaciones ≥5 son compatibles con la DIC manifiesta. Aparte de un informe de hígado graso agudo del embarazo, este sistema de puntuación no se ha aplicado ampliamente en obstetricia (Nelson, 2014).

■ Administración general

Para detener la desfibrinación en curso, es prioritario identificar y eliminar rápidamente la fuente icitante de la coagulopatía. Con incisiones quirúrgicas o laceraciones extensas acompañadas de hemorragia severa, generalmente está indicado el reemplazo rápido de procoagulantes. La restauración vigorosa y el mantenimiento de la circulación para tratar la hipovolemia no pueden exagerarse. La perfusión adecuada restaura la síntesis hepática y endotelial de procoagulantes y permite la eliminación rápida de los factores de coagulación activados, fibrina y productos de degradación de fibrina por parte del sistema reticuloendotelial.

Aparte de estos pasos fundamentales, pocos otros agentes han demostrado ser muy efectivos. Aunque aparentemente contraindicativa, se recomendó heparina no fraccionada, pero ahora se ha abandonado. Otros ejemplos incluyen el uso de agentes antifibrinolíticos, ya sea ácido tranexámico o ácido épsilon-aminocaproico (Amicar) (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017d; Pacheco, 2017). Actualmente, no se recomienda el uso de estos dos agentes porque el sistema fibrinolítico es necesario para la disolución de las trombos de fibrina generalizadas causadas por la coagulación intravascular generalizada (Hunt, 2014). Analizado más adelante (p. 790), el factor VIIa recombinante (rFVIIa) se ha utilizado para ayudar a controlar la hemorragia obstétrica grave por otras causas. Sin embargo, la evidencia clínica actual es insuficiente para hacer recomendaciones firmes sobre su administración para las coagulopatías obstétricas.

■ Condiciones comórbidas específicas

El *desprendimiento de placenta* es la causa más común de coagulopatía de consumo grave en obstetricia y se analiza con mayor detalle en la página 767. En la figura 41-30 se muestran los niveles cuantificados típicos de productos divididos de fibrina con desprendimiento. Con la *preeclampsia*, la *eclampsia* y el *síndrome HELLP*, la activación endotelial es un sello distintivo y se analiza en el capítulo 40 (p. 715). En general, la gravedad clínica de la preeclampsia se correlaciona directamente con la trombocitopenia y los productos

de degradación de fibrinógeno-fibrina (Kenny, 2015; Levi, 2010b). Como se muestra en la figura 41-30, la coagulación intravascular rara vez es lo suficientemente grave como para ser clínicamente preocupante (Pritchard, 1976).

Muerte fetal y parto demorado

La coagulopatía de consumo asociada con la retención prolongada de un feto muerto es inusual hoy en día porque la muerte fetal se puede confirmar fácilmente y existen métodos altamente efectivos para la inducción del parto. Con los embarazos únicos, si el feto muerto no se ha entregado, la mayoría de las mujeres ingresan al trabajo de parto espontáneo en 2 semanas. La interrupción grave de la coagulación materna rara vez se desarrolla antes de las 4 semanas (Pritchard, 1959, 1973). Después de 1 mes, sin embargo, casi un cuarto desarrollará coagulopatía de consumo.

La perturbación obvia de la coagulación se desarrolla ocasionalmente en un embarazo multifetal en el que un feto muere mientras que el otro sobrevive (Chescheir, 1988; Landy, 1989). Esta situación es poco frecuente y en un estudio de 22 de estos embarazos, ninguno desarrolló una coagulopatía (Petersen, 1999). La mayoría de los casos se ven en gemelos monocoriónicos con circulaciones compartidas que se describen en el capítulo 45 (p. 877).

Embolismo de líquido amniótico

La tríada clásica de compromiso hemodinámico y respiratorio abrupto junto con DIC sustenta su diagnóstico (Clark, 2016). La mayoría de los informes describen una frecuencia de 1 en 40 000 a 1 en 50 000 (Clark, 2014; Knight, 2010; Kramer, 2012). La tasa de letalidad en todos estos estudios varía de 11 a 43%. Desde otra perspectiva, el embolismo de líquido amniótico fue la causa del 5 a 15% de todas las muertes relacionadas con el embarazo en Estados Unidos y Canadá (Berg, 2003, 2010; Creanga, 2015; Kramer, 2012).

Las condiciones predisponentes son el parto rápido, el líquido teñido de meconio y el desgarro en las venas uterinas y otras venas pélvicas grandes que permiten un intercambio de líquidos entre el compartimiento materno y fetal (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2016). Otros riesgos comúnmente citados incluyen la edad materna mayor; embarazo postérmino; la inducción o conducción del trabajo de parto; la eclampsia; los partos por cesárea, por fórceps o parto por vacío; el desprendimiento de la placenta o previa; y los hidramnios (Knight, 2010, 2012; Kramer, 2012). La asociación de la hipertensión uterina parece ser el *efecto* más que la *causa* porque el flujo sanguíneo uterino cesa cuando las presiones intrauterinas exceden de 35 a 40 mm Hg. Por tanto, una contracción hipertónica sería la circunstancia menos probable de que el líquido amniótico y otros residuos entren en las venas uterinas (Clark, 1985). Por esta razón, la hipertensión de la oxitocina no está implicada.

Diagnóstico. Los criterios propuestos para el diagnóstico de embolia de líquido amniótico se muestran en el **cuadro 41-7**. El ejemplo clásico es dramático, y una mujer en las últimas etapas del parto o inmediatamente después del parto comienza a jadear por aire. Las convulsiones o paros cardiorrespiratorios se producen rápidamente acompañados de hemorragia masiva por coagulopatía de consumo. Las manifestaciones clínicas son variables. Por ejemplo, nosotros y otros hemos manejado varias mujeres en las que el parto vaginal o por cesárea no complicado fue seguido de coagulopatía de consumo agudo grave sin dificultades cardiorrespiratorias manifiestas. En esas mujeres, la coagulopatía de consumo parece ser la *forma* de embolia de líquido amniótico (Kramer, 2012; Porter, 1996).

Debido a esta variabilidad clínica, deben considerarse otras fuentes de insuficiencia cardíaca o respiratoria aguda. Éstas incluyen infarto de miocardio, embolia pulmonar o aérea, bloqueo es-

CUADRO 41-7 Criterios de diagnóstico para la embolia de líquido amniótico

Inicio brusco de paro cardiorrespiratorio, o hipotensión y compromiso respiratorio
 Documentación de la coagulación intravascular diseminada manifiesta. La coagulopatía debe detectarse antes de la pérdida de sangre suficiente para causar coagulopatía de consumo relacionada con el choque o dilución
 Inicio clínico durante el parto o dentro de los 30 minutos posteriores al parto
 Ausencia de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Adaptado de Clark, 2016.

pinal alto, eclampsia y choque anafiláctico. En algunos casos, la relación temporal de eventos ayuda al diagnóstico. *Desafortunadamente, ninguna prueba de laboratorio de diagnóstico específico confirma o refuta el diagnóstico de embolia de líquido amniótico, y sigue siendo un diagnóstico clínico.* Es importante destacar que las mujeres que sufren una pérdida excesiva de sangre y la coagulopatía resultante pueden ser diagnosticadas erróneamente con embolia de líquido amniótico, cuando el verdadero culpable es una hemorragia no reconocida o poco apreciada (Clark, 2016). En cualquier caso, una mujer con compromiso cardiopulmonar debe recibir reanimación inmediata (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2016).

Fisiopatología. El mecanismo de lesión por embolia de líquido amniótico ha evolucionado. Las primeras teorías propusieron que el líquido amniótico y los desechos ingresaban en la circulación materna y obstruían el flujo de la arteria pulmonar, lo que conducía a la hipoxia, la insuficiencia cardíaca derecha y la muerte. Sin embargo, durante el parto normal, el líquido amniótico comúnmente ingresa a la circulación materna a través de los canales venosos en el sitio de implantación placentaria o desde pequeñas laceraciones. En consecuencia, las escamas, las células fetales y los trofoblastos a menudo se pueden identificar en la sangre periférica materna en el parto (Clark, 1986; Lee, 1986). Y, el líquido amniótico infundido es generalmente inocuo, incluso en grandes cantidades (Adamsons, 1971; Stolte, 1967).

Las explicaciones actuales describen la interrupción de la interfaz materno-fetal, que permite que el material del compartimiento fetal ingrese a la circulación materna. Esto conduce a una activación anormal de los sistemas mediadores proinflamatorios, similar al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*), y causa vasoconstricción pulmonar e hipertensión inicial transitoria. Luego, al fallo ventricular derecho agudo le sigue un colapso hemodinámico desde el infarto del ventrículo derecho junto con un desplazamiento del tabique interventricular hacia la izquierda y, en última instancia, disminución del gasto cardíaco izquierdo. A esta disfunción ventricular derecha y ahora a la izquierda le sigue un edema pulmonar cardiogénico y una hipotensión sistémica. Al mismo tiempo en este proceso, se desarrolla insuficiencia respiratoria aguda con hipoxemia grave por derivación. En particular, la disfunción multiorgánica resultante es un proceso interrelacionado, con los sistemas cardíaco y pulmonar afectándose entre sí.

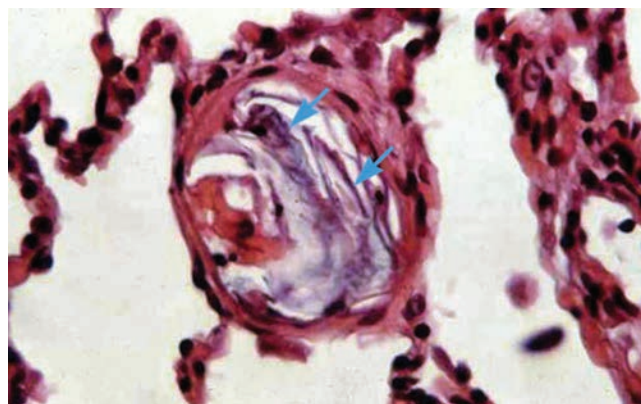
Las mujeres que sobreviven más allá de estas primeras fases tienen invariablemente el tercer componente de la tríada clásica: una coagulopatía de consumo. Similar al proceso de coagulación descrito anteriormente, el material del compartimiento fetal que contiene factor tisular activa el factor VII. Esto lleva al desarrollo de DIC (véase figura 41-29).

En los que sucumben, los hallazgos histopatológicos *postmortem* pueden ser evidentes (figura 41-31). Sin embargo, la detección de dicho material puede requerir manchas especiales, e incluso en ese caso, es posible que no se vean residuos. En un estudio, los elementos fetales se detectaron en 75% de las autopsias y en 50% de las muestras preparadas a partir de aspirados concentra-

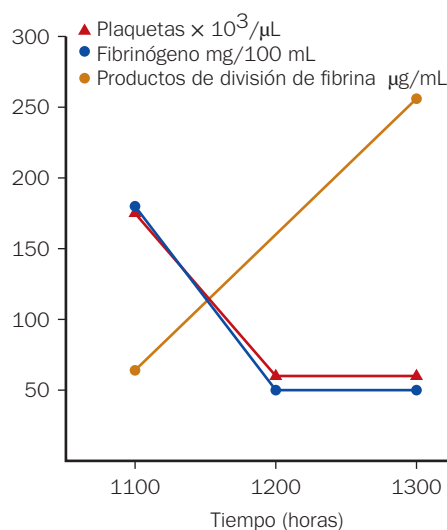
dos de piel que se tomaron *antemortem* de un catéter de la arteria pulmonar (Clark, 1995).

Administración. El periodo inicial de hipertensión sistémica y pulmonar con embolia de líquido amniótico es transitorio. Por tanto, la reanimación cardiopulmonar inmediata de alta calidad y el soporte vital cardíaco avanzado deben iniciarse sin demora (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2016). Estos se discuten en detalle en el capítulo 47 (p. 931).

Si la reanimación es exitosa, la inestabilidad hemodinámica es común en los sobrevivientes. Tanto la fiebre como la hiperoxia



A



B

FIGURA 41-31 Embolismo fatal de líquido amniótico. **A.** Hallazgos de autopsia de escamas fetales (*flechas*) empaquetadas en una arteria pulmonar pequeña. **B.** Resultados de estudios de coagulación de la misma mujer con disminución brusca de los niveles de fibrinógeno y plaquetas y, al mismo tiempo, aumento de los productos divididos de fibrina.

empeorarán la lesión por isquemia-reperusión en el cerebro y, por tanto, se evitan. Un objetivo adecuado para la temperatura es de 36 °C y la presión arterial media es de 65 mm Hg (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2016). Medidas de atención de apoyo adicionales como la intubación suelen ser necesarias. Durante la fase de insuficiencia ventricular derecha, los agentes inotrópicos, como la dobutamina, pueden mejorar la salida del corazón derecho, y posteriormente la hipotensión sistémica debe tratarse con vasopresores como la noradrenalina. Se desaconseja la administración excesiva de líquido debido al riesgo de empeoramiento de la dilatación del ventrículo derecho ya congestionado, que puede causar un infarto de miocardio del lado derecho y el desplazamiento del tabique interventricular.

Comenzando inmediatamente después del colapso cardiopulmonar o durante las fases subsiguientes de la lesión, en la mayoría de los casos se desarrolla una coagulopatía a partir de la activación del factor VII y X. Esto puede verse agravado por una hemorragia en curso. Una fuente común de hemorragia obstétrica es la atonía uterina. Por tanto, la evaluación inmediata de los parámetros de coagulación es prudente con el manejo clínico simultáneo del sangrado.

Resultados clínicos. La mayoría de los informes describen resultados sombríos en la embolia de líquido amniótico. Es probable que esto esté influenciado por el diagnóstico insuficiente y los sesgos de notificación que favorecen a los casos más graves con las tasas de mortalidad más altas. Varios informes son ilustrativos. De una base de datos de California de 1.1 millones de partos, la tasa de mortalidad por embolia de líquido amniótico fue del 60% (Gilbert, 1999). En un informe de 34 madres de China, 90% murió (Wein, 2000). La muerte puede ser sorprendentemente rápida y 12 de los 34 murieron en 30 minutos. La tasa de mortalidad fue algo mejor en el estudio más grande de Canadá. De 120 mujeres con una embolia de líquido amniótico, sólo una cuarta parte murió. Los sobrevivientes comúnmente tienen un deterioro neurológico profundo. Clark (1995) observó que sólo 8% de las mujeres que vivían a pesar de un paro cardíaco sobrevivían neurológicamente intactas. En general, el pronóstico parece estar más asociado con la gravedad de la enfermedad y el paro cardíaco concomitante que con cualquier modalidad de tratamiento específico (Clark, 2014).

Como tal vez se esperaba, los resultados perinatales también son deficientes y están inversamente relacionados con el intervalo de paro cardíaco materno al parto. Aun así, la tasa de supervivencia neonatal es del 70%, pero desafortunadamente, hasta la mitad de los sobrevivientes sufren un deterioro neurológico residual. En el estudio canadiense, 28% de los bebés se consideraron asfixiados al nacer (Kramer, 2012).

Síndrome de sepsis

Varias infecciones que están acompañadas por la liberación de endotoxina o exotoxina pueden conducir al síndrome de sepsis. Aunque una característica de este síndrome incluye la activación de la coagulación, rara vez la sepsis sola causa un consumo masivo de procoagulante. La bacteriemia por *Escherichia coli* se observa con frecuencia con la pielonefritis anteparto y las infecciones puerperales; sin embargo, la coagulopatía de consumo no suele ser grave. Algunas excepciones notables son la septicemia asociada con infección puerperal o aborto séptico causado por exotoxinas liberadas por organismos infectantes como *Streptococcus pyogenes* del grupo A, *Staphylococcus aureus* o *Clostridium perfringens*, *C. sordellii* o *C. novyi* (Herrera, 2016). El tratamiento del síndrome de sepsis y el choque séptico se analiza en el capítulo 47 (p. 921).

Púrpura fulminante

Esta forma grave, a menudo letal, de coagulopatía de consumo es causada por microtrombos en pequeños vasos sanguíneos que

conducen a necrosis de la piel y, a veces, a vasculitis. El desbridamiento de grandes áreas de piel sobre las extremidades y los glúteos con frecuencia requiere tratamiento en una unidad de quemados. La púrpura fulminante generalmente complica la sepsis en mujeres con deficiencias heterocigotas de proteína C y niveles séricos bajos de proteína C (Levi, 2010b). Tenga en cuenta que la deficiencia homocigótica de proteína C o S da como resultado la *púrpura fulminante neonatal fatal* (capítulo 52, p. 1007).

Aborto

El aborto séptico, especialmente asociado con los organismos que se acaban de discutir, puede incitar a la coagulación y empeorar la hemorragia, especialmente con los abortos del segundo trimestre. De hecho, el síndrome de sepsis acompañado de coagulación intravascular representa 25% de las muertes relacionadas con el aborto (Saraiya, 1999). En el pasado, especialmente con los abortos ilegales, las infecciones con *C. perfringens* fueron una causa frecuente de hemólisis intravascular intensa en el Hospital Parkland (Pritchard, 1971). Más recientemente, sin embargo, los abortos sépticos por infección con *C. sordellii* emergieron como causas importantes (capítulo 18, p. 351).

Los abortos inducidos en el segundo trimestre pueden estimular la coagulación intravascular incluso en ausencia de sepsis. Ben-Ami y sus asociados (2012) describieron una incidencia del 1.6% en 1 249 embarazos tardíos en el segundo trimestre que terminaron por dilatación y evacuación. Dos tercios se realizaron para la muerte fetal que puede haber contribuido a la coagulopatía. Otra fuente de coagulación intensa es la instilación de soluciones hipertónicas para efectuar abortos a mitad del trimestre. Éstas no se utilizan comúnmente en la actualidad para las terminaciones del embarazo. Se cree que el mecanismo inicia la coagulación mediante la liberación de tromboplastina en la circulación materna desde la placenta, el feto y la decidua por el efecto necrobiótico de las soluciones hipertónicas (Burkman, 1977).

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA

El reconocimiento de la severidad de la hemorragia obstétrica es crucial para su manejo. La estimación visual de la pérdida de sangre, especialmente cuando es excesiva, es notoriamente inexacta, y la verdadera pérdida de sangre es a menudo dos o tres veces la estimación clínica. Considere también que en obstetricia, parte y, a veces, incluso toda la sangre perdida puede estar oculta. La estimación se complica aún más porque la hemorragia periparto también incluye el volumen de sangre aumentada inducida por el embarazo. Después de que se pierde la hipervolemia del embarazo en el momento del parto, se puede estimar la pérdida de sangre calculando una pérdida de 500 mL por cada 3% de volumen en el hematócrito. El nadir del hematócrito depende de la velocidad de la reanimación con cristaloides intravenosos. *Con la pérdida aguda de sangre, el hematócrito en tiempo real está en su máximo cuando se mide en el parto, en una operación, o en el cuarto de recuperación.*

Una regla prudente es que cada vez que la pérdida de sangre se considera superior al promedio, se determina el hematócrito y se hacen planes para una observación cercana en busca de un posible deterioro fisiológico. El flujo de orina medido por hora es uno de los "signos vitales" más importantes. *A menos que se administren agentes diuréticos (y estos rara vez se indican con sangrado activo), el flujo de orina medido con precisión refleja la perfusión renal, que a su vez refleja la perfusión de otros órganos vitales.* El flujo urinario de al menos 30 mL y razonablemente ≥ 50 mL por hora, debe mantenerse.

■ Choque hipovolémico

El choque de la hemorragia evoluciona a través de varias etapas. Al comienzo del curso del sangrado masivo, la presión arterial media, el volumen sistólico, el gasto cardíaco, la presión venosa central y la disminución de la presión de la cuña capilar pulmonar. El aumento en la diferencia en el contenido de oxígeno arteriovenoso refleja un aumento relativo en la extracción de oxígeno en los tejidos, aunque el consumo general de oxígeno disminuye.

El flujo de sangre a los lechos capilares en diversos órganos es controlado por las arteriolas. Éstos son vasos de resistencia parcialmente controlados por el sistema nervioso central. Sin embargo, aproximadamente 70% del volumen total de sangre está contenido en las vénulas, que son vasos de resistencia pasiva controlados por factores humorales. La liberación de catecolamina durante la hemorragia provoca un mayor tono venular, que proporciona una autotransfusión de este reservorio de capacitancia (Barber, 1999). Esto se acompaña de aumentos compensatorios en la frecuencia cardíaca, resistencia vascular sistémica y pulmonar y contractilidad miocárdica. Además, el gasto cardíaco y el volumen de sangre se redistribuyen a partir del efecto de la constricción o relajación arteriolar selectiva, mediada centralmente, la *autorregulación*. Por tanto, aunque la perfusión a los riñones, lechos espláncnicos, músculos, piel y útero disminuye, el flujo de sangre se desvía hacia el corazón, el cerebro y las glándulas suprarrenales.

Cuando el déficit de volumen sanguíneo excede cerca de 25%, los mecanismos compensatorios generalmente son inadecuados para mantener el gasto cardíaco y la presión arterial. Es importante destacar que las pequeñas pérdidas adicionales de sangre ahora causarán un rápido deterioro clínico. Tras una *extracción inicial de oxígeno total* aumentada por tejido materno, la mala distribución del flujo sanguíneo da lugar a hipoxia tisular local y acidosis metabólica. Esto crea un círculo vicioso de vasoconstricción, isquemia de órganos y muerte celular.

Otro efecto clínico importante de la hemorragia es la activación de linfocitos y monocitos, que a su vez provoca la activación de las células endoteliales y la agregación plaquetaria. Éstos promueven la liberación de mediadores vasoactivos que ocluyen pequeños vasos y perjudican aún más la perfusión microcirculatoria. Otros síndromes obstétricos comunes, preeclampsia y sepsis, también conducen a la pérdida de la integridad endotelial capilar, la pérdida adicional de volumen intravascular en el espacio extracelular y la agregación plaquetaria. Estos entonces pueden incitar a DIC.

Los eventos patofisiológicos que se acaban de describir crean cambios importantes, pero a menudo pasados por alto, del líquido extracelular y electrolitos implicados tanto en la génesis como en el tratamiento exitoso del choque hipovolémico. Éstos incluyen cambios en el transporte celular de varios iones como el sodio y el agua en el músculo esquelético, así como la pérdida de potasio. El reemplazo del líquido extracelular y el volumen intravascular son ambos necesarios. *La supervivencia aumenta en el choque hemorrágico agudo si se administra sangre más solución cristaloide en comparación con las transfusiones de sangre solas.*

■ Reanimación fluida

Cuando se sospecha una pérdida excesiva de sangre en una mujer embarazada, se toman medidas simultáneamente para identificar la fuente de sangrado y comenzar la reanimación. Si no se entrega, la restauración del volumen de sangre es beneficiosa para la madre y el feto, y también se prepara para el parto de emergencia. Si ella ha parido, es esencial identificar inmediatamente si existe atonía uterina, fragmentos placentarios retenidos o laceraciones del tracto genital. Si se encuentra al menos uno de estas patologías, preferi-

blemente sistemas de infusión intravenosa de mayor calibre se establecerán rápidamente con la administración rápida de soluciones cristaloideas, mientras que la sangre está disponible. Se prepara un quirófano y se ensambla de inmediato un equipo quirúrgico y de anestesia. El tratamiento específico de la hemorragia depende aún más de su etiología.

No se puede dejar de enfatizar que el tratamiento de una hemorragia grave requiere un llenado rápido y adecuado del compartimiento intravascular con soluciones cristaloideas. Estos se equilibran rápidamente en el espacio extravascular y sólo 20% de cristaloideas permanece intravascularmente en las pacientes críticas, después de 1 hora (Zuckerbraun, 2010). *Debido a esto, el fluido inicial se infunde en un volumen dos a tres veces superior a la pérdida de sangre estimada.*

Se ha debatido la reanimación del choque hipovolémico con soluciones coloides *versus* cristaloideas. En una revisión Cochrane de la reanimación de las pacientes críticamente enfermas no embarazadas, Perel y colaboradores (2013) encontraron beneficios equivalentes pero concluyeron que las soluciones coloidales eran más caras. Se encontraron resultados similares en el ensayo aleatorio de evaluación salina *versus* líquido de albúmina (SAFE, Saline versus Albumin Fluid Evaluation) de casi 7 000 de las pacientes no embarazadas (Finfer, 2004). Estamos de acuerdo con Zuckerbraun y colegas (2010) en que la reanimación aguda del volumen se realiza preferiblemente con cristaloideas y sangre.

■ Sustitución de sangre

El nivel de hematócrito o la concentración de hemoglobina que exige la transfusión de sangre es tema de controversia. El gasto cardíaco no disminuye sustancialmente hasta que la concentración de hemoglobina cae a aproximadamente 7 g/dL o un hematócrito de 20% en volumen. En este nivel, varias organizaciones recomiendan la consideración de transfusiones de glóbulos rojos (Carson, 2017). Además, las Unidades de Trauma de Combate Militar en Irak utilizaron un volumen de hematócrito objetivo de 21% (Barbieri, 2007). En general, con hemorragia obstétrica *continua*, recomendamos una infusión rápida de sangre cuando el volumen de hematócrito es 25%. Esta decisión depende de si el feto ha sido liberado; la cirugía es inminente o se espera una pérdida de sangre operativa en curso; o hipoxia aguda, colapso vascular u otros factores están presentes.

Escatimar en los datos clínicos, esclarece estos problemas. En un estudio del Canadian Critical Care Trials Group, las pacientes no embarazadas fueron asignadas aleatoriamente a transfusiones restrictivas de glóbulos rojos para mantener la concentración de hemoglobina >7 g/100 mL o a transfusiones liberales para mantener el nivel de hemoglobina de 10 a 12 g/100 mL. La tasa de mortalidad a los 30 días fue similar: 19 *versus* 23% en los grupos restrictivos *versus* liberales, respectivamente (Hébert, 1999). La terapia de transfusión en las pacientes no embarazadas con choque séptico tuvo tasas de mortalidad similares cuando se compararon 7 g/100 mL con 9 g/100 mL como objetivos para las transfusiones (Holst, 2014). *El número de unidades transfundidas en una determinada mujer para alcanzar un hematócrito objetivo depende de su masa corporal y de las expectativas de una pérdida de sangre adicional.*

Productos de componentes sanguíneos

El contenido y los efectos de la transfusión de varios componentes sanguíneos se muestran en el **cuadro 41-8**. *La sangre completa compatible es ideal para el tratamiento de la hipovolemia por hemorragia catastrófica.*

Tiene una vida útil de 40 días, y 70% de los glóbulos rojos transfundidos funcionan durante al menos 24 horas después de la transfusión. Una unidad eleva el hematócrito en 3 a 4% en volu-

CUADRO 41-8 Productos sanguíneos comúnmente transfundidos en hemorragia obstétrica

Producto	Volumen por unidad	Contenidos por unidad	Efecto en la hemorragia obstétrica
Sangre entera	Alrededor de 500 mL; Hct ~40%	RBC, plasma, 600-700 mg de fibrinógeno, sin plaquetas	Restituye el volumen sanguíneo y el fibrinógeno, aumenta el porcentaje de volumen de 3-4 Hct por unidad
Concentrado de RBC	250-300 mL; Hct ~55-80%	Los glóbulos rojos, fibrinógeno mínimo, sin plaquetas	Aumenta el porcentaje de volumen de 3-4 Hct por unidad
Plasma fresco congelado (FFP)	Alrededor de 250 mL; se necesita descongelar durante 30 minutos antes del uso	Coloides, 600-700 mg de fibrinógeno, sin plaquetas	Restituye el volumen circulante y el fibrinógeno
Crioprecipitados	Alrededor de 15 mL, congelado	Una unidad de ~200 mg de fibrinógeno, otros factores de coagulación, sin plaquetas	15-20 unidades o 3-4 g aumentarán la línea de base de fibrinógeno ~150 mg/100 mL
Plaquetas	Alrededor de 50 mL, almacenados a temperatura ambiente	Una unidad eleva el recuento de plaquetas alrededor de 5 000/ μ L; bolsa de aféresis de un solo donante preferible	6-10 unidades transfundidas: la bolsa de un solo donante es preferible para levantar plaquetas ~30 000/ μ L

Hct (*hematocrit*): hematócrito; RBC (*red blood cells*): glóbulos rojos.

men. Importante para la hemorragia obstétrica, la sangre completa reemplaza muchos factores de coagulación en la obstetricia, especialmente el fibrinógeno y su plasma trata la hipovolemia. Un derivado colateral es que las mujeres con hemorragia severa son reanimadas con menos exposiciones de donantes de sangre que con glóbulos rojos y componentes compactos (Shaz, 2009).

La evidencia apoya el uso preferible de la sangre completa para la hemorragia masiva, incluidas nuestras experiencias en el Parkland Hospital (Alexander, 2009; Hernandez, 2012). De los más de 66 000 partos, las mujeres con hemorragia obstétrica tratadas con sangre total tuvieron una incidencia significativamente menor de insuficiencia renal, síndrome de dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar, hipofibrinogenemia, ingresos en unidades de cuidados intensivos y muerte materna en comparación con las que recibieron glóbulos rojos compactos y terapia de componentes. La sangre completa recién donada también se ha utilizado con éxito para la hemorragia masiva que amenaza la vida en los hospitales de apoyo de combate (Murdock, 2014; Stubbs, 2016).

En la mayoría de las actuales instituciones, sin embargo, la sangre entera rara vez está disponible. Por tanto, la mayoría de las mujeres con hemorragia obstétrica y pérdida de sangre masiva en curso reciben glóbulos rojos empaquetados y cristaloideos. En estos casos, ningún dato apoya una proporción de transfusión de plasma: glóbulos rojos 1:1. Como se discutió más adelante, muchas instituciones usan *protocolos de transfusión masiva* diseñados para anticipar todas las facetas de la hemorragia obstétrica masiva. Estas "recetas" comúnmente contienen una combinación de glóbulos rojos, plasma, crioprecipitado y plaquetas (Cunningham, 2015; Pacheco, 2011; Shields, 2011).

Varios estudios han evaluado la relación plasma:glóbulos rojos con protocolos de transfusión masiva utilizados en unidades de traumatismos civiles y hospitales militares de combate (Borgman, 2007; Gonzalez, 2007; Hardin, 2014; Johansson, 2007). Las pacientes que se sometieron a transfusiones masivas, definidas como 10 o más unidades de sangre, tuvieron tasas de supervivencia mucho más altas, ya que la proporción de plasma y unidades de glóbulos rojos se acercó a 1:1.4, es decir, una unidad de plasma administrada por cada 1.4 unidades de glóbulos rojos empaquetados. A modo de contraste, el grupo de mayor mortalidad tuvo una proporción de 1:8. *La mayoría de estos estudios encontraron que el*

reemplazo de componentes rara vez es necesario con el reemplazo agudo de 5 a 10 unidades de glóbulos rojos concentrados.

De lo anterior, cuando el reemplazo de glóbulos rojos excede las cinco unidades, la evaluación del recuento de plaquetas, los estudios de coagulación y la concentración de fibrinógeno en plasma es razonable. En la mujer con hemorragia obstétrica, el recuento de plaquetas debe mantenerse >50 000/ μ L mediante la infusión de concentrados de plaquetas. Un nivel de fibrinógeno <150 mg/100 mL o un PT o PTT suficientemente prolongado en una mujer con sangrado quirúrgico es una indicación de reemplazo. El plasma fresco congelado se administra en dosis de 10 a 15 mL/kg, o alternativamente, se infunde crioprecipitado (véase el cuadro 41-8).

Coagulopatía dilucional

Un gran inconveniente del tratamiento para la hemorragia masiva con soluciones cristaloideas y glóbulos rojos empaquetados es el agotamiento de las plaquetas y los factores de coagulación. Esto puede llevar a una *coagulopatía dilucional* que es clínicamente indistinguible de DIC (Hossain, 2013).

La *trombocitopenia* es el defecto de coagulación más frecuente que se encuentra con la pérdida de sangre y las transfusiones múltiples (Counts, 1979). Además, los glóbulos rojos concentrados tienen sólo cantidades muy pequeñas de factores de coagulación solubles, y la sangre total almacenada es deficiente en plaquetas y en los factores V, VIII y XI. Como se mencionó, el reemplazo masivo con glóbulos rojos solo y sin reemplazo de factor también puede causar *hipofibrinogenemia* y prolongación del PT y el PTT. Debido a que muchas causas de hemorragia obstétrica también causan coagulopatía de consumo, la distinción entre coagulopatía de dilución y de consumo puede ser confusa. Afortunadamente, el tratamiento para ambas es similar.

Tipo y tamizaje versus pruebas cruzadas

Se debe realizar un examen de tipo de sangre y de anticuerpos para cualquier mujer con un riesgo significativo de hemorragia. La detección implica mezclar suero materno con glóbulos rojos reactivos estándar que transportan antígenos a los que reaccionan la mayoría de los anticuerpos clínicamente significativos comunes. Las pruebas cruzadas implican el uso de eritrocitos de donantes reales en lugar

de los glóbulos rojos estandarizados. Este proceso es eficiente, y sólo 0.03 a 0.07% de las pacientes que se determina que no tienen anticuerpos después tienen anticuerpos (Boral, 1979). *Es importante destacar que la administración de sangre explorada rara vez produce secuelas clínicas adversas.*

Concentrado de glóbulos rojos

Una unidad de eritrocitos concentrados se deriva de una unidad de sangre total para tener un volumen de hematócrito de 55 a 80%. Una unidad aumentará el volumen de hematócrito en un 3 a 4%

Plaquetas

Con el parto quirúrgico o con laceraciones, las transfusiones de plaquetas se consideran con hemorragia obstétrica en curso cuando el recuento de plaquetas cae por debajo de 50 000/μL (Kenny, 2015). En la paciente no quirúrgica, el sangrado rara vez se produce si el recuento de plaquetas es de 10 000/μL o más (Murphy, 2010). La fuente preferible de plaquetas es una “bolsa” obtenida por aféresis de un solo donante. Éste contiene el equivalente a seis unidades de seis donantes individuales. Dependiendo del tamaño materno, cada bolsa de seis unidades de aféresis de un solo donante eleva el conteo de plaquetas en aproximadamente 20 000/μL (Schlichter, 2010). Si estas bolsas no están disponibles, entonces se usan unidades de plaquetas de donantes individuales, y de seis a ocho de estas unidades generalmente se transfunden de una a la vez.

Es importante destacar que el plasma del donante en unidades de plaquetas debe ser compatible con los eritrocitos del receptor. Además, debido a que algunos glóbulos rojos se transfunden invariablemente junto con las plaquetas, sólo se deben administrar unidades de donantes D negativos a receptores D negativos. Sin embargo, si es necesario darlas, es improbable que aparezcan secuelas adversas (Lin, 2002).

Plasma fresco congelado

Este componente se prepara separando el plasma de la sangre completa y luego congelando. Se requieren aproximadamente 30 minutos para que el plasma congelado se descongele. Es una fuente de todos los factores de coagulación estable y lábil, incluido el fibrinógeno. Por tanto, a menudo se utiliza para el tratamiento de mujeres con coagulopatía de consumo o dilucional. *El plasma no es apropiado para su uso como expansor de volumen en ausencia de deficiencias específicas del factor de coagulación.* Debe considerarse en una mujer con sangrado con un nivel de fibrinógeno <150 mg/100 mL o con un PT o PTT anormal.

Una alternativa al plasma congelado es el plasma líquido (LQP, liquid plasma). Este plasma nunca congelado se almacena de 1 a 6 °C durante hasta 26 días, e in vitro, parece ser superior al plasma descongelado (Matijevic, 2013).

Crioprecipitado y concentrado de fibrinógeno

Cada unidad de crioprecipitado se prepara a partir de una unidad de plasma fresco congelado. Cada unidad de 10 a 15 mL contiene al menos 200 mg de fibrinógeno junto con factor VIII:C, factor VIII:factor de Von Willebrand, factor XIII y fibronectina (American Association of Blood Banks, 2014). Por lo general, se administra en forma de “grupo” o “bolsa” con una porción de concentrado de fibrinógeno tomado de 8 a 120 donantes. El crioprecipitado es una fuente ideal de fibrinógeno cuando los niveles son peligrosamente bajos y exuda por incisiones quirúrgicas. Otra alternativa es el concentrado de fibrinógeno inactivado por virus. Cada gramo de esto eleva el nivel de fibrinógeno en plasma aproximadamente 40 mg/100 mL (Ahmed, 2012; Kikuchi, 2013).

Factor VII activado recombinante

Esta proteína sintética dependiente de la vitamina K está disponible como NovoSeven. Se une al factor tisular expuesto en el sitio de la lesión para generar trombina que activa las plaquetas y la cascada de coagulación. Desde su introducción, rFVIIa se ha utilizado para ayudar a controlar la hemorragia por cirugía, traumatismo y causas obstétricas (Goodnough, 2016; Murakami, 2015). La mayoría de los centros de traumatismo de nivel I lo incluyen en sus protocolos de transfusión masiva, y está incluido en el utilizado en el Hospital Parkland. Es importante destacar que rFVIIa no será efectivo si el nivel de fibrinógeno en plasma es <50 mg/100 mL o el recuento de plaquetas es <30 000/μL.

Una preocupación importante con el uso de rFVIIa es trombosis arterial y, en menor grado, venosa. En una revisión de 35 ensayos aleatorios con cerca de 4 500 sujetos, el tromboembolismo arterial se desarrolló en 55% (Levi, 2010a). Una segunda preocupación es que se encontró que sólo era marginalmente eficaz (Pacheco, 2011).

Ácido tranexámico

Este medicamento antifibrinolítico se ha utilizado para la hemorragia traumática y obstétrica. El ácido tranexámico inhibe la lisis del coágulo para ayudar a prevenir el sangrado al evitar que la plasmina degrade la fibrina. Su uso se ha asociado con una mayor incidencia de necrosis cortical renal (Frimat, 2016). La evidencia que respalda su uso como complemento de la hemorragia obstétrica es limitada, y no se recomienda su uso rutinario para la profilaxis (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017d; Pacheco, 2017).

Protocolos de transfusión masiva

Éstos funcionan para acelerar la entrega de productos sanguíneos a la cabecera de la cama o al quirófano, lo que permite la infusión del producto en una etapa temprana del proceso de reanimación. El fundamento es prevenir los efectos adversos de la reanimación agresiva únicamente con los glóbulos rojos cristaloides y empaquetados. Dicho esto, no es necesario activar las transfusiones masivas hasta que se administren al menos cuatro o cinco unidades de glóbulos rojos dentro de las 2 horas aproximadamente. Una vez activados, los glóbulos rojos, el plasma, las plaquetas y el fibrinógeno se dan por protocolo en las cantidades que se muestran en el cuadro 41-9. Algunos protocolos incluyen rFVIIa y otros incluyen ácido tranexámico.

CUADRO 41-9 Protocolo de transfusión masiva obstétrica del Hospital Parkland

Núm. de evento	PRBC 5 unidades	FFP 3 unidades	Plts 6-paquetes	Cryo 1 Unidad	rVIIa 2 mg
1	X	X			
2	X	X	X		X
3	X	X		X	
4	X	X	X		X
5	X	X			
6	X	X	X	X	X
7	X	X			
8	X	X	X		X

Cryo (cryoprecipitate): crioprecipitado; FFP (fresh frozen plasma): plasma fresco congelado; Plts (Platelets): plaquetas; PRBC (packet red blood cells): paquete de glóbulos rojos; rVIIa (recombinant activated factor VII): factor VII activado recombinante (NovoSeven).

Como se esperaba, los estudios que demuestran la superioridad para la supervivencia con protocolos de transfusión masiva son limitados. La mayoría de los informes describen víctimas de trauma no embarazadas, pero algunos estudios observacionales abordan la hemorragia obstétrica (Green, 2016; Pacheco, 2016). Se necesitan más datos con el uso de estos protocolos.

Ensayos viscoelásticos

La tromboelastografía (TEG, *thromboelastography*) y la tromboelastometría rotacional (ROTEM, *rotational thromboelastometry*) son pruebas en el punto de atención que evalúan la coagulación en sangre total durante las transfusiones masivas. Estas pruebas funcionan analizando la formación de coágulos y la descomposición en una muestra de sangre completa de una paciente determinada. Las pruebas producen un perfil de dinámica de coagulación y los valores mostrados indican la velocidad y la calidad de la formación de coágulos (figura 41-32). Estos ensayos proporcionan información sobre el tiempo de formación del coágulo, la fuerza del coágulo y la fibrinólisis. Actualmente, guían el reemplazo de productos sanguíneos en las pacientes con traumatismo, trasplante de hígado y cirugía cardíaca. Los estudios de técnicas de TEG y ROTEM en mujeres embarazadas han confirmado el estado hipercoagulable del embarazo y proporcionan rangos de referencia para su uso en esta población (Butwick, 2015; De Lange, 2014; Solomon, 2012).

Si bien estas pruebas de punto de atención parecen ser prometedoras, también tienen varias limitaciones. Por ejemplo, no pueden usarse para detectar trastornos de la hemostasia primaria (Solomon, 2012). Además, estas pruebas no pueden diagnosticar coagulopatías derivadas de disfunción plaquetaria o fármacos antiplaquetarios. Un inconveniente importante es el riesgo de una mala interpretación cuando las pruebas son utilizadas por personal con la capacitación inadecuada. Es necesario realizar más estudios antes de que estas pruebas se apliquen ampliamente para el tratamiento de la hemorragia obstétrica.

Agentes hemostáticos tópicos

Se pueden usar varios agentes para controlar la destilación quirúrgica persistente. Éstos fueron revisados recientemente por Miller y sus colegas (2015). Aparte de la histerectomía por cesárea, rara vez se utilizan en la hemorragia obstétrica.

Rescate celular y transfusión autóloga

La flebotomía preoperatoria de la paciente y el almacenamiento de sangre autólogo para la transfusión ha sido decepcionante. Las excepciones son las mujeres con un tipo de sangre raro o con anticuerpos inusuales. La mayoría ha concluido que las transfusiones autólogas no son rentables (Etchason, 1995; Pacheco, 2011, 2013).

El rescate de sangre intraoperatoria con reinfusión se considera una intervención segura en las pacientes obstétricas. Como se discutió en el capítulo 30 (p. 569), esta práctica puede ser útil para las mujeres que rechazan la transfusión. Preocupación previa centrada en la contaminación y embolismo de líquidos amnióticos (Dhaliwal, 2014; Goucher, 2015; Pacheco, 2011). Un ensayo aleatorizado reciente que incluyó a 3 028 mujeres comparó el uso de rescate

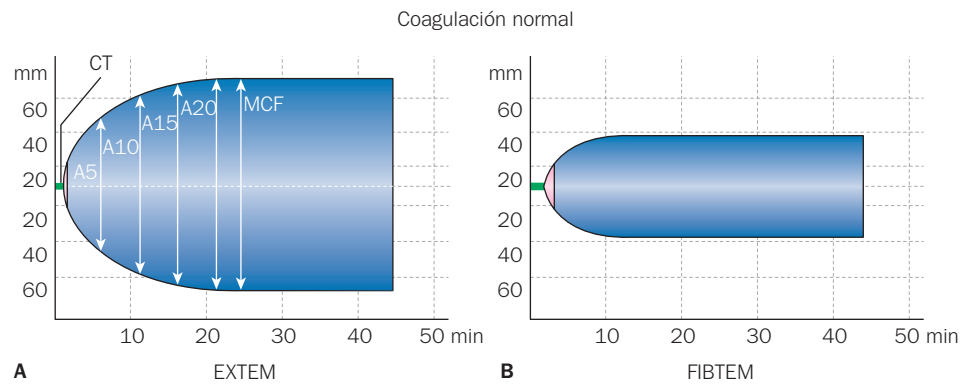


FIGURA 41-32. Ensayos viscoelásticos basados en TEG/ROTEM de perfiles de coagulación en una mujer embarazada. **A.** Perfil de coagulación EXTEM: CT (clotting time): tiempo de coagulación; A5-20 = coágulo amplificado a los 5, 10, 15, 20 min; MCF (maximum clot firmness): máxima firmeza del coágulo. **B.** Perfil de coágulo FIBTEM que muestra una excelente calidad del coágulo basado en fibrina. (Reproducida con permiso de Solomon C, Collis RE, Collins PW. *et al. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management*, Br J Anaesth. 2012 Dec;109(6):851-863.)

celular de rutina con el cuidado de rutina, en el cual se usó el rescate sólo para indicaciones de sangrado. La tasa de transfusiones de sangre de donantes no autólogos se redujo en el grupo de rescate celular: 2.5 *versus* 3.5%, pero esta no fue una diferencia significativa (Khan, 2017). Al igual que en informes anteriores, no se informaron casos de embolia con líquido amniótico.

Complicaciones de la transfusión

De serios riesgos conocidos, la transfusión de un componente sanguíneo incompatible puede resultar en hemólisis aguda. Si es grave, esto puede causar DIC, lesión renal aguda y la muerte. Los errores prevenibles responsables de la mayoría de estas reacciones incluyen con frecuencia el etiquetado incorrecto de una muestra o la transfusión incorrecta de una paciente no preparado para esos productos. Se estima que la tasa de tales errores en Estados Unidos es de 1 en 14 000 unidades, pero es probable que estos eventos no se informen (Lerner, 2010). Una reacción de transfusión se caracteriza por fiebre, hipotensión, taquicardia, disnea, dolor de pecho o de espalda, enrojecimiento, ansiedad severa y hemoglobinuria. Las medidas de apoyo inmediatas incluyen detener la transfusión, tratar la hipotensión y la hiperpotasemia, provocar la diuresis y alcalinizar la orina.

La lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI, *Transfusion-related acute lung injury*) es la causa más común de mortalidad relacionada con la transfusión. El síndrome se caracteriza por disnea grave, hipoxia y edema pulmonar no cardiogénico que se desarrollan dentro de las 6 horas de la transfusión (Peters, 2015). Se estima que TRALI complica al menos 1 de cada 12 000 transfusiones (Carson, 2017). Aunque la patogenia no se comprende por completo, la lesión de los capilares pulmonares puede surgir de los anticuerpos contra el antígeno leucocitario humano (HLA, *human leukocyte antigen*) y los neutrófilos (HNA) en el plasma del donante (Lerner, 2010). Se ha informado que una forma retrasada de TRALI comienza de 6 a 72 horas después de la transfusión (Marik, 2008). El manejo es de apoyo y puede incluir ventilación mecánica (capítulo 47, p. 919).

La infección bacteriana por la transfusión de un componente sanguíneo contaminado es inusual porque la refrigeración desaconseja el crecimiento del organismo. Los contaminantes más frecuentemente implicados de los glóbulos rojos incluyen *Yersinia*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Acinetobacter* y especies de *Escherichia*. El riesgo más

importante es la contaminación bacteriana de las plaquetas, que se almacenan a temperatura ambiente. Las estimaciones actuales son que 1 de cada 1 000 a 2 000 unidades de plaquetas están contaminadas. La muerte por sepsis relacionada con la transfusión es de 1 por 17 000 para plaquetas de un solo donante y de 1 por 61 000 para paquetes de aféresis-donante (Lerner, 2010).

Las infecciones virales provocadas por la transfusión se han reducido. El riesgo de infección por el VIH o el virus de la hepatitis C en la sangre cribada se estima en 1 caso por 1 a 2 millones de unidades transfundidas (Carson, 2017; Stramer, 2004). El riesgo de infección por VIH-2 es menor. Otras infecciones virales incluyen la transmisión de la hepatitis B que se estima en <1 por 100 000 unidades transfundidas (Jackson, 2003). Debido a su elevada prevalencia, los leucocitos infectados con citomegalovirus a menudo se transfunden. Por tanto, se toman precauciones para los receptores inmunosuprimidos, teniendo en cuenta que esto incluye al feto.

Además, los riesgos de transmisión del virus del Nilo Occidental, el virus linfotrópico T humano tipo I, el parvovirus B19 y la toxoplasmosis son leves (American Association of Blood Banks, 2013; Foroutan-Rad, 2016). Finalmente, el virus Zika se ha convertido en otra infección relevante transmitida por transfusión (Motta, 2016). La Administración de Alimentos y Medicamentos (2016) revisó las recomendaciones para la recolección de todos los componentes de la sangre completa para incluir pruebas de detección del virus Zika. Esta práctica ha sido afirmada por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (2016).

■ Procedimientos quirúrgicos adyuvantes

Varios procedimientos invasivos pueden ayudar a detener la hemorragia posparto. Un informe de la Agencia para la Investigación y Calidad del Cuidado de la Salud concluyó que la mayoría de los estudios que abordan estos métodos son de baja calidad (Likis, 2015). En un estudio de 6 660 mujeres con hemorragia posparto, 4.4% se sometió a un procedimiento invasivo y 1.1% se sometió a una histerectomía (Kayem, 2016). La tasa de fracaso de las medidas conservadoras fue del 15% en los procedimientos quirúrgicos y de embolización.

Ligadura de la arteria uterina

La técnica para la ligadura de la arteria uterina unilateral o bilateral se usa principalmente para laceraciones en la parte lateral de una incisión de histerotomía (figura 41-33). En nuestras experiencias, este procedimiento es menos útil para la hemorragia por atonía uterina.

Suturas de compresión uterina

Esta técnica quirúrgica utiliza sutura crómica núm. 2 para comprimir las paredes uterinas anterior y posterior juntas (B-Lynch, 1997). Debido a que dan la apariencia de tirantes, también se les llama *llaves* (figura 41-34). Se han descrito varias modificaciones de la técnica B-Lynch (Cho, 2000; Hayman, 2002; Matsubara, 2013; Nelson, 2007). Las indicaciones varían para su aplicación, y esto afectará la tasa de éxito. Por ejemplo, B-Lynch (2005) citó 948 casos con sólo siete fallos. A la inversa, Kayem y asociados (2011) describieron a 211 mujeres con una tasa de fracaso general del 25%, que no difirió entre las suturas de B-Lynch y sus modificaciones. En otra serie, la tasa de fracaso fue del 20% (Kaya, 2016). A partir de su revisión, Sathe y colaboradores (2016) llegaron a conclusiones similares.

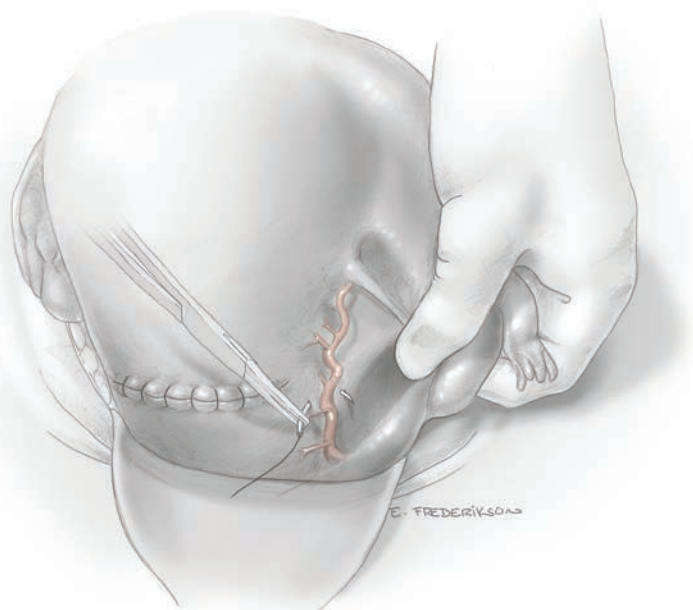


FIGURA 41-33 Ligadura de la arteria uterina. La sutura atraviesa la pared lateral del útero en sentido anterior, se curva alrededor de la parte posterior y luego vuelve a entrar en la parte anterior. Cuando se anuda, abarca la arteria uterina.

Algunas complicaciones únicas rara vez pueden seguir las suturas de compresión (Matsubara, 2013). La mayoría involucra variaciones de necrosis isquémica uterina con peritonitis (Gottlieb, 2008; Joshi, 2004; Ochoa, 2002; Treloar, 2006). En un caso, la necrosis uterina total siguió a las suturas de B-Lynch que se colocaron en combinación con la ligadura bilateral de las arterias uterina, uteroovarica y del ligamento redondo (Friederich, 2007). En la mayoría de los casos, los embarazos posteriores no tienen complicaciones si se utilizan suturas de compresión (An, 2013). Sin embargo, algunas mujeres con suturas de B-Lynch o Cho desarrollaron defectos en la pared uterina (Akoury, 2008). Otra complicación a largo plazo es la sinequia de la cavidad uterina (Alouini, 2011; Ibrahim, 2013; Poujade, 2011).

Ligadura de la arteria iliaca interna

Durante años, la ligadura de una o ambas arterias ilíacas internas se ha utilizado para reducir la hemorragia pélvica. Las desventajas son que el procedimiento puede ser técnicamente difícil y sólo tiene éxito la mitad del tiempo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017d). No es particularmente útil para disminuir la hemorragia con atonía posparto (Clark, 1985).

Para la ligadura, se obtiene una exposición adecuada abriendo el peritoneo sobre la arteria iliaca común y diseccionando hasta la bifurcación de las arterias ilíacas externa e interna (figura 41-35). Las ramas distales a las arterias ilíacas externas se palpan para verificar las pulsaciones en o debajo del área inguinal. La ligadura de la arteria iliaca interna a 5 cm distal de la bifurcación iliaca común generalmente evitará las ramas de la división posterior (Bleich, 2007). La vaina areolar de la arteria se incide longitudinalmente, y una abrazadera de ángulo recto se pasa con cuidado justo debajo de la arteria de lateral a medial. Se debe tener cuidado de no perforar venas grandes contiguas, especialmente la vena iliaca interna. La sutura, generalmente no absorbible, se pasa por debajo de la arteria con una pinza y el vaso se liga con seguridad.

El mecanismo de acción más importante con la ligadura de la arteria iliaca interna es una reducción del 85% en la presión del pulso en esas arterias distales a la ligadura (Burchell, 1968). Esto

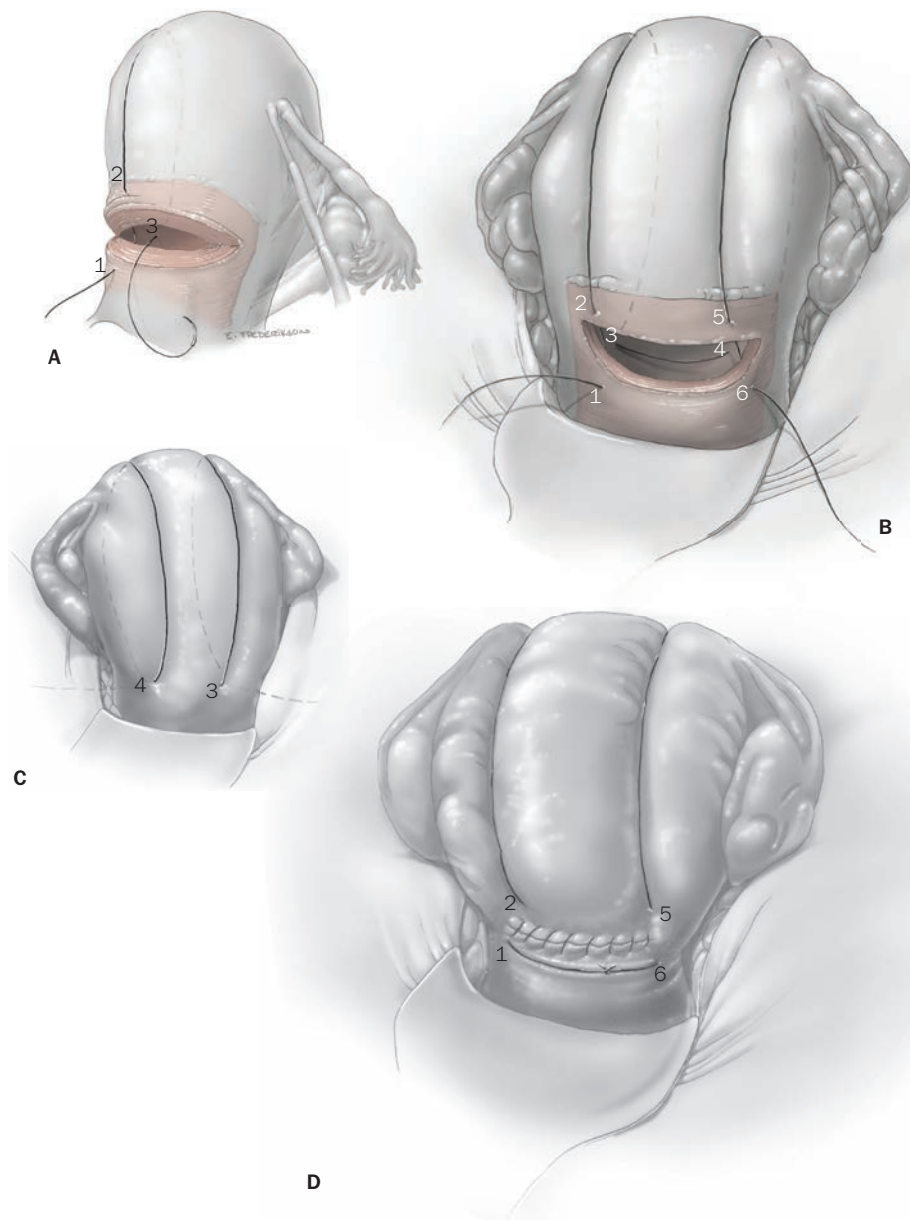


FIGURA 41-34 Sutura de compresión uterina o “refuerzo”. La técnica de sutura B-Lynch se ilustra desde una vista anterior del útero en las figuras **A**, **B** y **D** y una vista posterior en la figura **C**. Los números denotan la trayectoria secuencial de la sutura y se muestran en más de una figura. **Paso 1.** Comenzando por debajo de la incisión, la aguja perfora el segmento uterino inferior para entrar en la cavidad uterina. **Paso 2.** La aguja sale de la cavidad por encima de la incisión. Luego, la sutura se enrolla alrededor del fondo de ojo hacia la superficie uterina posterior. **Paso 3.** La aguja perfora la pared uterina posterior para volver a entrar en la cavidad uterina. La sutura luego atraviesa el lado opuesto dentro de la cavidad. **Paso 4.** La aguja sale de la cavidad uterina a través de la pared uterina posterior. Desde la parte posterior del útero, la sutura se enrolla hacia arriba y alrededor del fondo hasta la parte frontal del útero. **Paso 5.** La aguja perfora el miometrio sobre la incisión para volver a entrar en la cavidad uterina. **Paso 6.** La aguja sale por debajo de la incisión y las suturas en los puntos 1 y 6 se atan por debajo de la incisión. La incisión de histerotomía se cierra de la manera habitual.

convierte un sistema de tensión arterial en uno con presiones que se aproximan a las de la circulación venosa. Esto crea vasos más susceptibles a la hemostasia a través de la presión y la formación de coágulos.

Incluso la ligadura bilateral de la arteria iliaca interna no parece interferir con la reproducción posterior. Nizard y sus colegas (2003) informaron el seguimiento en 17 mujeres que tenían ligadura de la arteria bilateral. De un total de 21 embarazos, 13 fueron normales, tres terminaron con aborto involuntario, tres fueron terminados y dos fueron ectópicos.

Embolización angiográfica

Esta modalidad ahora se usa para muchas causas de hemorragia intratable cuando el acceso quirúrgico es difícil. En más de 500 mujeres reportadas, la embolización fue 90% efectiva (Grönvall, 2014; Lee, 2012; Poujade, 2012; Zhang, 2015). Después de su revisión, Rouse (2013) concluyó que la embolización se puede usar para detener la hemorragia posparto refractaria. Otros informes han sido menos entusiastas. La fertilidad no se ve afectada y se han reportado muchos embarazos exitosos posteriores (Chauleur,

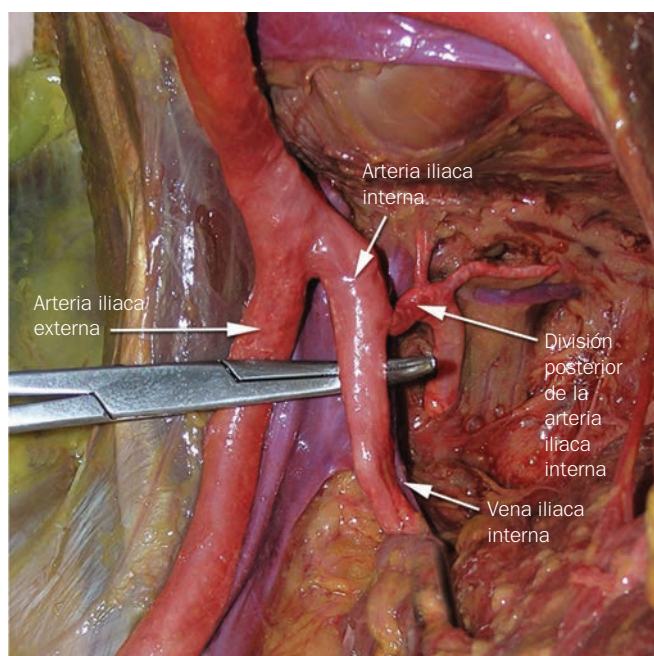


FIGURA 41-35 Ligadura de la arteria iliaca interna derecha. La disección del cadáver no embebido muestra la pinza de ángulo recto que pasa por debajo de la división anterior de la arteria iliaca interna, distal a la división posterior. (Usada con permiso de la Dra. Marlene Corton.)

2008; Fiori, 2009; Kolomeyevskaya, 2009). *Una advertencia importante para estos procedimientos es que las mujeres con inestabilidad hemodinámica relacionada con el sangrado activo no deben retirarse de la sala de operaciones.*

Las complicaciones de la embolización son relativamente poco frecuentes, pero pueden ser graves. Los informes de casos detallan casos de rotura iatrogénica de la arteria iliaca, necrosis isquémica uterina e infección uterina (Grönnvall, 2014; Katakam, 2009; Nakash, 2012). Finalmente, Al-Thunyan y sus colaboradores (2012) describieron a una mujer con necrosis masiva de glúteos y paraplejía después de una embolización de la arteria iliaca interna bilateral.

En algunos casos, se anticipa una pérdida masiva de sangre y una disección quirúrgica difícil. El uso de catéteres con punta de globo insertados preoperatoriamente en las arterias ilíacas o uterinas se describió anteriormente en el tratamiento de los síndromes de acumulación de placenta (p. 781).

Empaquetamiento pélvico

Para hemorragias significativas refractarias a la sutura o hemostáticos tópicos, se puede considerar el empaquetamiento pélvico con una gasa y la terminación de la operación. Los rollos de gasa se envasan para proporcionar una presión local constante. Esto puede servir como un paso de temporización antes de la embolización intervencionista. En otros casos, el embalaje sólo se puede dejar de 24 a 48 horas. Si la paciente está estable y el sangrado parece haberse detenido, se retira el empaquetamiento.

El *empaquetamiento en sombrilla* o *para caídas* incluye un concepto similar (Logothetopoulos, 1926). Aunque rara vez se usa en la actualidad, puede salvar vidas si todas las demás medidas han fallado, especialmente en áreas de bajos recursos (Dildy, 2006; Howard, 2002). El paquete está hecho de una bolsa de plástico estéril y resistente que se llena con rollos de gasa que se desenrollan y se anudan juntos. Se utilizan rollos suficientes para proporcionar el volumen suficiente para llenar la pelvis. El paquete se introduce de forma transabdominal con el tallo que sale de la vagina. La tracción suave

se aplica atando el tallo a una bolsa de fluido de 1 litro que se cuelga sobre el pie de la cama. El empaquetamiento en sombrilla se retira por vía vaginal después de 24 horas.

REFERENCIAS

- Abbassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, *et al.* Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. *Obstet Gynecol* 2010;116:381.
- Abdel-Aleem H, El-Nashar I, Abdel-Aleem A, *et al.* Management of severe postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72:75.
- Abdella TN, Sibai BM, Hays JM Jr, *et al.* Perinatal outcome in abruptio placentae. *Obstet Gynecol* 1984;63:365.
- Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, *et al.* Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion* 2014;54(7):1756.
- Abramovici A, Gandley RE, Clifton RG, *et al.* Prenatal Vitamin C and E supplementation in smokers is associated with reduced placental abruption and preterm birth: a secondary analysis. *BJOG* 2015;122(13):1740.
- Adamsons K, Mueller-Heubach E, Myers RE, *et al.* The innocuousness of amniotic fluid infusion in the pregnant rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109:977.
- Addis A, Moretti ME, Ahmed Syed F, *et al.* Fetal effects of cocaine: an updated meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2001;15:341.
- Ahmed S, Harrity C, Johnson S, *et al.* The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage—an observational study. *Transfus Med* 2012;22(5):344.
- Akoury H, Sherman C. Uterine wall partial thickness necrosis following combined B-Lynch and Cho square sutures for the treatment of primary postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:421.
- Al-Khan A, Gupta V, Illsley NP, *et al.* Maternal and fetal outcomes in placenta accreta after institution of team-managed care. *Reprod Sci* 2014;21(6):761.
- Al-Thunyan A, Al-Meshal O, Al-Hussaini H, *et al.* Buttock necrosis and paraplegia after bilateral internal iliac artery embolization for postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2012;120(2 Pt 2):468.
- Altman D, Carroli G, Duley L, *et al.* Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877.
- Al-Zirqi I, Daltveit AK, Forsén L, *et al.* Risk factors for complete uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(2):165.e1.
- Al-Zirqi I, Vangen S, Forsén L, *et al.* Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. *BJOG* 2008;115:1265.
- Al-Zirqi L, Stray-Pedersen B, Forsén L, *et al.* Uterine rupture: trends over 40 years. *BJOG* 2016;123(5):780.
- Albayrak M, Ozdemir I, Koc O, *et al.* Post-partum haemorrhage from the lower uterine segment secondary to placenta previa/accreta: successful conservative management with Foley balloon tamponade. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51(4):377.
- Alexander JM, Cunningham FG. Management. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4^a ed. Amsterdam: Academic Press; 2015.
- Alexander JM, Sarode R, McIntire DD, *et al.* Use of whole blood in the management of hypovolemia due to obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2009;113:1320.
- Alouini S, Coly S, Megier P, Lemaire B, *et al.* Multiple square sutures for postpartum hemorrhage: results and hysteroscopic assessment. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(4):335.
- American Association of Blood Banks. Circular of information for the use of human blood and blood components. 2014. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/blood/ucm364593.pdf>. Consultado en July 31, 2017.
- American Association of Blood Banks. Human parvovirus B19. 2013. Disponible en: <https://www.aabb.org/tm/eid/Documents/Human-Parvovirus-B19.pdf>. Consultado en July 31, 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Premature rupture of membranes. *Practice Bulletin* núm. 172, January 2016^a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention and management of obstetric lacerations at vaginal delivery. *Practice Bulletin* núm. 165, July 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Antiphospholipid syndrome. *Practice Bulletin* núm. 132, December 2012, Reaffirmed 2017^a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Inherited thrombophilias in pregnancy. *Practice Bulletin* núm. 138, September 2013, Reaffirmed 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Placenta accreta. *Committee Opinion* núm. 529, July 2012, Reaffirmed 2017c.

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Postpartum hemorrhage. *Practice Bulletin* núm. 183, October 2006, Reaffirmed 2017d.
- American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med* 2013;32(6):1063.
- An GH, Ryu HM, Kim My, *et al.* Outcomes of subsequent pregnancies after uterine compression sutures for postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2013;122(3):565.
- Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, *et al.* Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA* 1999a;282:1646.
- Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, *et al.* Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2001;98:299.
- Ananth CV, Friedman AM, Lavery JA, *et al.* Neurodevelopmental outcomes in children in relation to placental abruption. *BJOG* 2017;124(3):463.
- Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, *et al.* Placental abruption in term and preterm gestations. *Obstet Gynecol* 2006;107:785.
- Ananth CV, Lavery JA, Vintzileos AM, *et al.* Severe placental abruption: clinical definition and associations with maternal complications. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(2):272.e1.
- Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, *et al.* Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol* 2004;104:71.
- Ananth CV, Oyelese Y, Yeo L, *et al.* Placental abruption in the United States, 1979 through 2001: temporal trends and potential determinants. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(1):191.
- Ananth CV, Peltier MR, Kinzler WL, *et al.* Chronic hypertension and risk of placental abruption: is the association modified by ischemic placental disease? *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:273.e1.
- Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM, *et al.* Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. *Obstet Gynecol* 1999b;93:622.
- Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM, *et al.* The effect of placenta previa on neonatal mortality: a population-based study in the United States, 1989 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1299.
- Antony KM, Racusin DA, Belfort MA, *et al.* Under pressure: intraluminal filling pressures of postpartum hemorrhage tamponade balloons. *AJP Rep* 2017;7(2):e86.
- Arazi ES, Kessous R, Shoham-Vardi I, *et al.* Is there an association between a history of placental abruption and long-term maternal renal complications? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(14):1641.
- Arici V, Corbetta R, Fossati G, *et al.* Acute first onset of Ehlers-Danlos syndrome type 4 with spontaneous rupture of posterior tibial artery pseudoaneurysm. *Vascular* 2013;21(1):43.
- Atkinson AL, Santolaya-Forgas J, Matta P, *et al.* The sensitivity of the Kleihauer-Betke test for placental abruption. *J Obstet Gynaecol* 2013;35(2):139.
- Aviram A, Salzer L, Hiersch L, *et al.* Association of isolated polyhydramnios at or beyond 34 weeks of gestation and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2015;125(4):825.
- Awan N, Bennett MJ, Walters WA, *et al.* Emergency peripartum hysterectomy: a 10-year review at the Royal Hospital for Women, Sydney. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51(3):210.
- B-Lynch C. Partial ischemic necrosis of the uterus following a uterine brace compression suture. *BJOG* 2005;112:126.
- B-Lynch CB, Coker A, Laval AH, *et al.* The B-Lynch surgical technique for control of massive postpartum hemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *BJOG* 1997;104:372.
- Babinszki A, Kerenyi T, Torok O, *et al.* Perinatal outcome in grand and great-grand multiparity: effects of parity on obstetric risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:669.
- Bailit JL, Grobman WA, Rice MM, *et al.* Morbidly adherent placenta treatments and outcomes. *Obstet Gynecol* 2015;125(3):683.
- Ballas J, Hull AD, Saenz, *et al.* Preoperative intravascular balloon catheters and surgical outcomes in pregnancies complicated by placenta accreta: a management paradox. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(3):216.e1.
- Bankada V, Purra P, Ningappa AM, *et al.* A rare case of bilateral broad ligament haematoma in twin pregnancy. *J Clin Diagn Res* 2015;9(10):QD03.
- Barber A, Shires GT III, Shires GT, *et al.* Choque. In Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, *et al.* (eds.). *Principles of Surgery*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999.
- Barbieri RL. Control of massive hemorrhage: lessons from Iraq reach the U.S. labor and delivery suite. *OBG Management* 2007;19:8.
- Barth WH Jr, Kwolck CJ, Abrams JL, *et al.* Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 23-2011. A 40-year-old pregnant woman with placenta accreta who declined blood products. *N Engl J Med* 2011;365(4):359.
- Ben-Ami I, Fuchs N, Schneider D, *et al.* Coagulopathy associated with dilation and evacuation for second-trimester abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(1):10.
- Benirschke K, Burton, Baergen RN, *et al.* *Pathology of the Human Placenta*. 6th ed. New York: Springer; 2012, p 204.
- Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, *et al.* Pregnancy-related mortality in the United States, 1998-2005. *Obstet Gynecol* 2010;116(6):1302.
- Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, *et al.* Pregnancy-related mortality in the United States, 1991-1997. *Obstet Gynecol* 2003;101:289.
- Berg CJ, MacKay AP, Qin C, *et al.* Overview of maternal morbidity during hospitalizations for labor and delivery in the United States. 1993-1997 and 2001-2005. *Obstet Gynecol* 2009;113(5):1075.
- Berhie SH, Molina RL, Davis MR, *et al.* Laparoscopic hysterectomy for 7-week cesarean delivery scar implantation pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:247.e1.
- Bhandari S, Raja EA, Shetty A, *et al.* Maternal and perinatal consequences of antepartum haemorrhage of unknown origin. *BJOG* 2014;121(1):44.
- Bingol N, Fuchs M, Diaz V, *et al.* Teratogenicity of cocaine in humans. *J Perinatol* 1987;110:93.
- Biro MA, Davey MA, Carolan M, *et al.* Advanced maternal age and obstetric morbidity for women giving birth in Victoria, Australia: a population-based study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52(3):229.
- Bishop S, Butler K, Monaghan S, *et al.* Multiple complications following the use of prophylactic internal iliac artery balloon catheterization in a patient with placenta percreta. *Int J Obstet Anesth* 2011;20(1):70.
- Biswas R, Sawhney H, Dass R, *et al.* Histopathological study of placental bed biopsy in placenta previa. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:173.
- Bleich AT, Rahn DD, Wieslander CK, *et al.* Posterior division of the internal iliac artery: anatomic variations and clinical applications. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:658.e1.
- Bohrer J, Goh W, Hirai C, *et al.* Obstetrical outcomes in patients with low-lying placenta in the second trimester. Abstract No. 129. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(1):S69.
- Bond AL, Edersheim TG, Curry L, *et al.* Expectant management of abruptio placentae before 35 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 1989;6:121.
- Boral LI, Hill SS, Apollon CJ, *et al.* The type and antibody screen, revisited. *Am J Clin Pathol* 1979;71:578.
- Borgman MA, Spinella PC, Perkins JC, *et al.* The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 2007;63:805.
- Bose DA, Assel BG, Hill JB, *et al.* Maintenance tocolytics for preterm symptomatic placenta previa: a review. *Am J Perinatol* 2011;28(1):45.
- Bowman ZS, Eller AG, Kennedy AM, *et al.* Accuracy of ultrasound for the prediction of placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(2):177.e1.
- Boyle RK, Waters BA, O'Rourke PK, *et al.* Blood transfusion for caesarean delivery complicated by placenta praevia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49(6):627.
- Brame RG, Harbert GM Jr, McGaughey HS Jr, *et al.* Maternal risk in abruption. *Obstet Gynecol* 1968;31:224.
- Brennan DJ, Schulze B, Chetty N, *et al.* Surgical management of abnormally invasive placenta: a retrospective cohort study demonstrating the benefits of a standardized operative approach. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(12):1380.
- Bretelle f, Courbière B, Mazouni C, *et al.* Management of placenta accreta: morbidity and outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;133(1):34.
- Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, *et al.* The "great obstetrical syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(3):193.
- Budden A, Chen LJ, Henry A, *et al.* High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD009701.
- Burchell RC. Physiology of internal iliac artery ligation. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968;75:642.
- Burkman RT, Bell WR, Atienza MF, *et al.* Coagulopathy with midtrimester induced abortion: association with hyperosmolar urea administration. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:533.
- Butwick AJ, Goodnough LT. Transfusion and coagulation management in major obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anesthesiol* 2015;28:275.
- Cali G, Biambanco L, Puccio G, *et al.* Morbidly adherent placenta: evaluation of ultrasound diagnostic criteria and differentiation of placenta accreta from percreta. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(4):406.
- Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV, *et al.* Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol* 2012;120(5):1029.
- Carson JL, Triulzi DJ, Ness PM, *et al.* Indications for and adverse effects of red-cell transfusion. *N Engl J Med* 2017;377:13.
- Casey B, de Veciana M. Thyroid screening in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:351.

- Catanzarite V, Cousins L, Daneshmand S, *et al.* Prenatally diagnosed vasa previa. A single-institution series of 96 cases. *Obstet Gynecol* 2016;128(5): 1153.
- Centers for Disease Control and Prevention: Zika and blood transfusions. 2016. Disponible en: <https://www.cdc.gov/zika/transmission/blood-transfusion.html>. Consultado en March 3, 2017.
- Chalubinski KM, Pils S, Klein K, *et al.* Prenatal sonography can predict the degree of placental invasion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(5): 518.
- Chantraine F, Braun T, Gonser M, *et al.* Prenatal diagnosis of abnormally invasive placenta reduces maternal peripartum hemorrhage and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92(4):439.
- Chantry AA, Deneux-Tharaux C, Bonnet MP, *et al.* Pregnancy-related ICU admissions in France: trends in rate and severity, 2006-2009. *Crit Care Med* 2015;43:78.
- Chauleur C, Fanget C, Tourne G, *et al.* Serious primary post-partum hemorrhage, arterial embolization and future fertility: a retrospective study of 46 cases. *Hum Reprod* 2008;23:1553.
- Chen AL, Goldfarb IT, Scourtas AO, *et al.* The histologic evolution of revealed, acute abruptions. *Hum Pathol* 2017;67:187.
- Chescheir NC, Seeds JW. Spontaneous resolution of hypofibrinogenemia associated with death of a twin in utero: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1183.
- Cho JH, Jun HS, Lee CN, *et al.* Haemostatic suturing technique or uterine bleeding during cesarean delivery. *Obstet Gynaecol* 2000;96:129.
- Cho JY, Kim SJ, Cha KY, *et al.* Interrupted circular suture: bleeding control during cesarean delivery in placenta previa accreta. *Obstet Gynecol* 1991; 78:876.
- Cichowski S, Rogers RG. Managing complications of perineal lacerations. *Contemp Ob/Gyn* 2017;62:22.
- Clark SL. Amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol* 2014;123:337.
- Clark SL, Hankins GDV, Dudley DA, *et al.* Amniotic fluid embolism: analysis of the National Registry. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1158.
- Clark SL, Pavlova Z, Greenspoon J, *et al.* Squamous cells in the maternal pulmonary circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:104.
- Clark SL, Phelan JP, Yeh SY, *et al.* Hypogastric artery ligation for obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1985;66:353.
- Clark SL, Romero R, Dildy GA, *et al.* Proposed diagnostic criteria for the case definition of amniotic fluid embolism in research studies. *Am J Obstet Gynecol* October, 2016.
- Clausen C, Stensballe J, Albrechtsen CK, *et al.* Balloon occlusion of the internal iliac arteries in the multidisciplinary management of placenta percreta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92(4):386.
- Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, *et al.* Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 2005;105:983.
- Coad S, Dahlgren L, Hutcheson JA, *et al.* Risk and consequences of puerperal uterine inversion in the United States, 2004-2013. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:377.
- Collins SL, Stevenson GN, Al-Khan A, *et al.* Three-dimensional power Doppler ultrasonography for diagnosing abnormally invasive placenta and quantifying the risk. *Obstet Gynecol* 2015;126(3):645.
- Colón I, Berletti M, Garabedian MJ, *et al.* Randomized, double-blinded trial of magnesium sulfate tocolysis versus intravenous normal saline for preterm nonsevere placental abruption. *Am J Perinatol* 2016;33(7):696.
- Combs CA, Nyberg DA, Mack LA, *et al.* Expectant management after sonographic diagnosis of placental abruption. *Am J Perinatol* 1992;9:170.
- Conrad LB, Groome KJ, Black DR, *et al.* Management of persistent postpartum hemorrhage caused by inner myometrial lacerations. *Obstet Gynecol* 2015;126(2):266.
- Counts RB, Haisch C, Simon TL, *et al.* Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg* 1979;190:91.
- Crane JM, Van Den Hof MC, Dodds L, *et al.* Neonatal outcomes with placenta previa. *Obstet Gynecol* 1999;93:541.
- Creanga AA, Bateman BT, Kuklina EV, *et al.* Racial and ethnic disparities in severe maternal morbidity: a multistate analysis, 2008-2010. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(5):435.e1.
- Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, *et al.* Pregnancy-related mortality in the United States, 2006-2010. *Obstet Gynecol* 2015;125(1):5.
- Creanga AA, Syverson C, Seed K, *et al.* Pregnancy-related mortality in the United States, 2011-2013. *Obstet Gynecol* 2017;130:366.
- Cressman AM, Natekar A, Kim E, *et al.* Cocaine abuse during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(7):628.
- Crozier TM, Wallace EM. Obstetric admissions to an integrated general intensive care unit in a quaternary maternal facility. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51(3):233.
- Cummings K, Doherty DA, Magann EF, *et al.* Timing of manual placenta removal to prevent postpartum hemorrhage: is it time to act? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(24):3930.
- Cunningham FG. Genital tract lacerations and hematomas. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017a.
- Cunningham FG. Placenta previa and morbidly adherent placenta. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017b.
- Cunningham FG, Nelson DB. Disseminated intravascular coagulation syndromes in obstetrics. *Obstet Gynecol* 2015;126(5):999.
- Cunningham KM, Anwar A, Lindow SW, *et al.* The recurrence risk of placenta accreta following uterine conserving management. *J Neonatal Perinatal Med* 2016;8(4):293.
- Dagdeviren H, Cengiz H, Heydarova U, *et al.* Intramuscular versus intravenous prophylactic oxytocin for postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a randomized controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294 (5):911.
- Dashe JS. Toward consistent terminology of placental location. *Semin Perinatol* 2013;37(5):375.
- De Greve M, Van Mieghem T, Van Den Berghe G, *et al.* Obstetric admissions to the intensive care unit in a tertiary hospital. *Gynecol Obstet Invest* 2016;81(4):315.
- de Lange NM, van Rheenen-Flach LE, Lance MD, *et al.* Peri-partum reference ranges for ROTEM thromboelastography. *Br J Anaesth* 2014;112:852.
- Deneux-Tharaux C, Sentilhes L, Maillard F, *et al.* Effect of routine controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour on postpartum hemorrhage: multicentre randomized controlled trial (TRACOR). *BMJ* 2013;346:f1541.
- Derman RJ, Kodkany BS, Gaudar SS, *et al.* Oral misoprostol in preventing postpartum haemorrhage in resource-poor communities: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368:1248.
- DeRoo L, Skjaervan R, Wilcox A, *et al.* Placental abruption and long-term maternal cardiovascular disease mortality: a population-based registry study in Norway and Sweden. *Eur J Epidemiol* 2016;31(5):501.
- Desai N, Tam HT, Fleischer A, *et al.* Prophylactic arterial catheterization may improve operative morbidity in suspected placenta accreta and reduce the need for hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(1):S44.
- Dhariwal SK, Khan KS, Allard S, *et al.* Does current evidence support the use of intraoperative cell salvage in reducing the need for blood transfusion in caesarean section? *Curr Opin Obstet Gynecol* 26(6):425, 2014.
- Diemert A, Ortmeier G, Hollwitz B, *et al.* The combination of intrauterine balloon tamponade and the B-Lynch procedure for the treatment of severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(1):65.e1.
- Dildy GA, Scott AR, Saffer CS, *et al.* An effective pressure pack for severe pelvic hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006;108(5):1222.
- Distefano M, Casarella L, Amoroso S, *et al.* Selective arterial embolization as a first-line treatment for postpartum hematomas. *Obstet Gynecol* 2013; 121(2 Pt 2 Suppl):443.
- Downes KL, Grantz KL, Shenassa ED, *et al.* Maternal, labor, delivery, and perinatal outcomes associated with placental abruption: a systematic review. *Am J Perinatol* 2017;34:935.
- Downes KL, Hinkle SN, Sjaarda LA, *et al.* Previous prelabor or intrapartum cesarean delivery and risk of placenta previa. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(5):669.e1.
- Downes LK, Shenassa ED, Grantz KL, *et al.* Duration of labor associated with placental abruption. Abstract Nro. 692, *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(1): S365.
- Doyle N, Pullen J, Holliday N, *et al.* 3D ultrasound: the best view of placenta accreta. Abstract Nro. 108. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(1):S72.
- Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, *et al.* Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:253.
- Driessen M, Bouvier-Colle MH, Dupont C, *et al.* Postpartum hemorrhage resulting from uterine atony after vaginal delivery. Factors associated with severity. *Obstet Gynecol* 2011;117(1):21.
- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, *et al.* First trimester maternal serum PAP-PA and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1446.
- Duzycj CM, Barishansky S, Khan S, *et al.* Evidence of active wound remodeling at the site of trophoblast invasion in placenta accreta. Abstract No. 147. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S99.
- Duzycj CM, Buhimschi IA, Motawea H, *et al.* The invasive phenotype of placenta accreta extravillous trophoblasts associates with loss of E-cadherin. *Placenta* 2015;36(6):645.
- Einson BD, Son M, Schneider P, *et al.* The association between intrauterine balloon tamponade duration and postpartum hemorrhage outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:300.e1.

- Elhawary TM, Dabees NL, Youssef MA, *et al.* Diagnostic value of ultrasonography and magnetic resonance imaging in pregnant women at risk for placenta accreta. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(14):1443.
- Eller AG, Bennett MA, Sharshiner M, *et al.* Maternal morbidity in cases of placenta accreta managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care. *Obstet Gynecol* 2011;117(2 Pt 1):331.
- Elliott JP, Gilpin B, Strong TH Jr, *et al.* Chronic abruption-oligohydramnios sequence. *J Reprod Med* 1998;43:418.
- Erez O, Mastrolia SA, Thachil J, *et al.* Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4):452.
- Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, *et al.* DIC score in pregnant women—a population based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score. *PLoS One* 2014;9:e93240.
- Erfani H, Fox KA, Bateni ZH, *et al.* Morbidly adherent placenta—comparison of characteristics and outcomes between scheduled and unscheduled deliveries managed within a single, multidisciplinary team-based referral center. Abstract Nro. 724. *Am J Obstet Gynecol* 2017a;216:S422.
- Erfani H, Fox KA, Bateni ZH, *et al.* Multidisciplinary team learning in management of morbidly adherent placenta—outcome improvements over time. Abstract Nro. 865. *Am J Obstet Gynecol* 2017b;216:S494.
- Esakoff TF, Handler SJ, Granados JM, *et al.* PAMUS: placenta accreta management across the United States. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:761.
- Eshkoli T, Weintraub AY, Sergienko R, *et al.* Placenta accreta: risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(3):219.e1.
- Etchason J, Petz L, Keeler E, *et al.* The cost effectiveness of preoperative autologous blood donations. *N Engl J Med* 1995;332:719.
- Ezzedine D, Norwitz ER. Are women with uterine fibroids at increased risk for adverse pregnancy outcome? *Clin Obstet Gynecol* 2016;59(1):119.
- Farine D, Fox HE, Jakobson S, *et al.* Vaginal ultrasound for diagnosis of placenta previa. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:566.
- Finfer S, Bellomo R, Boyce N, *et al.* A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247.
- Fiori O, Deux JF, Kambale JC, *et al.* Impact of pelvic arterial embolization for intractable postpartum hemorrhage on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:384.e1.
- Fitzpatrick K, Sellers S, Spark P, *et al.* The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study. *BJOG* 2014;121(1):62.
- Food and Drug Administration. Revised recommendation for reducing the risk of Zika virus transmission by blood and blood components. 2016. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/UCM518213.pdf>. Consultado en March 3, 2017.
- Fong A, Wu E, Pan D, *et al.* Temporal trends and morbidities of vacuum, forceps, and combined use of both. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(8):1886.
- Foroutan-Rad M, Majidan H, Dalvand S, *et al.* Toxoplasmosis in blood donors: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev* 2016;30(3):116.
- Fox K, Shamshirsaz A, Salmanian B, *et al.* Is interpregnancy interval a predictor of severity of invasion in morbidly adherent placenta? Abstract No. 821. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(1):S395.
- Frederiksen MC, Glassenberg R, Stika CS, *et al.* Placenta previa: a 22-year analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1432.
- Friederich L, Roman H, Marpeau L, *et al.* A dangerous development. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:92.
- Frimat M, Decambon M, Lebas C, *et al.* Renal cortical necrosis in postpartum hemorrhage: a case series. *Am J Kidney Dis* 2016;68(1):50.
- Friszer S, Le Ray C, Tort J, *et al.* Symptomatic placenta praevia: short cervix at admission is a predictive factor for delivery within 7 days. Abstract No. 158. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1):S78.
- Frolova AI, Stout MJ, Tuuli MG, *et al.* Duration of the third stage of labor and risk of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2016;127(5):951.
- Furuhashi M, Kurauchi O, Suganuma N, *et al.* Pregnancy following placental abruption. *Arch Gynecol Obstet* 2002;267:11.
- Furukawa S, Doi K, Furuta K, *et al.* The effect of placental abruption on the outcome of extremely premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015a;28(6):705.
- Furukawa S, Sameshima H. The importance of the monitoring of resuscitation with blood transfusion for uterine inversion in obstetrical hemorrhage. *Obstet Gynecol Int* 2015;269156, 2015b.
- Garmi G, Samlim R. Epidemiology, etiology, diagnosis, and management of placenta accreta. *Obstet Gynecol Int* 2012;873929, 2012.
- Georgiou C. Balloon tamponade in the management of postpartum haemorrhage: a review. *BJOG* 2009;116(6):748.
- Gerstenfeld TS, Wing DA. Rectal misoprostol versus intravenous oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:878.
- Gesteland K, Oshiro B, Henry E, *et al.* Rates of placenta previa and placental abruption in women delivered only vaginally or only by cesarean section. Abstract No. 403. *J Soc Gynecol Invest* 2004;11:208a.
- Getahun BS, Yeshe MM, Roberts DJ, *et al.* Case records of the Massachusetts General Hospital: case 34-2012: a 27-year old woman in Ethiopia with severe pain, bleeding, and choque during labor. *N Engl J Med* 2012;367(19):1839.
- Gibbins KJ, Einerson BD, Varner MW, *et al.* Placenta previa and maternal hemorrhagic morbidity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31(4):494.
- Gibbins KJ, Weber T, Holmgren CM, *et al.* Maternal and fetal morbidity associated with uterine rupture of the unscarred uterus. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(3):382.e1.
- Gilbert WM, Danielsen B. Amniotic fluid embolism: decreased mortality in a population-based study. *Obstet Gynecol* 1999;93:973.
- Gill LA, Baldwin E, Lessard-Anderson C, *et al.* Septic abortion with placenta accreta in pregnancy after endometrial ablation. *Obstet Gynecol* 2015;125(4):822.
- Gilliam M, Rosenberg D, Davis F, *et al.* The likelihood of placenta previa with greater number of cesarean deliveries and higher parity. *Obstet Gynecol* 2002;99:976.
- Gilstrap LC III. Management of postpartum hemorrhage. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC, *et al.* (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
- Gizzo S, Saccardi C, Paztrelti TS, *et al.* Bakri balloon in vaginal-perineal hematomas complicating vaginal delivery: a new therapeutic approach. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:125.
- Glantz C, Purnell L. Clinical utility of sonography in the diagnosis and treatment of placental abruption. *J Ultrasound Med* 2002;21:837.
- Goffman D, Nathan L, Chazotte C, *et al.* Obstetric hemorrhage: a global review. *Semin Perinatol* 2016;40(2):96.
- Goh WA, Zalud I. Placenta accreta: diagnosis, management and the molecular biology of the morbidly adherent placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(11):1795.
- Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, *et al.* Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007;62:112.
- Goodnough LT, Levy JH. The judicious use of recombinant factor VIIa. *Semin Thromb Hemost* 2016;42(2):125.
- Gopalakrishnan N, Dhanapriya J, Muthkumar P, *et al.* Acute kidney injury in pregnancy—a single center experience. *Ren Fail* 2015;37(9):1476.
- Gottlieb AG, Pandipati S, Davis KM, *et al.* Uterine necrosis. A complication of uterine compression sutures. *Obstet Gynecol* 2008;112:429.
- Goucher H, Wong CA, Patel SK, *et al.* Cell salvage in obstetrics. *Anesth Analg* 2015;121(2):465.
- Green L, Knight M, Seeney FM, *et al.* The epidemiology and outcomes of women with postpartum haemorrhage requiring massive transfusion with eight or more units of red cells: a national cross-sectional study. *BJOG* 2016;123(13):2164.
- Grönvall M, Tikkanen M, Metsätähti M, *et al.* Pelvic arterial embolization in severe obstetric hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(7):716.
- Grönvall M, Tikkanen M, Tallberg E, *et al.* Use of Bakri balloon tamponade in the treatment of postpartum hemorrhage: a series of 50 cases from a tertiary teaching hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92(4):433.
- Gülmezoglu AM, Lumbiganon P, Landoulsi S, *et al.* Active management of the third stage of labor with and without controlled cord traction: a randomized, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379(9827):1721.
- Guntupalli KK, Hall N, Karnad DR, *et al.* Critical illness in pregnancy: part I: an approach to a pregnant patient in the ICU and common obstetric disorders. *Chest* 2015;148(4):1093.
- Gurol-Urganci I, Cromwell DA, Edozien LC, *et al.* Risk of placenta previa in second birth after first birth cesarean section. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011;11:95.
- Gutvirtz G, Walfisch A, Beharier O, *et al.* Isolated single umbilical artery is an independent risk factor for perinatal mortality and adverse outcomes in term neonates. *Arch Gynecol Obstet*, 2016;294(5):931.
- Gyamfi-Bannerman C, Gilbert S, Landon MB, *et al.* Risk of uterine rupture and placenta accreta with prior uterine surgery outside of the lower segment. *Obstet Gynecol* 2012;120(6):1332.
- Hackney DN, Kuo K, Petersen RJ, *et al.* Determinants of the competing outcomes of intrauterine infection, abruption, or spontaneous preterm birth after preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(2):258.

- Haeri S, Rais S, Monks B: Intrauterine tamponade balloon use in the treatment of uterine inversion. *BMJ Case Rep* January 6, 2015.
- Hale SA, Sobel B, Benvenuto A, *et al.* Coagulation and fibrinolytic system protein profiles in women with normal pregnancies and pregnancies complicated by hypertension. *Pregnancy Hypertens* 2012;2(2):152.
- Hamm RF, Wang EY, O'Rourke K, *et al.* Implementation of quantitative blood loss does not improve prediction of hemoglobin drop in deliveries with average blood loss. Abstract No. 454. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S267.
- Hankins GD, Berryman GK, Scott RT Jr, *et al.* Maternal arterial desaturation with 15-methyl prostaglandin F2 alpha for uterine atony. *Obstet Gynecol* 1988;72:367.
- Happe SK, Rac MW, Moschos E, *et al.* Prospective assessment of morbidly adherent placenta with first trimester ultrasound. Presented en el 38th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 29-February 3, 2018.
- Happe SK, Yule CS, Wells EC, *et al.* Outcomes in pregnancies complicated by uterine rupture. *Unpublished data*, 2017.
- Hardardottir H, Borgida AF, Sanders MM, *et al.* Histologic myometrial fibers adherent to the placenta: impact of method of placental removal. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:358.
- Hardin MO, Ritchie JD, Aden JK, *et al.* Plasma-to-red cell ratio and mechanism of injury in massively transfused combat casualties. *Mil Med* 2014;179(1):92.
- Harper LM, Odibo AO, Macones GA, *et al.* Effect of placenta previa on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(4):330.e1.
- Hayman RG, Arulkumaran S, Steer PJ, *et al.* Uterine compression sutures: surgical management of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2002;99:502.
- Hébert PC. Anemia and red cell transfusion in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Minerva Anestesiol* 1999;65(5):293.
- Heller HT, Mullen KM, Gordon RW, *et al.* Outcomes of pregnancies with a low-lying placenta diagnosed on second-trimester sonography. *J Ultrasound Med* 2014;33(4):691.
- Hellman LM, Pritchard JA (eds.). Placenta previa. In *Williams Obstetrics*. 14th ed. New York: Appleton Century Crofts; 1971.
- Hernandez JS, Alexander JM, Sarode R, *et al.* Calculated blood loss in severe obstetric hemorrhage and its relation to body mass index. *Am J Perinatol* 2012;29(7):557.
- Herrera C, Meehan R, Poddutori V, *et al.* Maternal deaths due to Clostridium novyi in an injection drug user. *Obstet Gynecol* 2016;128:876.
- Hofmeyr GJ, Abdel-Aleem H, Abdel-Aleem MA, *et al.* Uterine massage for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD006431.
- Hogberg V, Rasmussen S, Irgens L, *et al.* The effect of smoking and hypertensive disorders on abruptio placentae in Norway 1999–2002. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:304.
- Holst LB, Haase N, Wetterslev J, *et al.* Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014;371(15):1381.
- Hossain N, Paidas MJ. Disseminated intravascular coagulation. *Semin Perinatol* 2013;37(4):257.
- Howard RJ, Straughn JM Jr, Huh WK, *et al.* Pelvic umbrella pack for refractory obstetric hemorrhage secondary to posterior uterine rupture. *Obstet Gynecol* 2002;100(5 Pt 2):1061.
- Hui C, Lili M, Libin C, *et al.* Changes in coagulation and hemodynamics during pregnancy: a prospective longitudinal study of 58 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(5):1231.
- Hung TH, Shau WY, Hsieh CC, *et al.* Risk factors for placenta accreta. *Obstet Gynecol* 1999;93:545.
- Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 2014;370:847.
- Hurd WW, Miodovnik M, Hertzberg V, *et al.* Selective management of abruptio placentae: a prospective study. *Obstet Gynecol* 1983;61:467.
- Ibrahim MI, Raafat TA, Ellaithy MI, *et al.* Risk of postpartum uterine synechiae following uterine compression suturing during postpartum hemorrhage. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2013;53(1):37.
- Ida A, Ito K, Kubota Y, *et al.* Successful reduction of acute puerperal uterine inversion with the use of a Bakri postpartum balloon. *Case Rep Obstet Gynecol* 2015;424891, 2015.
- Iskender C, Topcu HO, Timur H, *et al.* Evaluation of risk factors in women with puerperal genital hematomas. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(9):1435.
- Jackson BR, Busch MP, Stramer SL, *et al.* The cost-effectiveness of NAT for HIV, HCV, and HBV in whole-blood donations. *Transfusion* 2003;43:721.
- Jakobsson M, Tapper AM, Colmorn LB, *et al.* Emergency peripartum hysterectomy: results from the prospective Nordic Obstetric Surveillance Study (NOSS). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(7):745.
- Jauniaux E, Collins S, Burton GJ, *et al.* Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol* June 24, 2017 [Epub ahead of print].
- Jauniaux E, Collins SL, Jurkovic D, *et al.* Accreta placentation: a systematic review of prenatal ultrasound imaging and grading of villous invasiveness. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(6):712.
- Jenabi E, Fereidooni B. The uterine leiomyoma and placenta previa: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* November 21, 2017 [Epub ahead of print].
- Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, *et al.* Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 2007;47:593.
- Joshi VM, Shrivastava M. Partial ischemic necrosis of the uterus following a uterine brace compression suture. *BJOG* 2004;111:279.
- Judy AE, Lyell DJ, Druzin ML, *et al.* Disseminated intravascular coagulation complicating the conservative management of placenta percreta. *Obstet Gynecol* 2015;126(5):1016.
- Kaminsky LM, Ananth CV, Prasad V, *et al.* The influence of maternal cigarette smoking on placental pathology in pregnancies complicated by abruptio. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:275.e1.
- Kaplanoglu M, Kaplanoglu D, Bulbul M, *et al.* Inner myometrial laceration—an unusual presentation of antepartum and postpartum hemorrhage: case reports and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(16):2621.
- Kassir E, Fox KA, Efani H, *et al.* Placenta previa without morbidly adherent placentation: comparison of characteristics between scheduled and unscheduled (emergency) deliveries in a tertiary center. Abstract No. 726. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S423.
- Katakam N, Vitthala S, Sasson S, *et al.* Complications and failure of uterine artery embolization for intractable postpartum haemorrhage. *BJOG* 2009;116(6):863.
- Kawamura Y, Kondoh E, Hamanishi J, *et al.* Treatment decision-making for postpartum hemorrhage using dynamic contrast-enhanced computed tomography. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(1):67.
- Kaya B, Guralp O, Tuten A, *et al.* Which uterine sparing technique should be used for uterine atony during cesarean section? The Bakri balloon or the B-Lynch suture? *Arch Gynecol Obstet* 2016;294(3):511.
- Kayani SI, Walkinshaw SA, Preston C, *et al.* Pregnancy outcome in severe placental abruptio. *BJOG* 2003;110:679.
- Kayem G, Dupont C, Bouvier-Colle MH, *et al.* Invasive therapies for primary postpartum haemorrhage: a population-based study in France. *BJOG* 2016;123(4):598.
- Kayem G, Kurinczuk JJ, Alfirevic A, *et al.* Uterine compression sutures for the management of severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2011;117(1):14.
- Kenny L, McCrae K, Cunningham FG, *et al.* Platelets, coagulation, and the liver. In Taylor R, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertension in Pregnancy*. 4a. ed. Amsterdam: Academic Press; 2015.
- Kettel LM, Branch DW, Scott JR, *et al.* Occult placental abruptio after maternal trauma. *Obstet Gynecol* 1988;71:449.
- Khan K, Moor P, Wilson MJ, *et al.* Cell salvage during caesarean section: a randomised controlled trial (The SALVO Trial). Abstract No. LB01. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S559.
- Kibel M, Asztalos E, Barrett J, *et al.* Outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes between 20 and 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2016;128:313.
- Kieser KE, Baskett TF. A 10-year population-based study of uterine rupture. *Obstet Gynecol* 2002;100:749.
- Kikuchi M, Itakura A, Miki A, *et al.* Fibrinogen concentrate substitution therapy for obstetric hemorrhage complicated by coagulopathy. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39(4):770.
- King DL. Placental migration demonstrated by ultrasonography. *Radiology* 1973;109:167.
- Klar M, Michels KB. Cesarean section and placental disorders in subsequent pregnancies—a meta-analysis. *J Perinat Med* 2014;42(5):571.
- Knight M, Berg C, Brocklehurst P, *et al.* Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendations. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:7.
- Knight M, Tuffnell D, Brocklehurst P, *et al.* Incidence and risk factors for amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol* 2010;115(5):910.
- Knight M, UKOSS. Peripartum hysterectomy in the UK: management and outcomes of the associated haemorrhage. *BJOG* 2007;114:1380.
- Koen S, Synnman LC, Pattinson RC, *et al.* A randomised controlled trial comparing oxytocin and oxytocin +ergotamine for prevention of postpartum hemorrhage at caesarean section. *S Afr Med J* 2016;106:55.
- Kohari KS, Roman AS, Fox NS, *et al.* Persistence of placenta previa in twin gestations based on gestational age at sonographic detection. *J Ultrasound Med* 2012;31(7):985.
- Kollmann M, Gaulhofer J, Lang U, *et al.* Placenta previa: incidence, risk factors and outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(9):1395.

- Kolomeyevskaya NV, Tanyi JL, Coleman NM, *et al.* Balloon tamponade of hemorrhage after uterine curettage for gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2009;113:557.
- Kotsuji F, Nishihima K, Kurokawa T, *et al.* Transverse uterine fundal incision for placenta praevia with accreta, involving the entire anterior uterine wall: a case series. *BJOG* 2013;120(9):1144.
- Kramer MS, Berg C, Akenhaim H, *et al.* Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(5):449.e1.
- Kramer MS, Rouleau J, Liu S, *et al.* Amniotic fluid embolism: incidence, risk factors, and impact on perinatal outcomes. *BJOG* 2012;119(7):874.
- Kuczyński J, Uszyński W, Zekanowska E, *et al.* Tissue factor (TF) and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in the placenta and myometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;105:15.
- Kumru P, Demirci O, Erdogdu E, *et al.* The Bakri balloon for the management of postpartum hemorrhage in cases with placenta previa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;167(2):167.
- Kuriya A, Piedimonte S, Spence AR, *et al.* Incidence and causes of maternal mortality in the USA. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42(6):661.
- Lai J, Caughey AB, Qidwai GI, *et al.* Neonatal outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(6):710.
- Landy HJ, Laughon K, Bailit JL, *et al.* Characteristics associated with severe perineal and cervical lacerations during vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2011;117(3):627.
- Landy HJ, Weingold AB. Management of a multiple gestation complicated by an antepartum fetal demise. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:171.
- Law LW, Chor CM, Leung TY, *et al.* Use of hemostatic gel in postpartum hemorrhage due to placenta previa. *Obstet Gynecol* 2010;116(Suppl 2):528.
- Lax A, Prince MR, Mennitt KW, *et al.* The value of specific MRI features in the evaluation of suspected placental invasion. *Magn Reson Imaging* 2007;25:87.
- Lee HY, Shin JH, Kim J, *et al.* Primary postpartum hemorrhage: outcome of pelvic arterial embolization in 251 patients at a single institution. *Radiology* 2012;264(3):903.
- Lee W, Ginsburg KA, Cotton DB, *et al.* Squamous and trophoblastic cells in the maternal pulmonary circulation identified by invasive hemodynamic monitoring during the peripartum period. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:999.
- Lerner NB, Refaai MA, Blumberg N, *et al.* Red cell transfusion. In Kaushansky K, Lichtman M, Beutler K, *et al.* (eds.). *Williams Hematology*. 8a ed. New York: McGraw-Hill; 2010, p 2287.
- Levi M. Pathogenesis and management of peripartum coagulopathic calamities (disseminated intravascular coagulation and amniotic fluid embolism). *Thromb Res* 2013;131(Suppl 1):S32.
- Levi M, Levy JH, Andersen HF, *et al.* Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010a;363(19):1791.
- Levi M, Seligsohn U. Disseminated intravascular coagulation. In Kaushansky K, Lichtman M, Beutler K, *et al.* (eds.). *Williams Hematology*. 8a. ed. New York: McGraw-Hill; 2010b.
- Likis FE, Sathe NA, Morgans AK, *et al.* Management of postpartum hemorrhage. *Agency for Healthcare Research and Quality (US) Report No. 15-EHC013EF*, April 2015.
- Lin Y, Callum JL, Coovadia AS, *et al.* Transfusion of ABO-nonidentical platelets is not associated with adverse clinical outcomes in cardiovascular surgery patients. *Transfusion* 2002;42:166.
- Linn RL, Miller ES, Lim G, *et al.* Adherent basal plate myometrial fibers in the delivered placenta as a risk factor for development of subsequent placenta accreta. *Placenta* 2015;36(12):1419.
- Logothetopoulos K. Eine absolut sichere Blutstillungsmethode bei vaginalen und abdominalen gynäkologischen Operationen. *Zentralbl Gynäkol* 1926;50:3202.
- Luke B, Gopal D, Cabral H, *et al.* Pregnancy, birth, and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217(3):327.e1–327.
- Maggio L, Forbes J, Carey LL, *et al.* Association of Montevideo units with uterine rupture in women undergoing a trial of labor. *J Reprod Med* 2014;59(9–10):464.
- Maier MA, Abdelaziz A, Bazeed MF, *et al.* Diagnostic accuracy of ultrasound and MRI in the prenatal diagnosis of placenta accreta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92(9):1017.
- Major CA, deVeciana M, Lewis DF, *et al.* Preterm premature rupture of membranes and abruptio placentae: is there an association between these pregnancy complications? *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:672.
- Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, *et al.* Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2016;26(4): 580.
- Marik PE, Corwin HL. Acute lung injury following blood transfusion: expanding the definition. *Crit Care Med* 2008;36(11):3080.
- Masselli G, Brunelli R, Di Tola M, *et al.* MR imaging in the evaluation of placental abruption: correlation with sonographic findings. *Radiology* 2011;259(1):222.
- Matijevic N, Wang YW, Cotton BA, *et al.* Better hemostatic profiles of never-frozen liquid plasma compared with thawed fresh frozen plasma. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74(1):84.
- Matsubara S, Yano H, Ohkuchi A, *et al.* Uterine compression suture for postpartum hemorrhage: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92(4):378.
- Matsubara S, Yano H, Taneichi A, *et al.* Uterine compression suture against impending recurrence of uterine inversion immediately after laparotomy positioning. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35(4):819.
- Matsuda Y, Maeda T, Kouno S, *et al.* Comparison of neonatal outcome including cerebral palsy between abruptio placentae and placenta previa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106:125.
- Matsuda Y, Ogawa M, Konno J, *et al.* Prediction of fetal acidemia in placental abruption. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:156.
- Matsuaki T, Khan KN, Inoue T, *et al.* Evaluation of obstetrical factors related to Sheehan syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(1):46.
- McKeogh RP, D'Errico E. Placental accreta: clinical manifestations and conservative management. *N Engl J Med* 1951;245:159.
- Mehrabadi A, Hutcheon J, Lee L, *et al.* Epidemiological investigation of a temporal increase in atonic postpartum haemorrhage: a population-base retrospective cohort study. *BJOG* 2013;120(7):853.
- Mehrabadi A, Hutcheon JA, Liu S, *et al.* Contribution of placenta accreta to the incidence of postpartum hemorrhage and severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2015;125(4):814.
- Melamed N, Ben-Haroush A, Chen R, Kaplan B, *et al.* Intrapartum cervical lacerations: characteristics, risk factors, and effects on subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(4):388.e1.
- Mhatre MV, Potter JA, Lockwood CJ, *et al.* Thrombin augments LPS-induced human endometrial endothelial cell inflammation via PARK1 activation. *Am J Reprod Immunol* 2016;76(1):29.
- Michaels AY, Washburn EE, Pocius KD, *et al.* Outcome of cesarean scar pregnancies diagnosed sonographically in the first trimester. *J Ultrasound Med* 2015;34(4):595.
- Miller DA, Paul RH. Rupture of the unscarred uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:345.
- Miller DT, Roque DM, Santin AD, *et al.* Use of Monsel solution to treat obstetrical hemorrhage: a review and comparison to other topical hemostatic agents. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(6):725.
- Miller ES, Linn RL, Ernst LM, *et al.* Does the presence of placental basal plate myometrial fibers in a prior pregnancy improve prediction of placenta accreta? *BJOG* 2016;123(13):2140.
- Millischer AE, Solomon LJ, Porcher R, *et al.* Magnetic resonance imaging for abnormally invasive placenta: the added value of intravenous gadolinium injection. *BJOG* 2017;124(1):88.
- Misra DP, Ananth CV. Risk factor profiles of placental abruption in first and second pregnancies: heterogeneous etiologies. *J Clin Epidemiol* 1999;52:453.
- Miura K, Higashijima A, Murakami Y, *et al.* Circulating levels of pregnancy-associated, placenta-specific microRNAs in pregnant women with placental abruption. *Reprod Sci* June 13, 2016 [Epub ahead of print].
- Mogos MF, Salemi JL, Ashley M, *et al.* Recent trends in placenta accreta in the United States and its impact on maternal-fetal morbidity and healthcare-associated costs, 1998–2011. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;29(7): 1077.
- Mondal PC, Ghosh D, Santra D, *et al.* Role of Hayman technique and its modification in recurrent puerperal uterine inversion. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38(2):438.
- Mone F, Elsayed S, McAuliffe FM, *et al.* Uterine rupture—when, why and emerging trends in an Irish population. Abstract No. 433. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(1):S238.
- Morgan JL, Nelson DB, Roberts SW, *et al.* The impact of baseline proteinuria in pregnant women with treated chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 2016;128:270.
- Motta IJ, Spencer BR, Cordeiro da Silva SG, *et al.* Evidence for transmission of Zika virus by platelet transfusion. *N Engl J Med* 2016; 375(11):1101.
- Mousa HA, Blum J, Abou El Senoun G, *et al.* Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD003249.
- Mukhopadhyay D, Jennings PE, Banerjee M, *et al.* Ultrasound-guided drainage of supraventricular hematoma in a hemodynamically stable patient. *Obstet Gynecol* 2015;126(6):1188.
- Murakami M, Kobayashi T, Kubo T, *et al.* Experience with recombinant activated factor VII for severe postpartum hemorrhage in Japan, investigated by Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(8):1161.

- Murdock AD, Berseus O, Hervig T, *et al.* Whole blood: the future of traumatic hemorrhagic choque resuscitation. *Choque* 2014;41(Suppl 1):62.
- Murphy M, Vassallo R. Preservation and clinical use of platelets. In Kaushansky K, Lichtman M, Beutler K, *et al.* (eds.). *Williams Hematology*. 8a. ed. New York: McGraw-Hill; 2010.
- Naeye RL. Abruptio placentae and placenta previa: frequency, perinatal mortality, and cigarette smoking. *Obstet Gynecol* 1980;55:701.
- Nageotte MP. Always be vigilant for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(2):87.
- Nakash A, Tuck S, Davies N. Uterine sepsis with uterine artery embolisation in the management of obstetric bleeding. *J Obstet Gynecol* 2012; 32(1):26.
- Nath CA, Ananth CV, DeMarco C, *et al.* Low birthweight in relation to placental abruption and maternal thrombophilia status. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:293.e1.
- Nath CA, Ananth CV, Smulian JC, *et al.* Histologic evidence of inflammation and risk of placental abruption. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:319.e1.
- Neilson JP. Interventions for suspected placenta praevia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD001998.
- Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG, *et al.* Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected durations of recovery. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(5):456.e1.
- Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG, *et al.* Hemostatic dysfunction with acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;124:40.
- Nelson EL, Parker AN, Dudley DJ, *et al.* Spontaneous vulvar hematoma during pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 2012;57(1-2):74.
- Nelson WL, O'Brien JM. The uterine sandwich for persistent uterine atony: combining the B-Lynch compression suture and an intrauterine Bakri balloon. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(5):e9.
- Ngai I, Bernstein P, Chazotte C, *et al.* Maternal serum alpha fetoprotein (MSAFP) and placental abruption. Abstract No. 122. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(1):S66.
- Nikolaou M, Kourea HP, Antonopoulos K, *et al.* Spontaneous uterine rupture in a primigravid woman in the early third trimester attributed to adenomyosis: a case report and review of literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39(3):727.
- Nizard J, Barrinque L, Frydman R, *et al.* Fertility and pregnancy outcomes following hypogastric artery ligation for severe post-partum haemorrhage. *Hum Reprod* 2003;18:844.
- Noh JJ, Park CH, Jo MH, *et al.* Rupture of an unscarred uterus in a woman with long-term steroid treatment for systemic lupus erythematosus. *Obstet Gynecol* 2013;122(2 Pt 2):472.
- Nørgaard LN, Pinborg A, Lidegaard Ø, *et al.* A Danish national cohort study on neonatal outcome in singleton pregnancies with placenta previa. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(5):546.
- O'Brien B, Smoleinec J. Cervical varicosities and placenta praevia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013;53(5):451.
- Ochoa M, Allaire AD, Stitely ML, *et al.* Pyometria after hemostatic square suture technique. *Obstet Gynecol* 2002;99:506.
- Ogah K, Munjuluri N. Complete uterine inversion after vaginal delivery. *J Obstet Gynaecol* 2011;31(3):265.
- Okby R, Atawaz AA, Wainstock T, *et al.* Placental abruption in twin pregnancies, risk factors and perinatal outcomes. Abstract No. 978. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S551.
- Oladapo OT, Adetoro OO, Ekele BA, *et al.* When getting there is not enough: a nationwide cross-sectional study of 998 maternal deaths and 1451 near-misses in public tertiary hospitals in a low-income country. *BJOG* 2016;123(6):928.
- Oleen MA, Mariano JP. Controlling refractory atonic postpartum hemorrhage with Hemabate sterile solution. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162: 205.
- Olive EC, Roberts CL, Nassar N, *et al.* Test characteristics of placental location screening by transabdominal ultrasound at 18-20 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28(7):944.
- Østerud B, Bjørklid E. Sources of tissue factor. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32(1):11.
- Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol* 2006;107:927.
- Pacheco LD, Hankins GV, Saad AF, *et al.* Tranexamic acid for the management of obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2017;130:765.
- Pacheco LD, Saade GR, Constantine MM, *et al.* An update on the use of massive transfusion protocols in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(3):340.
- Pacheco LD, Saade GR, Constantine MM, *et al.* The role of massive transfusion protocols in obstetrics. *Am J Perinatol* 2013;30(1):1.
- Pacheco LD, Saade GR, Gei AF, *et al.* Cutting-edge advances in the medical management of obstetrical hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(6):526.
- Pan J, Zhou L, Huang A, *et al.* Sonographic diagnosis of complete uterine inversion: an unusual case. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015;42(2):240.
- Pariente G, Shoham-Vardi I, Kessous R, *et al.* Placental abruption as a marker for long term cardiovascular mortality: a follow-up period of more than a decade. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1):S62.
- Parrott J, Holland M. Second trimester marginal previa: is follow-up necessary? Abstract No. 653. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(1):S322.
- Pates JA, Hatab MR, McIntire DD, *et al.* Determining uterine blood flow in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2010;28(4):507.
- Pather S, Strockjy S, Richards A, *et al.* Maternal outcome after conservative management of placenta percreta at caesarean section: a report of three cases and a review of the literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 20147; 54(1):84.
- Patterson JA, Roberts CL, Bowen JR, *et al.* Blood transfusions during pregnancy, birth, and the postnatal period. *Obstet Gynecol* 2014;123(1):126.
- Pearlman MD, Tintinalli JE, Lorenz RP, *et al.* A prospective controlled study of outcome after trauma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162: 1502.
- Pelosi MA III, Pelosi MA. Spontaneous uterine rupture at thirty-three weeks subsequent to previous superficial laparoscopic myomectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1547.
- Penotti M, Vercellini P, Bolis G, *et al.* Compressive suture of the lower uterine segment for the treatment of postpartum hemorrhage due to complete placenta previa: a preliminary study. *Gynecol Obstet Invest* 2012;73(4):314.
- Perel P, Roberts I, Ker K, *et al.* Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD000567.
- Perez-Delboy A, Wright JD. Surgical management of placenta accreta: to leave or remove the placenta? *BJOG* 2014;121:163.
- Perlman NC, Little SE, Thomas A, *et al.* Patient selection for later delivery timing with suspected previa-accreta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(8): 1021.
- Peters AL, Van Stein D, Vlaar AP, *et al.* Antibody-mediated transfusion-related acute lung injury: from discovery to prevention. *Br J Haematol* 2015;170(5):597.
- Petersen IR, Nyholm HC. Multiple pregnancies with single intrauterine demise. Description of twenty-eight pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:202.
- Pettit KE, Stephenson ML, Truong YN, *et al.* Maternal and neonatal outcomes among scheduled versus unscheduled deliveries in women with prenatally diagnosed, pathologically proven placenta accreta. *J Matern Fetal Neonatal Med* November 5, 2017 [Epub ahead of print].
- Pilloni E, Alemanno MG, Gaglioti P, *et al.* Accuracy of ultrasound in antenatal diagnosis of placental attachment disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(3):302.
- Po LK, Simons ME, Levinsky ES, *et al.* Concealed postpartum hemorrhage treated with transcatheter arterial embolization. *Obstet Gynecol* 2012;120(2 Pt 2):461.
- Porreco RP, Clark SL, Belfort MA, *et al.* The changing specter of uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(3):269.e1.
- Porter TF, Clark SL, Dildy GA, *et al.* Isolated disseminated intravascular coagulation and amniotic fluid embolism. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:486.
- Poujade O, Grossetti A, Mougél L, *et al.* Risk of synechiae following uterine compression sutures in the management of major postpartum haemorrhage. *BJOG* 2011;118(4):433.
- Poujade O, Zappa M, Letendre I, *et al.* Predictive factors for failure of pelvic arterial embolization for postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;117(2):119.
- Pri-Paz S, Devine PC, Miller RS, *et al.* Cesarean hysterectomy requiring emergent thoracotomy: a case report of a complication of placenta percreta requiring a multidisciplinary effort. *J Reprod Med* 2012;57(1-2):58.
- Prick BW, Vos AA, Hop WC, *et al.* The current state of active third stage management to prevent postpartum hemorrhage: a cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92(11):1277.
- Primo LF, Arbogast K, Digiacomo T, *et al.* Placenta accreta: can we forecast its arrival? *Obstet Gynecol* 2014;123(Suppl 1):1665.
- Pritchard JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 1965;26:393.
- Pritchard JA. Fetal death in utero. *Obstet Gynecol* 1959;14:573.
- Pritchard JA. Haematological problems associated with delivery, placental abruption, retained dead fetus, and amniotic fluid embolism. *Clin Haematol* 1973;2:563.
- Pritchard JA, Baldwin RM, Dickey JC, *et al.* Blood volume changes in pregnancy and the puerperium, 2. Red blood cell loss and changes in apparent blood volume during and following vaginal delivery, cesarean section, and cesarean section plus total hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1962;84:1271.
- Pritchard JA, Brekken AL. Clinical and laboratory studies on severe abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1967;97:681.
- Pritchard JA, Cunningham FG, Mason RA, *et al.* Coagulation changes in eclampsia: their frequency and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:855.
- Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA, *et al.* On reducing the frequency of severe abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1345.
- Pritchard JA, Mason R, Corley M, *et al.* Genesis of severe placental abruption. *Am J Obstet Gynecol* 1970;108:22.

- Pritchard JA, Whalley PJ. Abortion complicated by *Clostridium perfringens* infection. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111:484.
- Quant HS, Friedman AM, Wang E, *et al*. Transabdominal sonography as a screening test for second-trimester placenta previa. *Obstet Gynecol* 2014; 13(3):628.
- Rac MW, Dashe JS, Wells CE, *et al*. Ultrasound predictors of placental invasion: the Placenta Accreta Index. *Am J Obstet Gynecol* 2015a;212:343.
- Rac MW, McIntire DD, Wells CE, *et al*. Cervical length in patients at risk for placental accreta. *J Ultrasound Med* 2017;36(7):1431.
- Rac MW, Wells CE, Twicker DM, *et al*. Placenta accreta and vaginal bleeding according to gestational age at delivery. *Obstet Gynecol* 2015b;125(4):808.
- Rafi J, Muppala H. Retroperitoneal haematomas in obstetrics: literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281(3):435.
- Räisänen S, Kancherla V, Kramer MR, *et al*. Placenta previa and the risk of delivering a small-for-gestational-age newborn. *Obstet Gynecol* 2014;124(2 Pt 1):285.
- Ramskill N, Hameed A, Beebeejaun Y, *et al*. Spontaneous rupture of uterine leiomyoma during labor. *BMJ Case Rep* 2014;pii: bcr2014204364, 2014.
- Rana KA, Patel PS. Complete uterine inversion: an unusual yet crucial sonographic diagnosis. *J Ultrasound Med* 2009;28(12):1719.
- Rapaport SI, Rao LV. The tissue factor pathway: how it has become a "prima ballerina." *Thromb Haemost* 1995;74:7.
- Rasmussen S, Irgens LM. Occurrence of placental abruption in relatives. *BJOG* 2009;116:693.
- Ratray DD, O'Connell CM, Baskett TF, *et al*. Acute disseminated intravascular coagulation in obstetrics: a tertiary centre population review (1980 to 2009). *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34(4):341.
- Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, *et al*. Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging Workshop. *Obstet Gynecol* 2014;123(5):1070.
- Riihimäki O, Metsäranta M, Ritvanen A, *et al*. Increased prevalence of major congenital anomalies in births with placental abruption. *Obstet Gynecol* 2013;122(2 Pt 1):268.
- Roach MK, Thomassse MS. Acquired uterine arteriovenous malformation and retained placenta in situ. *Obstet Gynecol* 2015;126(3):642.
- Robalo R, Pedroso C, Agapito A, *et al*. Acute Sheehan's syndrome presenting as central diabetes insipidus. *BMJ Case Rep Online* 2012;Nov 6.
- Roberts CL, Algert CS, Warrendorf J, *et al*. Trends and recurrence of placenta previa: a population-based study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52(5):483.
- Robinson CJ, Villers MS, Johnson DD, *et al*. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes: a cost analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(6):632.
- Roeca C, Little SE, Carusi D, *et al*. Pathologically-diagnosed accreta and hemorrhagic morbidity in a subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol* 2017;129(2):321.
- Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, *et al*. Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI: a comparison of ART and nonART pregnancies in the same mother. *Hum Reprod* 2006;21(9):2353.
- Rosenberg T, Pariente G, Sergienko R, *et al*. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284(1):47.
- Rossi AC, Lee RH, Chmait RH, *et al*. Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2010;115(3):637.
- Rotas MA, Haberman S, Luvigur M, *et al*. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol* 2006;107:1373.
- Rouse DJ. Epidemiological investigation of a temporal increase in atonic postpartum haemorrhage: a population-based retrospective cohort study. *Obstet Gynecol* 2013;122(3):693.
- Rouse DJ, MacPherson C, Landon M, *et al*. Blood transfusion and cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006;108:891.
- Ruiter L, Ravelli AC, de Graaf IM, *et al*. Incidence and recurrence rate of placental abruption: a longitudinal linked national cohort study in the Netherlands. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4):573.e1.
- Sabourin JN, Lee T, Magee LA, *et al*. Indications for, timing of, and modes of delivery in a national cohort of women admitted with antepartum hemorrhage at 22+0 to 28+6 weeks' gestation. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34(11):1043.
- Salihu HM, Bekan B, Aliyu MH, *et al*. Perinatal mortality associated with abruptio placenta in singletons and multiples. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:198.
- Salihu HM, Li Q, Rouse DJ, *et al*. Placenta previa: neonatal death after live births in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1305.
- Salim R, Chulski A, Romano S, *et al*. Precesarean prophylactic balloon catheters for suspected placenta accreta: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015;126(5):1022.
- Sanderson DA, Milton PJD. The effectiveness of ultrasound screening at 18-20 weeks gestational age for predication of placenta previa. *J Obstet Gynaecol* 1991;11:320.
- Sangwan N, Nanda S, Singhal S, *et al*. Puerperal uterine inversion associated with unicornuate uterus. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280(4):625.
- Saraiya M, Green CA, Berg CJ, *et al*. Spontaneous abortion-related deaths among women in the United States-1981-1991. *Obstet Gynecol* 1999;94:172.
- Sathe NA, Likis FE, Young JL, *et al*. Procedures and uterine-sparing surgeries for managing postpartum hemorrhage: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2016;71(2):99.
- Schimmer BP, Parker KL. Contraception and pharmacotherapy of obstetrical and gynecological disorders. In Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (eds.). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
- Schlichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, *et al*. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 2010;362(7):600.
- Schmitz T, Tararbit K, Dupont C, *et al*. Prostaglandin E2 analogue sulprostone for treatment of atonic postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2011;118(Pt 2):257.
- Seet EL, Kay HH, Wu S, *et al*. Placenta accreta: depth of invasion and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(10):2042.
- Sentilhes L, Goffinet F, Kayem G, *et al*. Management of placenta accreta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92(10):1125.
- Sentilhes L, Gromez A, Clavier E, *et al*. Predictors of failed pelvic arterial embolization for severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2009;113:992.
- Sentilhes L, Merlot B, Madar H, *et al*. Postpartum hemorrhage: prevention and treatment. *Expert Rev Hematol* 2016;9(11):1043.
- Şentürk S, Kagitci M, Balik G, *et al*. The effect of the combined use of methylergonovine and oxytocin during caesarean section in the prevention of postpartum haemorrhage. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016;118:338.
- Shamshirsaz AA, Fox KA, Salmanian B, *et al*. Maternal morbidity in patients with morbidly adherent placenta treated with and without a standardized multidisciplinary approach. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:218.e1.
- Shaz BH, Dente CJ, Harris RS, *et al*. Transfusion management of trauma patients. *Anesth Analg* 2009;108:1760.
- Shields LE, Smalarz K, Reffigee L, *et al*. Comprehensive maternal hemorrhage protocols improve patient safety and reduce utilization of blood products. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:368.e1.
- Sholl JS. Abruptio placentae: clinical management in nonacute cases. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:40.
- Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, *et al*. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998;339:667.
- Silver RM. Abnormal placentation: placenta previa, vasa previa, and placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2015a;126(3):654.
- Silver RM, Fox KA, Barton JR, *et al*. Center of excellence for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol*, May 2015b.
- Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, *et al*. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 2006;107:1226.
- Smulian JC, DeFulvio JD, Diven L, *et al*. Sonographic findings in acute uterine inversion. *J Clin Ultrasound* 2013;41(7):453.
- Smulian JC, Pascual AL, Hesham H, *et al*. Invasive placental disease: the impact of a multidisciplinary team approach to management. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(12):1423.
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Belfort MA. Placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(5):430.
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Gyamfi-Bannerman C. Management of bleeding in the late preterm period. Consult Series No. 44. *Am J Obstet Gynecol* October 25, 2017 [Epub ahead of print].
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Pacheco LK, Saade G, *et al*. Amniotic fluid embolism; diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(2):B16.
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Sinkey RG, Odibo AO, *et al*. Diagnosis and management of vasa previa. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(5): 615.
- Society of Thoracic Surgeons. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011;91(3): 944.
- Solomon C, Collis RE, Collins PW, *et al*. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth* 2012;109(6): 851.
- Sosa CG, Althabe F, Belizán JM, *et al*. Risk factors for postpartum hemorrhage in vaginal deliveries in a Latin-American population. *Obstet Gynecol* 2009;113(6):1313.
- Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, *et al*. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 2011;118(2 Pt 1):323.

- Stafford IA, Dashe JS, Shivvers SA, *et al.* Ultrasonographic cervical length and risk of hemorrhage in pregnancies with placenta previa. *Obstet Gynecol* 2010;116(3):595.
- Stafford PA, Biddinger PW, Zumwalt RE, *et al.* Lethal intrauterine fetal trauma. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:485.
- Stephenson ML, Pettit KE, Henry DE, *et al.* Complicated accreta: comparison of maternal and neonatal outcomes. Abstract No. 623. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:S332.
- Stettler RW, Lutich A, Pritchard JA, *et al.* Traumatic placental abruption: a separation from traditional thought. Presentado en el American College of Obstetricians and Gynecologists Annual Clinical Meeting, April 27, 1992.
- Stolte L, van Kessel H, Seelen J, *et al.* Failure to produce the syndrome of amniotic fluid embolism by infusion of amniotic fluid and meconium into monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1967;98:694.
- Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, *et al.* Detection of HIV-I and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *N Engl J Med* 2004;351:760.
- Stubbs JR, Zielinski MD, Jenkins D, *et al.* The state of the science of whole blood: lessons learned at Mayo Clinic. *Transfusion* 2016;56(Suppl 2):S173.
- Sun JN, Zhang BL, Yu HY, *et al.* Spontaneous uterine rupture due to placenta percreta during pregnancy. *Am J Emerg Med* 2016;34(9):1918.e1.
- Swank ML, Garite TJ, Maurel K, *et al.* Vasa previa: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(2):223.e1.
- Takeda A, Koike W, Imoto S, *et al.* Three-dimensional computerized tomographic angiography for diagnosis and management of intractable postpartum hemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;176:104.
- Tam Tam KB, Dozier J, Martin JN Jr, *et al.* Approaches to reduce urinary tract injury during management of placenta accreta, increta, and percreta: a systematic review. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2012;25(4):329.
- Tantbirojn P, Crum CP, Parast MM, *et al.* Pathophysiology of placenta accreta: the role of decidua and extravillous trophoblast. *Placenta* 2008;29(7):639.
- Tarney CM, Whitecar P, Sewell M, *et al.* Rupture of an unscarred uterus in a quadruplet pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;121(2 Pt 2 Suppl 1):483.
- Thomas S, Meadows J, McQueen KA, *et al.* Access to cesarean section will reduce maternal mortality in low-income countries: a mathematic model. *World J Surg* 2016;40(7):1537.
- Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, *et al.* Prepregnancy risk factors for placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:40.
- Timmermans S, van Hof AC, Duvekot JJ, *et al.* Conservative management of abnormally invasive placentation. *Obstet Gynecol* 2007;Surv 62:529.
- Timor-Tritsch IE, Khatib N, Monteagudo A, *et al.* Cesarean scar pregnancies: experience of 60 cases. *J Ultrasound Med* 2015;34(4):601.
- Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, *et al.* Cesarean scar pregnancy is a precursor of morbidly adherent placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44(3):346.
- Tita AT, Szychowski JM, Rouse DJ, *et al.* Higher-dose oxytocin and hemorrhage after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2012;119(2 Pt 1):293.
- Tola EN. First trimester spontaneous uterine rupture in a young woman with uterine anomaly. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014;967386, 2014.
- Toledo P, McCarthy RJ, Hewlett BJ, *et al.* The accuracy of blood loss estimation after simulated vaginal delivery. *Anesth Analg* 2007;105:1736.
- Towers CV, Pircon RA, Heppard M, *et al.* Is tocolysis safe in the management of third-trimester bleeding? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1572.
- Treloar EJ, Anderson RS, Andrews HG, *et al.* Uterine necrosis following B-Lynch suture for primary postpartum haemorrhage. *BJOG* 2006;113:486.
- Trudell A, Stout M, Cahill A, *et al.* Second trimester cervical length and persistence of placental previa in the third trimester. Abstract No. 91. Presentado en el 33rd Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, February 11–16, 2013.
- Twickler DM, Lucas MJ, Balis AB, *et al.* Color flow mapping for myometrial invasion in women with a prior cesarean delivery. *J Matern Fetal Med* 2000;9:330.
- Ugwu IA, Oluwasola TA, Enabor OO, *et al.* Randomized controlled trial comparing 200µg and 400µg sublingual misoprostol for prevention of primary postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;133(2):173.
- Usta IM, Hobeika EM, Abu Musa AA, *et al.* Placenta previa-accreta: risk factors and complications. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1045.
- Uszyński M, Zekanowska E, Uszyński W, *et al.* Tissue factor (TF) and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in amniotic fluid and blood plasma: implications for the mechanism of amniotic fluid embolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95:163.
- Villar J, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, *et al.* Systematic review of randomized controlled trials of misoprostol to prevent postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2002;100:1301.
- Vintejoux E, Ulrich D, Mousty E, *et al.* Success factors for Bakri balloon usage secondary to uterine atony: a retrospective, multicenter study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015;55(6):572.
- Walker MG, Allent L, Windrim RC, *et al.* Multidisciplinary management of invasive placenta previa. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(5):417.
- Wang L, Matsunaga S, Mikami Y, *et al.* Pre-delivery fibrinogen predicts adverse maternal or neonatal outcomes in patients with placental abruption. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42(7):796.
- Warshak CR, Eskander R, Hull AD, *et al.* Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2006;108(3 Pt 1):573.
- Warshak CR, Ramos GA, Eskander R, *et al.* Effect of predelivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2010;115(1):65.
- Wehrum MJ, Buhimschi IA, Salafia C, *et al.* Accreta complicating complete placenta previa is characterized by reduced systemic levels of vascular endothelial growth factor and by epithelial-to-mesenchymal transition of the invasive trophoblast. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(5):411.e1.
- Wei Q, Zhang W, Chen M, *et al.* Peripartum hysterectomy in 38 hospitals in China: a population-based study. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(3):549.
- Weiner E, Mirembert H, Grinstein E, *et al.* The effect of placenta previa on fetal growth and pregnancy outcome in correlation with placental pathology. *J Perinatol* 2016;36(12):1073.
- Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, *et al.* Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:745.
- Weijen Y. Study of the diagnosis and management of amniotic fluid embolism: 38 cases of analysis. *Obstet Gynecol* 2000;95:385.
- Wing DA, Paul RH, Millar LK, *et al.* Management of the symptomatic placenta previa: a randomized, controlled trial of inpatient versus outpatient expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:305.
- Witteveen T, van Stralen G, Zwart J, *et al.* Puerperal uterine inversion in the Netherlands: a nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92(3):334.
- Wong HS, Cheung YK, Zuccollo J, *et al.* Evaluation of sonographic diagnostic criteria for placenta accreta. *J Clin Ultrasound* 2008;36(9):551.
- Wong TY. Emergency peripartum hysterectomy: a 10-year review in a tertiary obstetric hospital. *N Z Med J* 2011;124(1345):34.
- World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections. Geneva, WHO, 2015.
- Worley KC, Hnat MD, Cunningham FG, *et al.* Advanced extrauterine pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:297.e1.
- Wortman A, Schaefer S, Wilson K, *et al.* Maternal morbidity associated with placenta previa with and without placental invasion. Abstract No. 601. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(1):S299.
- Wright JD, Silver RM, Bonanno C, *et al.* Practice patterns and knowledge of obstetricians and gynecologists regarding placenta accreta. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(16):1602.
- Yao R, Goetzinger KR, Crimmins SD, *et al.* Association of maternal obesity with maternal and neonatal outcomes in cases of uterine rupture. *Obstet Gynecol* 2017;129:683.
- Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
- Yoong W, Ridout A, Memtsa M, *et al.* Application of uterine compression suture in association with intrauterine balloon tamponade ("uterine sandwich") for postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(1):147.
- You WB, Zahn CM. Postpartum hemorrhage: abnormally adherent placenta, uterine inversion, and puerperal hematomas. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:184.
- Zahn C, Timofeev J. Uterine inversion. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
- Zeeman GG, Cunningham FG, Pritchard JA, *et al.* The magnitude of hemoconcentration with eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2009;28(2):127.
- Zelop CM. Postpartum hemorrhage. Becoming more evidence-based. *Obstet Gynecol* 2011;117(1):3.
- Zetterstrom K, Lindeberg SN, Haglund B, *et al.* Maternal complications in women with chronic hypertension: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:419.
- Zhang E, Liu L, Owen R, *et al.* Pelvic artery embolization in the management of obstetrical hemorrhage: predictive factors for clinical outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015;38(6):1477.
- Zwart JJ, Richters JM, Öry F, *et al.* Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: a nationwide population-based study of 371 000 pregnancies. *BJOG* 2008;115:842.

CAPÍTULO 42

Parto pretérmino

DEFINICIÓN DE PARTO PRETÉRMINO	803
TENDENCIAS DE TASAS DE PARTO PRETÉRMINO	804
MORBILIDAD DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO	805
CAUSAS DEL PARTO PRETÉRMINO	809
FACTORES QUE CONTRIBUYEN	812
DIAGNÓSTICO	814
PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO	815
MANEJO DE LA RUPTURA PREMATURA DE LAS MEMBRANAS PRETÉRMINO	819
MANEJO DEL TRABAJO DE PARTO PRETÉRMINO CON LAS MEMBRANAS INTACTAS	822

Generalmente se admite que existe en la médula un centro para las contracciones uterinas, que puede ser estimulado por un exceso de dióxido de carbono en la sangre, por la anemia y la presencia de varias sustancias tóxicas; parece muy probable que la frecuencia de parto prematuro en casos de insuficiencia renal y eclampsia se deba a la acción de venenos metabólicos sobre dicho centro.

—J. Whitridge Williams (1903)

En la primera edición de este libro de texto, muy poco se mencionó en relación con el parto pretérmino, en realidad, el parto pretérmino no se incorporó como un tópico independiente hasta la 13a. edición en 1966. Aquel contenido totalizó sólo tres oraciones que citaban el uso de la isoxuprina como un agente tocolítico. En contraste, las investigaciones actuales ahora producen más de 3 000 artículos publicados cada año. Los datos derivados del estu-

dio de modelos animales, investigaciones de aplicaciones de la ciencia, pruebas clínicas e investigaciones genéticas. A pesar de los esfuerzos, elucidar la biología del parto humano y los subsiguientes esfuerzos para prevenir el parto pretérmino permanecen elusivos (Martin, 2017).

DEFINICIÓN DE PARTO PRETÉRMINO

Los neonatos que nacen muy pequeños se definen como *bajo peso al nacer*. El *parto pretérmino* o *prematuro* describe a los neonatos que nacen demasiado temprano. Con respecto a la edad gestacional, un recién nacido puede ser pretérmino, a término o posttérmino. Con respecto al tamaño, un recién nacido puede haber crecido normalmente y ser *apropiado para la edad de gestación*, puede ser más pequeño de lo normal, por tanto *pequeño para la edad gestacional*, o demasiado grande y por consiguiente, *grande para la edad gestacional*. Ser pequeño para la edad gestacional categoriza a los recién nacidos cuyo peso al nacer es <10o. percentil para la edad gestacional. Otros términos frecuentemente usados incluyen *restricción del crecimiento del feto* o *restricción del crecimiento intrauterino*. El término grande para la edad gestacional describe a los recién nacidos cuyo peso al nacer es >90o. percentil para la edad gestacional. El término *apropiado para la edad de gestación* designa a los recién nacidos cuyo peso es entre el 10o. y el 90o. percentil.

De esta forma, los neonatos nacidos antes del término pueden ser pequeños o grandes para la edad gestacional, pero aún pretérmino por definición. De *bajo peso al nacer* se refiere a los neonatos que pesan 1 500 a 2 500 g; de *muy bajo peso* son aquellos entre 1 000 y 1 500 g y *extremadamente bajo peso* se refiere a los que están entre 500 y 1 000 g.

Antes de la 15a. edición de este libro de texto, un *recién nacido pretérmino* o *prematuro* se definía por un peso al nacer de <2 500 g. Con esa edición, los neonatos pretérmino eran considerados aquellos nacidos antes de las 37 semanas completas, es decir, <36^{6/7} semanas (Pritchard, 1976). Esta definición, que ha estado en uso por más de 40 años, se promulgó en 1976 por la Organización Mundial de la Salud (WHO, World Health Organization) y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics). Esta definición se

CUADRO 42-1 Tasas de mortalidad infantil en Estados Unidos en 2013

	Nacidos vivos núm. (%)	Muertes de niño (por 1 000 nacimientos)
Total de niños	3 932 181 (100)	23 446 (6)
Edad gestacional:		
<34 semanas	133 503 (3)	13 284 (100)
34-36 semanas	313 858 (8)	2 268 (7)
<37 semanas	447 361 (11)	15 552 (35)
37-38 semanas	974 162 (25)	2 933 (3)
39-41 semanas	2 291 468 (58)	4 218 (2)
≥42 semanas	215 510 (5)	515 (2)

Datos de Matthews, 2015.

derivó de un análisis estadístico de la distribución de la edad gestacional al nacer (Steer, 2005). Se hace énfasis que la denotación carece de una base funcional específica y debe ser claramente distinguida del concepto de prematuridad. La prematuridad representa un desarrollo incompleto de varios sistemas de órganos al nacer. Por ejemplo, los pulmones están particularmente afectados, lo que lleva al síndrome de dificultad respiratoria (RDS, *respiratory distress syndrome*) (capítulo 34, p. 636).

En 2013 en Estados Unidos, 23 446 infantes murieron en su primer año de vida y un tercio de los niños murió por causas relacionadas con el pretérmino (Matthews, 2015). La edad gestacional al momento del parto y el riesgo de morbilidad y mortalidad neonatal están inversamente relacionadas (Frey, 2016). Concretamente, los neonatos nacidos en el periodo temprano de pretérmino componen la proporción más pequeña de nacimientos, pero estos niños experimentan tasas desproporcionadamente más altas de complicaciones relacionadas con la prematuridad (cuadro 42-1).

Comenzando en el 2005, en reconocimiento de que los neonatos nacidos entre las 34^{0/7} y las 36^{6/7} semanas experimentan una morbilidad y mortalidad característica de recién nacidos prematuros, se subdividieron los nacimientos pretérmino. Los nacidos antes de las 33^{6/7} semanas se denominan *pretérmino temprano* y los que ocurren entre las 34 y 36 semanas completas son *pretérmino tardío*. En realidad, comparados con nacimientos a las 39^{0/7} semanas hasta las 40^{6/7} semanas, estos infantes pretérmino tardíos experimentan morbilidades que están también asociadas con la prematuridad (Spong, 2013). Recientemente, este concepto se ha expandido a los nacimientos en las 37^{0/7} hasta las 38^{6/7} semanas, que ahora se definen como *término temprano* y las de 39^{0/7} hasta las 40^{6/7} semanas, que se definen como *a término*.

Esta terminología revisada ha llevado a algunos a redefinir una gestación corta como la de <39^{0/7} semanas. Al hacer esto, más de un tercio de nacidos vivos en Estados Unidos en 2015 serían definidos como que tienen un periodo de gestación corto (Martin, 2017). Una implicación es que sólo el 65% de nacimientos en Estados Unidos ocurrió durante las 39 a 41 semanas óptimas de gestación. Esto enfatiza la comprensión de que la maduración pulmonar fetal en los humanos es un proceso continuo que se completa mas tardíamente en el embarazo de lo que anteriormente se tomaba en consideración. Como resultado, son apreciables las secuelas neonatales adversas de inmadurez neonatal por el parto optativo antes de las 39 semanas completas (Reddy, 2009; Tita, 2009).

Este conocimiento resultó en el desarrollo y aplicación de la “regla de las 39 semanas” para impedir los partos antes de las 39 semanas que no han sido indicados por el médico (Spong, 2011). Una consecuencia no planificada de esta estrategia de salud en

Estados Unidos ha sido un aumento en la tasa de partos en los que el niño ha nacido muerto. Una preocupación es que la regla puede ser mal aplicada a las gestaciones con indicaciones médicas reales para un parto temprano (Hill, 2017; Nicholson, 2016). Spong (2016) ha enfatizado la necesidad de realizar las intervenciones obstétricas necesarias cuando sean indicadas.

TENDENCIAS DE LA TASA DE PARTO PRETÉRMINO

Metodología

En Estados Unidos, la tasa de partos pretérmino se elevó ligeramente de 9.57% en 2014 a 9.63% en 2015 (Martin, 2017), la cual marca el primer incremento en este porcentaje desde 2007. Aunque al respecto, algunos alegan que la disminución de la tasa de partos pretérmino de 2007 al 2014 reflejaba un sesgo sistemático asociado con los cambios en las fechas obstétricas (Frey, 2016).

Específicamente, comenzando con los datos del año 2014, los Reportes Estadísticos Vitales Nacionales del Centro Nacional para las Estadísticas de Salud cambiaron a un nuevo estándar para estimar la edad gestacional de los recién nacidos para completar el certificado de nacimiento (Martin, 2015). La nueva medida —el estimado obstétrico de edad gestacional al parto— reemplazó los cálculos basados en la fecha de la última menstruación normal (capítulo 44, p. 846). Como se muestra en la figura 42-1, estas medidas difieren y no proveen comparaciones numéricas absolutas equivalentes de las tasas de nacimientos pretérmino. Por ejemplo, la tasa de nacimientos pretérmino obstétricos basada en estimados de 2015 fue 9.6%, comparada con la tasa basada en el último periodo menstrual de 11.3% (Martin, 2017). Por tanto, los datos actuales nacionales ahora no son directamente comparables a las tasas anteriormente informadas de partos pretérmino debido a diferencias en las metodologías de cálculos de la edad gestacional. Los datos nacionales ahora se informan comenzando por el año 2007, que coincide con el año en que esta información estuvo disponible.

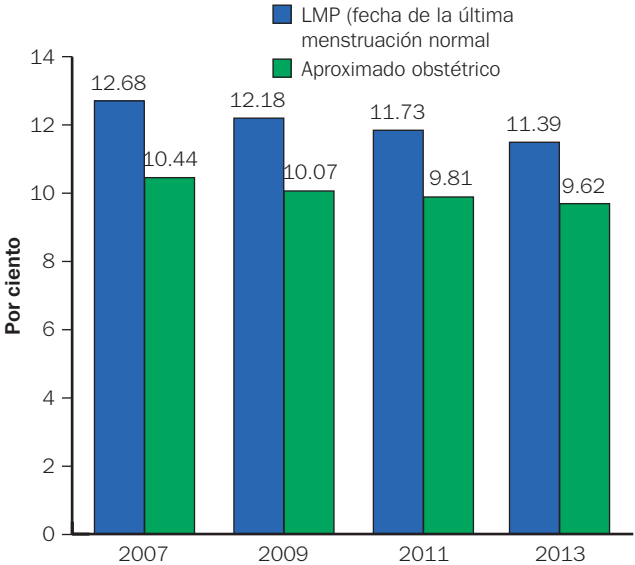


FIGURA 42-1 Porcentaje de nacimientos pretérmino en Estados Unidos de acuerdo con el método de valoración de la edad gestacional. (Adaptada con permiso de Martin JA, Osterman MJ, Kirmeyer SE, et al. Measuring gestational age in vital statistics data: transitioning to the obstetric estimate. *Natl Vital Stat Rep* 2015 Jun 1;64(5):1-20.)

Factores de tendencias

Ferré y colegas (2016) utilizando datos del Sistema de Estadísticas Vitales Nacionales mostraron que la reducción general de los nacimientos pretérmino antes de 2014 fue en parte debido a los cambios en la distribución de la edad materna. Específicamente, las tasas de partos de adolescentes declinaron. Esto se tradujo en una caída de las tasas de partos pretérmino en la misma época y pudo explicar las tasas más bajas de mortalidad infantil (Callaghan, 2017).

Un aspecto inquietante de las tendencias de la tasa de parto pretérmino en Estados Unidos es las disparidades raciales y étnicas persistentes. La tasa de partos pretérmino entre las mujeres negras, es marcadamente elevada sobre las de las mujeres blancas e hispanicas en cada año documentado (Martin, 2017). Además, las tasas de nacimientos antes de las 32 semanas completas en las mujeres negras son más altas que las de las mujeres blancas e hispanicas combinadas. Algunos investigadores atribuyen esta disparidad a circunstancias socioeconómicas (Collins, 2007; Leveno, 2009). Internacionalmente, las tasas de nacimientos pretérmino en Estados Unidos son también más altas comparadas con las de otros países industrializados (Ananth, 2009; Delnord, 2017; Martin, 2017).

MORBILIDAD DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO

Los recién nacidos antes de las 37 semanas sufren varias morbilidades, mayormente debido a inmadurez del sistema de órganos (**cuadro 42-2**). Después de esto, se han dado pasos sorprendentes en la supervivencia neonatal para los nacidos pretérmino. Esto es especialmente cierto para neonatos nacidos después de las 28 semanas. En un estudio de más de 18 000 recién nacidos que pesaban entre 400 y 1 500 g, o de edad entre 22 y 32 semanas de gestación, las tasas de supervivencia fueron analizadas en función del peso al nacer y la edad gestacional (Fanaroff, 2007). Después de lograr un peso al nacer $\geq 1\,000$ g para una edad gestacional de 28 semanas para las hembras y 30 semanas para los varones, las tasas de supervivencia alcanzan 95%.

Umbral de viabilidad

Los partos anteriormente considerados “abortos” porque el feto pesaba <500 g, ahora son clasificados como nacimientos vivos. En Estados Unidos en 2014, 5 863 nacidos vivos <500 g fueron registrados (Martin, 2017). Para aquellos recién nacidos cuyo parto fue antes de las 33 semanas de gestación, el cuidado perinatal y neonatal ha avanzado enormemente. Como resultado, el *umbral de viabilidad*, que es el límite inferior de la maduración fetal compatible con la supervivencia extrauterina, ha sido revalorado. En la actualidad, el umbral de viabilidad se encuentra entre las 20 y 26 semanas de gestación.

Los neonatos nacidos en este *periodo periviable* han sido descritos como frágiles y vulnerables por su inmadurez del sistema de órganos. Muchos de estos se describen en el capítulo 34 (p. 639) e incluyen el daño cerebral debido al daño isquémico-hipóxico y a la sepsis. En este entorno, la hipoxia y la sepsis comienzan una cascada de eventos que llevan a la hemorragia cerebral, daño en la materia blanca que causa la leucomalacia periventricular y a un pobre crecimiento posterior del cerebro, que produce discapacidad del neurodesarrollo. Las morbilidades asociadas incluyen discapacidad intelectual, parálisis cerebral, ceguera, convulsiones, y cuadriplejía espástica, que puede dar lugar a la necesidad de cuidados médicos de por vida (Annas, 2004). Debido a que el desarrollo activo del cerebro normalmente ocurre durante el segundo y tercer trimestre, los nacidos <25 semanas se cree que son especialmente vulnerables al daño cerebral.

Para esclarecer y organizar el cuidado obstétrico de estos fetos, la Sociedad para la Medicina Materno-Fetal (Society for Maternal-Fetal Medicine), el Instituto Nacional para la Salud del Niño y el Desarrollo Humano (INSNDH, National Institute for Child Health and Human Development), Eunice Kennedy Shriver, la Academia Americana de Pediatría (American Academy of Pediatrics) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (American College of Obstetricians and Gynecologists) convocaron a un taller conjunto en 2013 (Raju, 2014). La declaración resumen ejecutiva de esta reunión sirvió como base para un documento de Consenso del Cuidado Obstétrico del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017e).

CUADRO 42-2 Principales problemas a corto y largo plazo para infantes con muy bajo peso al nacer

Órgano o sistema	Problemas a corto plazo	Problemas a largo plazo
Pulmones	Síndrome de dificultades respiratorias, fuga de aire, displasia broncopulmonar, apnea de prematuridad	Displasia broncopulmonar, enfermedad reactiva de las vías respiratorias, asma
Gastrointestinal o nutricional	Hiperbilirrubinemia, intolerancia a la alimentación, enterocolitis necrotizante, falla del crecimiento	Restricción del crecimiento fetal, síndrome del intestino corto o de mala absorción intestinal y colestasis
Inmunológico	Infección intrahospitalaria, deficiencia inmunológica, infección perinatal	Infección viral, sincitial, respiratoria, broncolitis
Sistema nervioso central	Hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, hidrocefalo	Parálisis cerebral, hidrocefalo, atrofia cerebral, retraso del neurodesarrollo, pérdida de la audición
Oftalmológico	Retinopatía de prematuridad	Ceguera, desprendimiento de la retina, miopía, estrabismo
Cardiovascular	Hipotensión, ductus arterioso persistente, hipertensión pulmonar	Hipertensión pulmonar, hipertensión en la adultez
Renal	Desbalance de agua y electrolitos, alteraciones de base ácida	Hipertensión en la adultez
Hematológico	Anemia iatrogénica, necesidad de frecuentes transfusiones, anemia de prematuridad	
Endocrinológico	Hipoglucemia, bajos niveles transitorios de tiroxina, deficiencia de cortisol	Dificultades para regular la glucosa, incremento de resistencia a la insulina

Datos de Eichenwald, 2008.

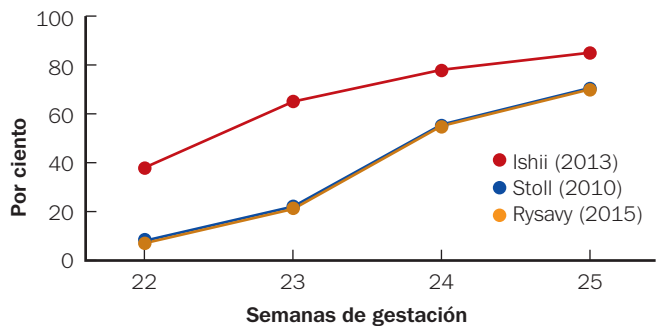


FIGURA 42-2 Tasas de supervivencia neonatal de acuerdo con la condición al nacer y la edad gestacional. La curva de datos Ishii (2013) refleja las tasas de supervivencia de nacidos vivos; la curva Stoll (2010) refleja las tasas de supervivencia de nacidos vivos; la curva Rysavy (2015) refleja las tasas de supervivencia en general.

Supervivencia neonatal perivable

El resumen del Consenso de Cuidado Obstétrico ofrece una revisión de resultados para aquellos nacidos en el periodo perivable. El parto antes de las 23 semanas comúnmente termina en la muerte y las tasas de supervivencia se aproximan solamente a 5% (figura 42-2). Entre los que viven, la morbilidad es casi universal. Notablemente, los autores resaltan la amplia variación en las prácticas en relación con la reanimación activa y sugieren que estas variaciones pueden explicar los resultados perinatales que difieren entre las diferentes instituciones. Una advertencia importante, sin embargo, es la determinación de la parcialidad. Por ejemplo, la tasa de supervivencia media es 45% si el denominador es todos los nacidos vivos, comparado con 72% si el denominador es sólo los recién nacidos admitidos a cuidados intensivos neonatales (Guillen, 2011). Otra fuente de parcialidad es el uso de conjuntos de datos multicentro con considerables diferencias en las intervenciones neonatales tempranas y obstétricas, particularmente en las 22 y 23 semanas de gestación (Stoll, 2010).

Para evaluar resultados contemporáneos de neonatos nacidos a las 22 a 24 semanas, la Red de Investigaciones Neonatales de NICHD informó resultados tanto de supervivencia como del neurodesarrollo valorados durante las épocas de años de nacimiento consecutivos 2000 a 2003, 2004 a 2007 y 2008 a 2011 en niños de edades de 18 a 22 meses (Younge 2017). El porcentaje de infantes que sobrevivieron sin discapacidades del neurodesarrollo también creció significativamente de 16 a 20% durante el mismo periodo (figura 42-3). Aunque las tasas de supervivencia sin dificultades del neurodesarrollo creció con el tiempo entre infantes nacidos a las 23 y 24 sema-

CUADRO 42-3 Resultados a los 2½ años de edad corregida por edad gestacional en Suecia, 2004-2007

Resultado	Edad gestacional (semana)					
	22	23	24	25	26	Total
Infantes nacidos vivos (núm.)	51	101	144	205	206	707
Sobrevivieron hasta 1 año (%)	10	53	67	82	85	70
Por ciento discapacitado ^a						
Sin discapacidad	0	30	34	44	49	42
Ligera	40	19	33	29	34	31
Moderada	20	30	21	17	10	16
Grave	40	21	13	10	7	11

^a Porcentaje con discapacidad a los 2½ años de edad corregida. La tasa general de discapacidades incluye rendimiento en las valoraciones Bayley III, retraso en el desarrollo mental, parálisis cerebral y discapacidades auditivas y visuales. Datos de Serenius F, Källén K, Blennow M, et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden, JAMA 2013 May 1;309(17):1810-1820.

nas, sólo 1% de niños nacidos a las 22 semanas sobrevivió sin discapacidad del neurodesarrollo (Younge, 2017).

Resultados algo similares fueron publicados en Suecia (Serenius, 2013). Este informe detalla un estudio prospectivo basado en la población de todos los neonatos nacidos antes de las 27 semanas. En el cuadro 42-3 se muestra las tasas de supervivencia y discapacidades de 707 niños suecos nacidos vivos con 22 a 26 semanas de gestación entre 2004 y 2007 en Suecia. Comparadas a las estadísticas de Estados Unidos, las tasas de supervivencia sin deterioro del neurodesarrollo en una cohorte de Suecia fueron mayores para niños nacidos a las 24 semanas en el periodo 2004 a 2007.

Manejo clínico

El documento del Consenso de Cuidado Obstétrico también trata las opciones de manejo basado en las características clínicas de un embarazo dado. Los factores no modificables son el género del feto, el peso y la pluralidad. Los factores potencialmente modificables antes y dentro del parto incluyen la ubicación del parto, la intención de intervenir por cesárea o por trabajo de parto inducido y la admi-

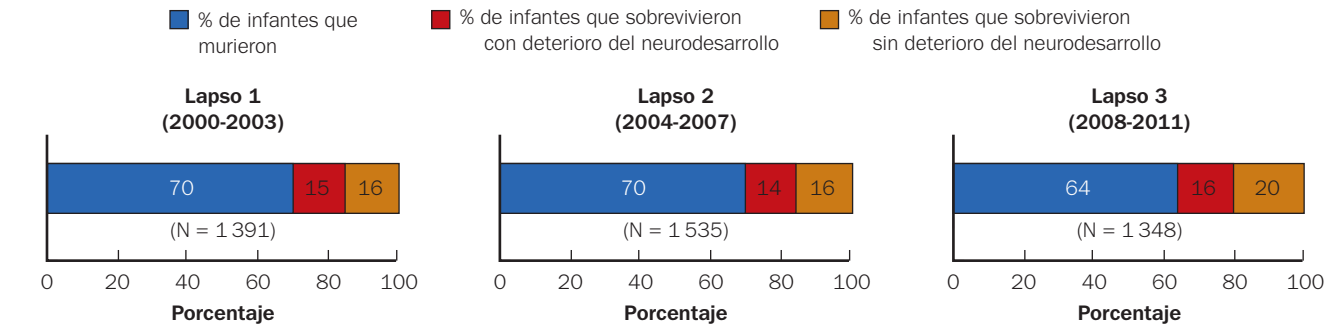


FIGURA 42-3 Mortalidad y repercusión en el neurodesarrollo entre los 18 y los 22 meses de edad corregida al momento del nacimiento en neonatos nacidos entre las 22 y las 24 semanas. (Tomada de Younge N, Goldstein RF, Bann CM, et al. Survival and neurodevelopmental outcomes among perivable infants. N Engl J Med 2017 Feb 16;376(7):617-628.)

CUADRO 42-4 Pautas generales para las intervenciones obstétricas para el parto periviable inminente y amenazado

	<22 semanas	22 semanas	23 semanas	24 semanas+
Valoración neonatal para la reanimación	No se recomienda	Considerar	Considerar	Recomendado
Terapia con corticoesteroides	No se recomienda	No se recomienda	Considerar	Recomendado
Neuroprotección con sulfato de magnesio	No se recomienda	No se recomienda	Considerar	Recomendado
Tocólisis	No se recomienda	No se recomienda	Considerar	Recomendado
Terapia antimicrobiana para PPRM	Considerar	Considerar	Considerar	Recomendado
EFM continuado	No se recomienda	No se recomienda	Considerar	Recomendado
Profilaxis GBS	No se recomienda	No se recomienda	Considerar	Recomendado
Cesárea por indicación fetal	No se recomienda	No se recomienda	Considerar	Recomendado
Reanimación agresiva	Sólo cuidado de confort	No se recomienda a menos que se considere potencialmente viable	Considerar	Recomendado

EFM (*electronic fetal monitoring*): monitoreo fetal electrónico; GBS (*group B streptococcus*): estreptococo grupo B; PPRM (*preterm premature rupture of membranes*): ruptura prematura de membranas pretérmino. Datos del American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017e; Raju, 2014.

nistración de corticoesteroides y sulfato de magnesio prenatal. El manejo posnatal trata la iniciación o retiro de cuidados intensivos al nacer. Las áreas de guías generales fueron entonces revisadas para cada semana de gestación (**cuadro 42-4**).

El modo del parto representa otro dilema, porque la cesárea en el límite de la viabilidad es controvertida. Por ejemplo, si se percibe que el feto-neonato está demasiado inmaduro para un socorro agresivo, entonces la cesárea por indicaciones comunes, como la presentación de nalgas o patrones de estado fetal no tranquilizador podría ser evitada. Por otra parte, estudios de observación no han podido documentar un beneficio de la cesárea por la única indicación de periviabilidad (Alfirevic, 2013).

En un estudio de 2 906 sujetos individuales entre 24^{0/7} y 31^{6/7} semanas elegibles para el intento de parto vaginal, 84% de los fetos que se presentaron cefálicos nacieron por esta vía (Reddy, 2012). Las tasas de mortalidad neonatal no diferían comparadas con las asociadas con la cesárea planificada. Para los que se presentan *de nalgas*, sin embargo, el riesgo relativo de mortalidad fue tres veces más alto con la tentativa de parto vaginal. En otro estudio, Werner y colegas (2013) analizaron 20 231 recién nacidos que nacieron entre las 24 a 34 semanas; la cesárea no protegió contra resultados adversos como muerte neonatal, hemorragia intraventricular, convulsiones, dificultades respiratorias y hemorragia subdural. De estos hallazgos, el Consenso de Cuidado Obstétrico propone que la cesárea *sea considerada* para las indicaciones fetales entre las 23^{0/7} a 24^{6/7} semanas. Sin embargo, antes de las 22 semanas, esta vía se reserva sólo para indicaciones maternas.

Es difícil resumir las prácticas actuales de cuidado obstétrico en el manejo del embarazo periviable dada su rápida evolución. Por ejemplo, desde enero de 2016, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos ha redactado tres repeticiones de su Boletín de Prácticas “Manejo del Trabajo de Parto Pretérmino” y tres versiones del documento “Consenso de Cuidados Obstétricos” han sido publicados desde noviembre de 2015. En este entorno incierto, el cuidado individualizado y centrado en el paciente con un equipo multidisciplinario permanece como los cimientos para los clínicos.

Si bien no tenemos las respuestas, describimos nuestras estrategias desde el Hospital Parkland como un acercamiento a dicho manejo. Nuestras políticas fueron desarrolladas en conjunto con la División de Medicina Neonatal. Se debe tener en cuenta que la decisión de no realizar un parto por cesárea no implica necesariamente que los cuidados al feto sean reducidos. Los neonatólogos se consultan antes del parto y una discusión trilateral de las tasas

de supervivencia y morbilidad sigue con la discusión con la mujer y su familia. Un neonatólogo atiende cada parto y determina el procedimiento subsiguiente.

En nuestra institución, las indicaciones tradicionales fetales para la cesárea se practican en las mujeres a las 25^{0/7} semanas o más tarde. La cesárea no se ofrece para las indicaciones fetales antes de las 24^{0/7} semanas y en este momento, la cesárea no se ofrece a menos que el peso fetal se estime en 750 g o mayor. El manejo obstétrico agresivo se practica en casos de restricción del crecimiento, en la cual la edad gestacional se usa como guía de manejo, en vez del tamaño del feto.

■ Nacimientos pretérmino-tardío

Los neonatos nacidos entre las 34 y las 36 semanas son responsables por más de 70% de los nacimientos pretérmino (**figura 42-4**). Este grupo ha sido la proporción que más rápido ha crecido de nacimientos pretérmino individuales en Estados Unidos (Raju, 2006).

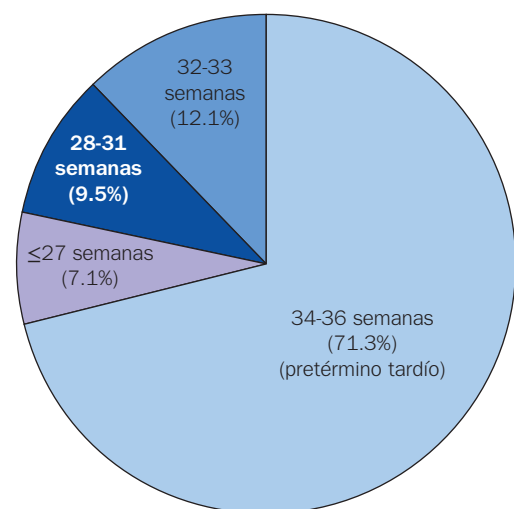


FIGURA 42-4 Distribución de nacimientos pretérmino por edad gestacional en Estados Unidos en 2015. (Datos obtenidos de Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, et al. Births: final data for 2015. *Natl Vital Stat Rep* 2017;66(1):1.)

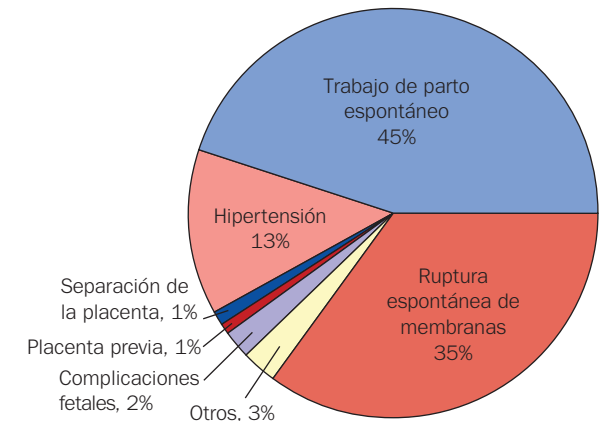


FIGURA 42-5 Complicaciones obstétricas asociadas con 21 771 nacimientos pretérmino tardío en el Hospital Parkland. (Datos obtenidos de McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in later preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol* 2008 Jan;111(1):35-41.)

Nacionalmente, las tasas de nacimientos pretérmino tardío se elevó en 6.82 a 6.87% de 2014 a 2015 (Martin, 2017).

Para estimar los riesgos asociados con los nacimientos pretérmino tardíos, los investigadores analizaron las tasas de mortalidad y morbilidad neonatal a las 34, 35 y 36 semanas comparados con los de nacimiento a término entre 1988 y 2005 en el Hospital Parkland (McIntire, 2008). Aproximadamente 3% de todos los nacimientos durante el periodo de estudio fueron entre las 24 y 32 semanas y 9% fueron durante las semanas pretérmino tardío. Por tanto y similar a las tasas nacionales, los nacimientos pretérmino tardío fueron responsables por tres cuartos de todos los nacimientos pretérmino. Alrededor de 80% de estos, fueron consecuencia

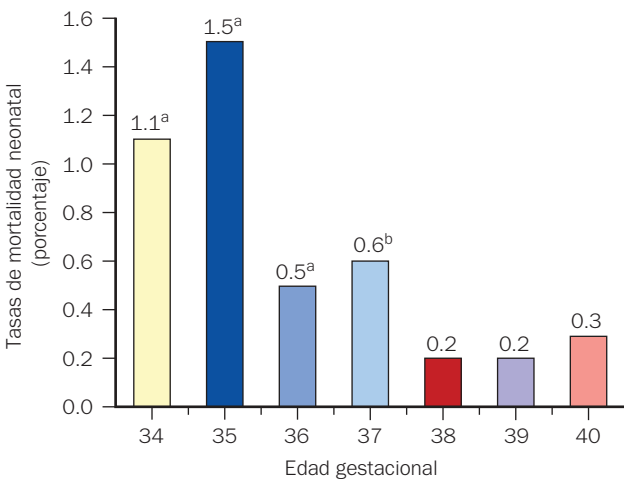


FIGURA 42-6 Tasas de mortalidad neonatal en el Hospital Parkland de 34 a 40 semanas de gestación en bebés únicos sin malformaciones. ^a*p* <0.001 comparado con 39 semanas como referente. ^b*p* = 0.02 comparado con 39 semanas como referente. (Reproducida con permiso de McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in later preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol* 2008 Jan;111(1):35-41.)

de trabajo de parto pretérmino espontáneo idiopático por ruptura prematura de membrana pretérmino (figura 42-5). Otras complicaciones obstétricas estuvieron implicadas en el restante 20% de los casos. Las tasas de morbilidad y mortalidad fueron mayores en estos recién nacidos pretérmino tardío, comparadas con las tasas en los que fueron a término (cuadro 42-5 y figura 42-6). De forma similar, Tomashek (2017) también informó tasas más altas de mor-

CUADRO 42-5 Tasas de morbilidad neonatal en el Hospital Parkland en nacidos vivos en parto pretérmino tardío comparado con 39 semanas

	Nacimientos pretérmino			A término
	34 semanas n = 3 498	35 semanas n = 6 571	36 semanas n = 11 702	39 semanas n = 84 747
Morbilidad^a				
Dificultades respiratorias				
Respirador artificial	116 (3.3) ^b	109 (1.7) ^b	89 (0.8) ^b	275 (0.3)
Taquipnea efímera	85 (2.4) ^b	103 (1.6) ^b	130 (1.1) ^b	34 (0.4)
Hemorragia intraventricular				
Grados 1, 2	16 (0.5) ^b	13 (0.2) ^b	7 (0.06) ^c	13 (0.01)
Grados 3, 4	0	1 (0.02)	1 (0.01)	3 (0.004)
Sepsis				
Evaluación	1 073 (31) ^b	1 443 (22) ^b	1 792 (15) ^b	10 588 (12)
Cultivo probado	18 (0.5) ^b	23 (0.4) ^b	26 (0.2) ^c	97 (0.1)
Fototerapia	13 (6.1) ^b	227 (3.5) ^b	36 (2.0) ^b	857 (1)
Enterocolitis necrotizante	3 (0.09) ^b	1 (0.02) ^c	1 (0.001)	1 (0.001)
Apgar ≤3 a 5 minutos	5 (0.1)	12 (0.2) ^b	10 (0.9)	54 (0.06)
Intubación en el salón de parto	49 (1.4) ^b	55 (0.8) ^c	36 (0.6)	477 (0.6)
Uno o más de los anteriores	1 175 (34) ^b	1 565 (24) ^b	1 993 (17) ^b	11 513 (14)

^a Datos presentados como n (%)
^b *p* <0.01 comparado con el referente de 39 semanas
^c *p* <0.5 comparado con el referente de 39 semanas
Reproducido con permiso de McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in later preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol* 2008 Jan;111(1):35-41.

talidad neonatal para los recién nacidos pretérmino tardío. Las tasas de resultados adversos en el neurodesarrollo también aumentaron en estos infantes pretérmino tardíos (Petrini, 2009).

Tomados todos juntos, estos hallazgos sugieren que un enfoque de salud en la prematuridad debe incluir a estos nacimientos a pretérmino tardío. Por otra parte, aproximadamente 80% de las mujeres afectadas comienzan el trabajo de parto espontáneamente —similar a los nacimientos antes de las 34 semanas— e intentos de interrumpir el trabajo de parto pretérmino han sido insuficientes (Institute of Medicine, 2007). Debido a esto, una estrategia nacional dirigida a la prevención de los nacimientos pretérmino tardíos es poco probable que ofrezca beneficio discernible, sin nuevos progresos en la prevención y manejo del trabajo de parto pretérmino. Mientras tanto, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) enfatiza que el parto pretérmino tardío *intencional* debe ocurrir sólo si existe una indicación materna o fetal aceptada para el parto.

CAUSAS DEL PARTO PRETÉRMINO

Cuatro causas directas para los partos pretérmino en Estados Unidos incluyen: 1) trabajo de parto espontáneo inexplicado con las membranas intactas, 2) ruptura prematura de las membranas pretérmino idiopático (PPROM, *preterm premature rupture of membranes*), 3) parto por indicaciones materna o fetal y 4) gemelos y nacimientos múltiples de alto orden. De todos los nacimientos pretérmino, de 30 a 35% son indicados, de 40 a 45% son debido a trabajo de parto espontáneo, de 30 a 35% sigue a la ruptura de las membranas pretérmino (Goldenberg, 2008). En realidad, la gran parte del incremento de la tasa de nacimientos pretérmino individuales en Estados Unidos se explica por los acrecentados números de nacimientos pretérmino indicados (Ananth, 2005). Por último, más de uno de cada dos gemelos y más de nueve de cada diez trillizos nacen pretérmino o con bajo peso al nacer en Estados Unidos (capítulo 45, p. 873) (Martin, 2017).

Son múltiples las causas de los partos pretérmino, en ocasiones concomitan los antecedentes y los factores que contribuyen a ellos (Esplin, 2016). Esto es particularmente cierto para PPRM y trabajo de parto pretérmino espontáneo.

Análogos a otros procesos complejos de enfermedad, múltiples alteraciones genéticas coexistentes y factores ambientales pueden llevar al nacimiento pretérmino (Esplin, 2005; Velez, 2008; Ward, 2008). Por ejemplo, mutaciones heredadas en los genes que regulan el ensamblaje de colágeno, puede predisponer a la insuficiencia cervical o a la ruptura de las membranas prematuramente (Anum, 2009; Wang, 2006; Warren, 2007). Y, la expresión de los genes de la sangre en su totalidad y los biomarcadores proteómicos se están utilizando para ayudar a identificar los predictores del nacimiento pretérmino (Cantonwine, 2016; Heng, 2016).

■ Trabajo de parto pretérmino espontáneo

Tanto para propósitos clínicos como para investigativos, los embarazos con trabajo de parto pretérmino espontáneo pero con las membranas fetales intactas tienen que ser distinguidos de los complicados por ruptura prematura de las membranas pretérmino. Aún así, aquellos con trabajo de parto espontáneo pretérmino no constituyen un grupo homogéneo. Entre los hallazgos asociados más comunes están el embarazo múltiple, la infección intrauterina, sangrado, infartos placentarios, dilatación prematura del cuello del útero, insuficiencia del cuello del útero, hidramnios, anomalías del fondo del útero y anomalías fetales. Las enfermedades maternas graves como las infecciones, las enfermedades autoinmunes y la

hipertensión gestacional también elevan los riesgos de trabajo de parto pretérmino.

A pesar de su diversidad, estos procesos culminan en un punto en común —dilatación y acortamiento prematuro del cuello del útero y prematura activación de las contracciones uterinas. Se hace énfasis en el proceso real de trabajo de parto pretérmino, debe considerarse un paso final que surge de cambios agudos o progresivos que podrían haberse iniciado días o hasta semanas antes del comienzo del trabajo de parto. En realidad, muchas formas de trabajo de parto espontáneo que resultan del inicio prematuro de la fase 2 del parto pueden ser vistos bajo esta luz (capítulo 21, p. 408). Aunque el resultado final en el parto pretérmino es el mismo que a término, con la maduración cervical y activación miometrial, estudios recientes en modelos animales sostienen la idea de que el parto pretérmino no es siempre una aceleración del proceso normal. Diversas vías existen para incitar el parto y son dependientes de la etiología del nacimiento pretérmino. Cuatro causas principales incluyen la distensión uterina, el estrés materno-fetal, los cambios cervicales prematuros y la infección.

Distensión uterina

Los embarazos múltiples e hidramnios son riesgos bien reconocidos para el parto pretérmino. La distensión uterina temprana actúa probablemente para iniciar la expresión de proteínas asociadas a las contracciones (CAP, *contraction-associated proteins*) en el miometrio. Los genes CAP que están influenciados por la extensión incluyen los que codifican para las proteínas de unión gap como la conexina 43, para los receptores de oxitocina y para la sintasa prostaglandina (Korita, 2002; Lyall, 2002; Sooranna, 2004). Informes más recientes sugieren que los niveles de péptidos liberadores de gastrina (GRP, *gastrin-releasing peptides*) se incrementan con la extensión para inhibir la contractilidad uterina (Tattershell, 2012). También, un canal de potasio inducido por la extensión —TREK-1— se hace una regulación positiva durante la gestación y regulación negativa durante el trabajo de parto. Esto sugiere un papel potencial en la relajación uterina durante el embarazo (Buxton, 2010).

La excesiva extensión uterina también da lugar a la activación temprana de la cascada endocrina fetal y placentaria que se muestra en la figura 21-10 (p. 410). El incremento temprano resultante de la hormona liberadora de corticotropina y niveles de estrógenos pueden ampliar mucho más la expresión de genes CAP miométricos (Warren, 1990; Wolfe, 1988). Finalmente, la influencia de la distensión uterina debe ser considerada con relación al cuello del útero. La distensión incrementada prematuramente y la actividad endocrina logran iniciar eventos que cambian el momento de la activación uterina, incluyendo la maduración cervical prematura.

Estrés materno-fetal

El estrés es definido como un estado o circunstancia adversa que perturba el funcionamiento psicológico y fisiológico normal de un individuo. Ejemplos de estresantes son la restricción de nutrientes, la obesidad, la infección y la diabetes. La violencia psicológica puede incluir la discriminación racial, el estrés de la infancia, la depresión o el síndrome de estrés posttraumático (Gillespie, 2017; Goldstein, 2017; Shaw, 2017). Una medida cuantitativa de “estrés” es difícil. Sin embargo, evidencia considerable muestra una correlación entre algún grado de estrés materno y resultados adversos del parto que incluyen el nacimiento del feto muerto, el parto pretérmino y el desarrollo anormal del feto (Hobel, 2003; Ruiz, 2003). Los factores que activan esta cascada probablemente son amplios e influyen en la respuesta de estrés.

Un mecanismo potencial para el parto pretérmino inducido por estrés es la activación prematura del eje endocrino placentario su-

prarrenal. Un catalizador del estrés psicológico puede ser la elevación del cortisol materno (Lockwood, 1999; Petraglia, 2010; Wadhwa, 2001). La activación de este eje produce niveles aumentados en suero materno de la hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) derivados de la placenta. Esto eleva la producción de hormonas esteroideas suprarrenales en el feto y la madre y promueve la temprana pérdida de inactividad uterina (figura 21-10, p. 410).

Si el parto pretérmino está asociado con la activación temprana del eje endocrino suprarrenal placentario del feto, los niveles maternos de estrógeno podrían probablemente elevarse prematuramente. Realmente, un aumento temprano de concentraciones de estradiol en suero se nota en las mujeres con posterior trabajo de parto pretérmino (Heine, 2000; McGregor, 1995). Fisiológicamente, esta elevación prematura de los niveles de estrógeno puede alterar la inactividad miométrica y acelerar la madurez cervical.

Otro mecanismo por el cual el estrés puede traducirse en un parto pretérmino es la senectud celular prematura. Como parte de la fisiología normal, el envejecimiento de las células fetales y deciduales precipita la liberación de señales uterotónicas para la activación uterina al término (Menon, 2014a). Estudios en animales apoyados por estudios correlativos en mujeres demuestran que la acelerada senectud de la decidua da lugar al parto pretérmino (Cha, 2013; Hirota, 2010). Además la senectud celular prematura puede contribuir a PPROM (Menon, 2016).

Disfunción cervical

En muchos casos, la remodelación cervical prematura precede al comienzo del trabajo de parto prematuro. En algunos casos, la disfunción cervical del epitelio o de la matriz extracelular del estroma es la causa subyacente. Por ejemplo, una barrera epitelial cervical intacta es fundamental para evitar una infección ascendente. El trastorno de esta barrera, como la de los ratones que carecen de hialuronano glucosaminoglucano, predispone a los ratones a que la infección ascienda y al parto pretérmino (Akgul, 2014). Curiosamente, el riesgo ampliado de parto pretérmino por colonización por estreptococo del grupo B puede ser en parte debido a la habilidad de la bacteria de secretar hialuronidasa. Esta enzima degrada el ácido hialurónico en los epitelios cervicovaginales para ayudar a la ascensión de la bacteria (Vornhagen, 2017).

Segundo, la competencia mecánica del cuello del útero logra ser reducida. Por ejemplo, las mutaciones genéticas en componentes de colágeno y fibras elásticas o proteínas requeridas para su ensamblaje son factores de riesgo para la insuficiencia cervical, PPROM y parto pretérmino (Anum, 2009; Nallasamy, 2017; Pyritz, 2000).

Infección

Un tracto reproductivo femenino accesible, aunque esencial para la concepción y el parto, es teóricamente problemático durante la fase 1 del parto. Las bacterias pueden ganar acceso a los tejidos intrauterinos a través de: 1) transferencia transplacentaria de infección sistémica materna, 2) flujo en retroceso de infección en la cavidad peritoneal vía las trompas de Falopio, o 3) infección ascendente con bacterias de la vagina y del cuello del útero. Debido a que el polo inferior de la unión decidua —membrana del feto está contigua al orificio del canal del cuello del útero, esta disposición anatómica ofrece una vía para los microorganismos. La infección ascendente se considera la ruta de entrada más común. Los microorganismos que ascienden colonizan el cuello del útero, la decidua, y posiblemente las membranas, de donde ellos pueden entrar al saco amniótico.

La infección intraamniótica como una causa primaria de trabajo de parto pretérmino, en embarazos con membranas íntegras, es responsable del 25 al 40% de los partos pretérmino (Goncalves, 2002; Iams, 1987). En algunos casos, la evidencia histológica de inflamación se encuentra en las membranas del feto, la decidua o el cordón umbilical. Otros casos se consideran “subclínicos”. Datos actuales sugieren que la invasión microbiana del tracto reproductivo es suficiente para inducir parto pretérmino, mediado por la infección. Las mujeres afectadas tienen más probabilidades de desarrollar corioamnionitis clínica y PPROM, comparadas con las mujeres con cultivos estériles. Además, sus neonatos también tienen más probabilidades de tener complicaciones perinatales que incluyen RDS, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante (Hitti, 2001). Aunque el curso clínico es más grave cuando la infección intraamniótica es obvia, la inflamación en la ausencia de microorganismos intraamnióticos detectables —denominada *inflamación intraamniótica estéril*— es también un factor de riesgo para una respuesta inflamatoria, descrita en la sección siguiente (Lee, 2007, 2008; Romero, 2014). En resumen, mientras más temprano es el comienzo del trabajo de parto pretérmino, mayor es la probabilidad de infección subyacente (Goldenberg, 2000; Goncalves, 2002; Watts, 1992).

La incidencia de fluido amniótico con cultivo positivo recogido por amniocentesis durante el trabajo de parto espontáneo es similar a la del trabajo de parto pretérmino (Gomez, 1994; Romero, 1993). Ha sido sugerido que a término, el fluido amniótico es infiltrado por bacterias como consecuencia del trabajo de parto, mientras que en embarazos pretérmino, la bacteria representa una causa que incita al trabajo de parto. Por tanto, la infección fetal, definida por bacterias detectadas dentro del fluido amniótico tiene etiologías que difieren así como consecuencias.

A pesar de estas observaciones, datos considerables asocian la corioamnionitis con el parto pretérmino (Goldenberg, 2002; Üstün, 2001). Con corioamnionitis, los microbios pueden invadir el tejido materno solamente y no al fluido amniótico. No obstante, las endotoxinas logran estimular las células amnióticas para secretar citocinas que entran al fluido amniótico. Este escenario puede servir para explicar las aparentemente contradictorias observaciones en relación con la asociación entre las citocinas del fluido amniótico y el parto pretérmino, en casos en los que los microbios no son detectados en el fluido amniótico.

Respuestas inflamatorias. Las respuestas inflamatorias mueven la patogénesis del trabajo de parto inducido por infección. Lipopolisacárido (LPS, *lipopolysaccharide*) u otras toxinas elaboradas por las bacterias son reconocidas por receptores reconocedores de patrones como *receptores de peaje* (Janssens, 2003). Estos receptores están presentes en los fagocitos mononucleares, las células deciduales, los epitelios cervicales y trofoblastos (Chuang, 2000; Gonzalez, 2007; Holmlund, 2002). La pérdida de receptores de peaje específicos da lugar al parto retardado en modelos de ratones (Montalbano, 2013). Por el contrario, la activación de los receptores de peaje induce una cascada de señales que activa la producción de quimioquinas como la interleucina 8 (IL-8) y citocinas como la IL-1 β . La activación también recluta células inmunes hacia el tracto reproductivo. Las citocinas son producidas por células inmunes y por células dentro del cuello del útero, la decidua, las membranas o el mismo feto.

La producción de LPS-inducido de IL-1 β por su parte promueve una serie de respuestas que incluyen: 1) síntesis incrementada de otras, es decir, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α); 2) proliferación, activación y migración de leucocitos; 3) modificaciones en la matriz extracelular de proteínas y 4) efectos citotóxicos y mitogénicos como la fiebre y la respuesta de fase aguda (El-Bastawissi, 2000). También, en muchos tejidos, incluyendo miometrio,

decidua y amnios, IL-1 β promueve la formación de prostaglandina que induce la maduración cervical y la pérdida de inactividad miométrica (Casey, 1990; Challis, 2002; Keelan, 2003). La importancia de las prostaglandinas para el parto pretérmino mediado por la infección, está sostenido por la observación que los inhibidores de la prostaglandina, pueden reducir la tasa de parto pretérmino inducido por LPS en los ratones y en los primates no humanos (Gravett, 2007; Timmons, 2014). La inhibición de ciclooxigenasa-2 evita el trabajo de parto pretérmino mediado por inflamación en el ratón. Además, los inmunomoduladores, más antibióticos, retrasan el parto pretérmino después de una infección intraamniótica experimental en un modelo de primate no humano.

Las proteasas como la matriz metaloproteinasas (MMP, *matrix metalloproteinases*) son también inducidas por IL-1 β y funcionan para descomponer los componentes de la matriz extracelular como el colágeno o las fibras elásticas. Esto afecta la integridad estructural de las membranas fetales y el cuello del útero. La evidencia actual de estudios humanos y en animales sugiere que muchos aspectos del parto pretérmino mediado por la infección difieren de las vías que regulan el parto a término (Hamilton, 2012; Holt, 2011; Shynlova, 2013a,b; Timmons, 2014).

Origen de las citocinas. Las citocinas uterinas son probablemente importantes para el trabajo de parto pretérmino. Por ejemplo, parece que las citocinas producidas en la decidua materna y el miometrio tendrán efectos en ese lado, mientras que las citocinas producidas en las membranas o en las células dentro del fluido amniótico no serán transferidas a los tejidos maternos. La transferencia de citocinas como la IL-1 β de la decidua, a través de las membranas en el fluido amniótico, sin embargo, parece estar severamente limitado. Adicionalmente, el miometrio humano expresa receptores de quimiocina que disminuyen durante el trabajo de parto (Hua, 2013).

Los requerimientos de leucocitos para la iniciación del trabajo de parto a término en las mujeres permanecen inconclusos. En general, los leucocitos residentes e invasores producen el grueso de citocinas en casos de inflamación producto de la infección. Realmente, con la infección, los leucocitos —principalmente neutrófilos, macrófagos y linfocitos T— se infiltran en el cuello del útero, el segmento inferior uterino, el fondo y las membranas en el momento del trabajo de parto. Los leucocitos que invaden y ciertas células del parénquima producen citocinas (Young, 2002). Por contraste, en la decidua, las células estromales y los leucocitos probablemente contribuyen. En el cuello del útero, las células epiteliales de superficie y glandulares parece que producen citocinas.

La presencia de citocinas en el fluido amniótico y su asociación con el trabajo de parto pretérmino está bien documentada. Pero su exacto origen celular —con o sin microorganismos recuperables—, no está bien definido. Las citocinas del fluido amniótico son secretadas probablemente por fagocitos mononucleares o neutrofilos activados y recluidos en el fluido amniótico. Por tanto, la cantidad de IL-1 β en el fluido amniótico sería determinado por el número de leucocitos reclutados, su estatus de activación, o el efecto de los constituyentes del fluido amniótico en su tasa de secreción de IL-1 β .

Microbiota vaginal. Los factores que predisponen a la infección ascendente y al parto pretérmino son un foco clave de continua investigación básica. La inmunidad de la mucosa y función de barrera del epitelio cervicovaginal, la composición de la microbiota en el tracto vaginal y su interacción, son un tema principal (Smith, 2017). De los estudios con animales, la inmunidad de la mucosa del tracto reproductivo inferior puede ser afectada por la infección viral, con una susceptibilidad ampliada posterior a la infección de bacterias que ascienden (Racicot, 2013, 2017). Junto con la habili-

dad de los epitelios cervicovaginales de responder a perjuicios ambientales, la composición del ecosistema microbiano en el tracto vaginal logra determinar también la susceptibilidad a la infección ascendente.

Nuevas tecnologías basadas en análisis genómicos han demostrado que el tracto vaginal no embarazado es huésped de una compleja comunidad microbiana (Gajer, 2012; White, 2011). También descrito en el capítulo 65 (p. 1245), estos tipos de estado comunitario pueden diferir ampliamente entre todas las mujeres sanas. Y la microbiota vaginal cambia durante el embarazo normal (Aagaard, 2012; Stout, 2017). A saber, la diversidad y riqueza de las poblaciones microbianas se reducen durante el embarazo y se tornan más estables. Comparadas con controles a no embarazadas, las especies *Lactobacillus* muestran una dominación acrecentada. Algunos, pero no todos los estudios informan una población acrecentada de ciertos microbios, por ejemplo, la *Gardnerella vaginalis* y la *Ureaplasma urealyticum*, en mujeres con parto pretérmino (Donders, 2009; Nelson, 2014). Sin embargo, las diferencias en poblaciones de mujeres embarazadas estudiadas, en definiciones de parto pretérmino, y en análisis de datos puede complicar la interpretación de estos datos.

Algunos microorganismos específicos son detectados más frecuentemente que otros en el fluido amniótico de las mujeres con trabajo de parto pretérmino (Gerber, 2003; Hillier, 1988; Yoon, 1998). Éstos incluyen especies de *G. vaginalis*, *Fusobacterium*, *Mycoplasma hominis*, y *U. urealyticum*. Su identificación fue interpretada por algunos como evidencia presunta de que los microorganismos específicos están más comúnmente involucrados como patógenos en la inducción del trabajo de parto pretérmino. Otra interpretación, sin embargo, es que dado el acceso directo a las membranas después de la dilatación del cuello del útero, microorganismos selectos, como las fusobacterias, son más capaces de cavar a través de estos tejidos expuestos y así lo hacen. Las fusobacterias se encuentran en el fluido vaginal de sólo 9% de mujeres, pero en 28% de cultivos del fluido amniótico de embarazos con trabajo de parto pretérmino y las membranas intactas (Chaim, 1992).

■ Ruptura prematura de las membranas pretérmino

Este término define la ruptura espontánea de las membranas fetales antes de las 37 semanas completas y antes del comienzo del trabajo de parto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016d). Dicha ruptura tiene probablemente varias causas, pero la infección intrauterina, el daño al DNA inducido por estrés oxidante y la senectud celular prematura son los eventos principales que predisponen a esto (Dutta, 2016; Gomez, 1997; Mercer, 2003). Los factores de riesgo asociados incluyen el bajo estatus socioeconómico, el índice de masa corporal <19.8, las deficiencias nutricionales y el fumar cigarrillos. Las mujeres con PPRM conllevan un riesgo aumentado de recurrencia durante un embarazo posterior (Bloom, 2001). A pesar de estos conocidos factores de riesgo, ninguno se identifica en muchos casos de ruptura prematura.

Cambios moleculares

La apoptosis incrementada o la necroptosis de los componentes celulares de la membrana y mayores niveles de proteasas específicas en las membranas y el fluido amniótico están relacionadas a PPRM. Mucha de la resistencia a la tensión de las membranas, es provista por la matriz extracelular amniótica y los colágenos amnióticos intersticiales que se producen en las células del *mesénquima* (Casey, 1996). Por tanto, la degradación del colágeno ha sido el centro de las investigaciones. La familia MMP está involucrada con la remodelación del tejido normal y particularmente con la degra-

dación del colágeno. Algunos miembros se encuentran en concentraciones mayores en el líquido amniótico de embarazos con PPRM (Maymon, 2000; Park, 2003; Romero, 2002). La actividad MMP es en parte regulada por los inhibidores de tejido de la matriz metaloproteinasas (TIMP, *tissue inhibitors of matrix metalloproteinases*). Varios de estos inhibidores se encuentran en menores concentraciones en el fluido amniótico de mujeres con membranas desgarradas. Los niveles elevados de MMP encontrados en un momento cuando la expresión del inhibidor de la proteasa disminuye aún más, sostienen que su expresión altera la resistencia a la tensión amniótica.

Los estudios de explantes de amniocorion muestran mayor expresión de MMP después del tratamiento con ciertas citocinas (Fortunato, 1999a,b, 2002). Con la ruptura de la membrana, la actividad de la trombina sube, lo que activa la MMP y la síntesis de la prostaglandina. Estudios realizados por Mogami (2013) suministran un mecanismo por el cual la endotoxina bacteriana o TNF- α provoca la liberación de la fibronectina fetal (fFN, *fetal fibronectin*) por las células epiteliales del amnios. La fFN entonces une el receptor de peaje 4 en las células mesénquimatosas del amnios para activar las cascadas de señales. Todo esto da lugar a la síntesis aumentada de prostaglandina E (PGE₂) y una elevada actividad de MMP. Mayores niveles de prostaglandina promueven la maduración cervical y las contracciones uterinas. Mayores concentraciones de MMP permiten la descomposición del colágeno en las membranas fetales, lo que da lugar a la ruptura prematura.

En embarazos con PPRM, el amnios exhibe un grado más alto de muerte celular y más marcadores de apoptosis que los del amnios a término (Arechavaleta-Velasco, 2002; Fortunato, 2003). Estudios *in vitro* indican que la apoptosis es probablemente regulada por la endotoxina bacteriana, IL-1 β y TNF- α . Además, el estrés oxidante iniciado por eventos distintos de la infección, pueden inducir el daño al DNA, envejecimiento prematuro y posterior inflamación y proteólisis que da lugar a la PPRM (Menon, 2014a,b). Por último, hay proteínas involucradas en la síntesis de colágeno reticulado maduro o proteínas de la matriz que se unen al colágeno y por tanto, promueven la resistencia a la tensión. Estas proteínas se alteran en membranas con ruptura prematura (Wang, 2006).

Infección

Varios estudios han investigado la incidencia de PPRM producida por infección. Los cultivos de bacterias del fluido amniótico apoyan el papel de la infección en una proporción significativa. Una revisión de 18 estudios y casi 1 500 mujeres con PPRM, encontró que las bacterias estaban aisladas del líquido amniótico en un tercio de los casos (Goncalves, 2002). En consecuencia, algunos han dado tratamiento antimicrobiano a mujeres en trabajo de parto espontáneo con las membranas intactas; sin embargo, los resultados han sido desalentadores como se discute más adelante en la página 825 (Kenyon, 2008b).

La respuesta inflamatoria que da lugar al debilitamiento de las membranas y los mediadores en este proceso, son áreas actuales de investigación. Un objetivo es identificar marcadores de riesgo tempranos para PPRM.

Embarazo múltiple

Los gemelos y los partos multifetales de más alto orden son los responsables por aproximadamente 3% de neonatos nacidos en Estados Unidos (Martin, 2017). El parto pretérmino continúa siendo la causa principal de la excesiva morbilidad perinatal con los embarazos múltiples. Los efectos de la sobredistensión uterina discutidos en la página 809 son obvios. Muchas de estas interrelaciones se discuten en el capítulo 45 (p. 885).

FACTORES QUE CONTRIBUYEN

Factores del embarazo

Varios factores genéticos y ambientales afectan la frecuencia del trabajo de parto pretérmino. De estos, la amenaza de aborto a principios del embarazo se asocia con tasas más altas de resultados adversos. Weiss (2004) informó resultados con sangrado vaginal de las semanas 6 a la 13 de gestación en casi 1 000 mujeres. Tanto el sangrado leve como el profuso estuvieron asociados con el posterior trabajo de parto pretérmino, desprendimiento de la placenta y pérdida del embarazo antes de las 24 semanas.

Los defectos de nacimiento en el feto pueden también predisponer al parto pretérmino. En un análisis secundario de datos de la Prueba de Evaluación del Primer y Segundo Trimestre de Riesgo (FASTER, *First- and Second-Trimester Evaluation of Risk*), los defectos de nacimiento estuvieron asociados al parto pretérmino y a los neonatos con bajo peso al nacer (Dolan, 2007).

Factores de estilo de vida

El fumar cigarrillos, el aumento inadecuado de peso materno y la adicción a drogas ilícitas afectan la incidencia y resultados de los neonatos de bajo peso al nacer (capítulo 44, p. 849). Los extremos de peso materno —tanto las de peso más bajo de lo normal como las obesas— tienen un riesgo aumentado de partos pretérmino (Cnattingius, 2013; Girsén, 2016). Otros factores maternos implicados incluyen la joven o avanzada edad materna, la pobreza, la corta estatura y la deficiencia de vitamina C (Casanueva, 2005; Gielchinsky, 2002; Kramer, 1995; Leveno, 2009; Meis, 1995).

Como se discutió en la página 809, los factores psicológicos como la depresión, la ansiedad y el estrés crónico están asociados con el parto pretérmino (Hoffman, 2016; Venkatesh, 2016). En una revisión de más de 50 estudios, Donovan y colaboradores (2016) hallaron una conexión significativa entre el bajo peso al nacer y el parto pretérmino en las mujeres dañadas por abuso físico (capítulo 47, p. 925).

Estudios de trabajo y actividad física relacionados con el parto pretérmino han arrojado resultados contradictorios (Goldenberg, 2008). Alguna evidencia sugiere que trabajar por largas horas y el trabajo físico duro están probablemente vinculados a un riesgo más alto de parto pretérmino (Luke, 1995). Sin embargo, los ejercicios aeróbicos en mujeres de peso normal con embarazos de un feto sin complicaciones parecen estar seguras y no están asociados con el parto pretérmino (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017d; Di Mascio, 2016). Un metaanálisis de actividad física encontró que la actividad física del tiempo libre estaba asociada con una reducción del riesgo de parto pretérmino (Aune, 2017).

Factores genéticos

La naturaleza recurrente, racial y familiar del parto pretérmino sugiere que la genética tiene un papel causal. La literatura que se acumula sobre variantes genéticas respalda este concepto (Gibson, 2007; Hampton, 2006; Macones, 2004; Velez, 2009). Varios de estos estudios también han implicado a los genes inmunorregulatorios en la potenciación de corioamnionitis en casos de parto pretérmino debido a la infección (Varner, 2005).

Enfermedad periodóntica

La inflamación de las encías es una inflamación anaeróbica crónica que afecta 50% de mujeres embarazadas en Estados Unidos (Goep-

fert, 2004). Vergnes y Sixou (2007) realizaron un metaanálisis de 17 estudios y concluyeron que la enfermedad periodontica estaba de manera significativa asociada al parto pretérmino. Para estudiar mejor esta relación, Michalowicz (2006) aleatoriamente asignó 813 mujeres embarazadas entre las 13 y 17 semanas de gestación quienes tenían enfermedad periodontica para tratamiento durante el embarazo o el posparto. El tratamiento durante el embarazo mejoró la enfermedad periodontica y fue seguro. Sin embargo, el tratamiento no pudo alterar significativamente las tasas de parto pretérmino. Esta posición fue reafirmada por un taller conjunto de la Federación Europea de Periodontología y la Academia Americana de Periodontología (Sanz, 2013).

■ Intervalo entre embarazos

Los intervalos entre embarazos están vinculados con los resultados perinatales adversos. En un metaanálisis, los intervalos de <18 meses y <59 meses estuvieron asociados con mayores riesgos para el parto pretérmino y para los recién nacidos pequeños para su edad gestacional (Conde-Agudelo, 2006). El efecto causal de un tiempo corto entre embarazos ha sido cuestionado. (Ball, 2014).

■ Parto pretérmino anterior

El factor más importante de riesgo para el trabajo de parto pretérmino es un parto pretérmino previo. Datos de cerca de 16 000 mujeres cuyos partos se realizaron en el Hospital Parkland son instructivos. A saber, el recurrente riesgo de parto pretérmino para mujeres con un primer parto pretérmino fue tres veces mayor, que el de las mujeres cuyo primer neonato nació a término. Más de un tercio de mujeres cuyos primeros dos recién nacidos fueron pretérmino, posteriormente tuvieron un tercer recién nacido pretérmino. La mayoría, 70%, de los nacimientos recurrentes en el estudio ocurrieron dentro de las dos semanas de edad gestacional previas a la edad gestacional del parto pretérmino anterior. Las causas del previo parto pretérmino también fueron recurrentes. Aunque las mujeres con partos pretérmino anteriores claramente están en riesgo por recurrencia, ellas representaron sólo 10% del total de nacimientos pretérmino en este estudio. Dicho de otra forma, 90% de los partos pretérmino en el Hospital Parkland no pudieron ser previstos basados en una historia de partos pretérmino. Laughon y asociados (2014) confirmaron la importancia del parto pretérmino espontáneo anterior. Particularmente, estos investigadores también hallaron que los partos pretérmino previos indicados estuvieron fuertemente asociados con posteriores partos pretérmino espontáneos. Las variaciones en la definición utilizada de parto espontáneo e indicado pueden explicar esta asociación.

En última instancia, el riesgo de parto pretérmino recurrente está influenciado por tres factores: la frecuencia de previos partos pretérmino, la gravedad medida por la edad gestacional y el orden en que el parto pretérmino anterior ocurrió (McManemy, 2007). Es decir, el riesgo individual de una mujer de tener partos pretérmino recurrentes está influenciado por su número anterior y secuencia de partos a término y pretérmino. Por ejemplo, un riesgo de parto pretérmino recurrente para una mujer grávida con un parto pretérmino previo es de 3 para 2, seguido por un parto a término, difiere de una mujer con un parto a término anterior, seguido por un parto pretérmino. Por tanto, la influencia de la historia reproductiva tiene una profunda importancia en el pronóstico para el riesgo de recurrencia. Además, esto puede influir también en el supuesto beneficio atribuido a varias intervenciones descrito más adelante.

■ Infección

Profilaxis antibiótica

Como se discute en la página 810, un vínculo entre algunos casos de parto pretérmino e infección parece irrefutable (Goldenberg, 2008). En varios estudios, el tratamiento antimicrobiano se ha dado para prevenir el trabajo de parto pretérmino, que se pensaba era debido a invasión microbiana. Estas estrategias eran dirigidas especialmente a la especie *Mycoplasma*. Moreney y colegas (2007) realizaron un metaanálisis de 61 artículos y sugirieron que los antimicrobianos que se ofrecen en el segundo trimestre pueden prevenir posteriores partos pretérmino. Andrews y asociados (2006) informaron resultados de una prueba aleatoria en la cual ellos dieron un tratamiento de la azitromicina más el metronidazol cada 4 meses a 241 mujeres que no estaban embarazadas cuyo último embarazo resultó en parto espontáneo antes de las 34 semanas.

Aproximadamente 80% de las mujeres con embarazos subsiguientes habían recibido el fármaco del estudio dentro de los 6 meses de su posterior concepción. Dicho tratamiento antimicrobiano interconcepcional no redujo la tasa de partos pretérmino recurrentes. Utilizando un subgrupo de análisis de estas mismas mujeres, Tita y colaboradores (2007) concluyeron que dicho uso de antimicrobianos consigue ser dañino. En otro estudio aleatorio, 2 661 mujeres recibieron placebo o el metronidazol más la eritromicina entre las 20 y 24 semanas de gestación seguidos por la ampicilina más el metronidazol durante el trabajo de parto (Goldenberg, 2006).

Este régimen antimicrobiano no redujo la tasa de partos pretérmino o la de corioamnionitis histológica. En estos momentos, la profilaxis antibiótica para prevenir partos pretérmino no se recomienda para mujeres con trabajo de parto y membranas intactas (Flenady, 2013).

Vaginosis bacteriana

En esta afección, la microbiota vaginal normal, predominante de lactobacilo, productora de peróxido de hidrógeno es reemplazada con anaerobios (Hillier, 1995; Nugent, 1991). Su diagnóstico y manejo se discuten en el capítulo 65 (p. 1245). Utilizando tinte Gram, se determinan las concentraciones relativas de los morfotipos bacterianos característicos de la vaginosis bacteriana y se gradúan por la puntuación Nugent o se valora clínicamente con criterios Amsel.

La vaginosis bacteriana ha sido asociada con el aborto espontáneo el trabajo de parto pretérmino, PPRM, corioamnionitis y la infección del fluido amniótico (Hillier, 1995; Kurki, 1992; Leitich, 2003a,b). Los factores ambientales parecen ser importantes en el desarrollo de la vaginosis bacteriana. La exposición a estrés crónico, diferencias étnicas y la irrigación vaginal frecuente o reciente están asociados con tasas más altas de la afección (Culhane, 2002; Ness, 2002). Una interacción gen-ambiente también ha sido descrita (Macones, 2004).

Las mujeres con vaginosis bacteriana y un genotipo susceptible TNF- α tuvieron una incidencia multiplicada nueve veces de parto pretérmino.

De todos estos estudios, la microbiota vaginal adversa parece estar asociada con el parto pretérmino espontáneo. Desafortunadamente, hasta la fecha, la detección y tratamiento no han prevenido el parto pretérmino. Estos se discuten más en el capítulo 65 (p. 1246). Realmente, la resistencia microbiana o el cambio antimicrobiano-inducido en la microbiota vaginal es el resultado de regímenes que tratan de eliminar la vaginosis bacteriana (Beigi, 2004; Carey, 2005).

DIAGNÓSTICO

■ Síntomas

La diferenciación temprana entre el trabajo de parto verdadero o falso es difícil, especialmente ante un cuello del útero borrado con dilatación demostrable. La actividad uterina sola puede ser engañosa, debido a las *contracciones de Braxton Hicks*. Estas contracciones irregulares y no rítmicas pueden causar confusión considerable en el diagnóstico del verdadero trabajo de parto. No infrecuentemente las mujeres que paren antes del término tienen actividad uterina que sea atribuida a las contracciones de Braxton Hicks, que provocan un diagnóstico incorrecto de falso trabajo de parto. Por consiguiente, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b) define que el trabajo de parto pretérmino son contracciones regulares antes de las 37 semanas que están asociadas con el cambio cervical.

Además de las contracciones, la presión pélvica, dolores como los de la menstruación, el flujo vaginal aguado y el dolor en la parte baja de la espalda, han sido empíricamente asociados con el parto pretérmino inminente. Tales quejas se piensan que sean comunes en el embarazo normal y son por tanto minimizados a menudo por pacientes y personal obstétrico.

La importancia de estos síntomas como precursores del trabajo de parto ha sido enfatizado por algunos pero no todos los investigadores (Iams, 1990; Kragt, 1990). Iams y colaboradores (1994) hallaron que los signos y síntomas que señalizan el trabajo de parto pretérmino, incluyendo las contracciones uterinas, aparecieron sólo dentro de las 24 horas de trabajo de parto pretérmino.

Chao (2011) prospectivamente estudió 843 mujeres con un solo feto quienes se presentaban al Hospital Parkland con trabajo de parto pretérmino entre las 24^{0/7} y 33^{6/7} semanas, las membranas intactas y dilatación cervical de <2 cm. Aquellas cuyo cuello del útero permanecieron <2 cm se les envió de vuelta a casa con un diagnóstico de falso trabajo de parto pretérmino. Cuando se analizan contra la población general obstétrica, las mujeres que fueron de vuelta a casa tuvieron una tasa similar de parto antes de las 34 semanas, 2 versus 1%. Sin embargo, esas mujeres sí tenían de manera significativa tasas más altas de partos entre las 24 y 36 semanas, 5% comparados con 2%. Las mujeres con dilatación cervical de 1 cm cuando fueron dadas de alta tuvieron significativamente más probabilidades de parir antes de las 34 semanas, comparadas con las mujeres sin dilatación cervical, 5% versus 1%. Muy importante, casi 90% del grupo de 1 cm parieron dentro de los 21 días de la presentación inicial.

■ Cambio cervical

Los investigadores han evaluado los cambios cervicales asintomáticos que pueden predecir el parto pretérmino. La dilatación cervical asintomática después de la mitad del embarazo se sospecha que sea un factor de riesgo para el parto pretérmino, aunque algunos clínicos lo consideran una variante anatómica normal. Además, los resultados de estudios han sugerido que la paridad sola no es suficiente para explicar la dilatación cervical descubierta en el tercer trimestre.

Cook (1996) evaluó longitudinalmente el estatus cervical con ecografía transvaginal entre 18 y 30 semanas en nulíparas y multíparas quienes todas posteriormente dieron a luz a término. La longitud y el diámetro cervical fueron idénticos en ambos grupos a través de esas semanas críticas. En un estudio del Hospital Parkland, fueron realizados exámenes digitales de rutina entre 26 y 30 semanas en 185 mujeres asintomáticas. Aproximadamente 25% de las mujeres cuyo cuello del útero estaba dilatado 2 o 3 cm, parieron antes de las 34 semanas (Leveno, 1986a). Otros investigadores han

verificado la dilatación cervical como un heraldo de riesgo incrementado de parto pretérmino (Copper, 1995).

Aunque las mujeres con dilatación y borramiento del cuello del útero en el tercer trimestre están en mayor riesgo de parto pretérmino, la detección no necesariamente mejora el resultado del embarazo. Buekens y asociados (1994) designaron a 2 719 mujeres aleatoriamente para realizar exámenes de rutina del cuello del útero en cada visita prenatal y las comparó con 2 721 mujeres en las cuales los exámenes seriados no se realizaron. El conocimiento de la dilatación cervical prenatal no afectó ningún resultado del embarazo relacionado al parto pretérmino o la frecuencia de las intervenciones por trabajo de parto pretérmino. Los investigadores también informaron que los exámenes cervicales no estuvieron relacionados con PPRM. Por tanto, parece que los exámenes prenatales cervicales en mujeres asintomáticas no son ni beneficiosos ni dañinos.

■ Monitoreo uterino ambulatorio

Un tocodinamómetro externo asegurado alrededor del abdomen y conectado a una grabadora electrónica en la cintura, permite a una mujer deambular mientras que se registra la actividad uterina. Los resultados son transmitidos por teléfono diariamente. Las mujeres son instruidas sobre los síntomas y signos del trabajo de parto pretérmino y los clínicos se mantienen informados de sus progresos. La aprobación en 1985 de este monitor por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration) provocó su uso clínico generalizado. Posteriormente, se probó que el uso de este sistema costoso y que consume tiempo no reduce las tasas de parto pretérmino (Collaborative Home Uterine Monitoring Study Group, 1995; Iams, 2002; Urquhart, 2017). A pesar de las mejoras en la tecnología con Internet y los teléfonos celulares, se desalienta el uso de dicho monitoreo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c).

■ Fibronectina fetal

Esta glicoproteína se produce en 200 diferentes formas moleculares por varios tipos de células, incluyendo los hepatocitos, fibroblastos, células endoteliales y células del amnios fetal. Presente en altas concentraciones en la sangre materna y el líquido amniótico, se piensa que fFN interviene en la adhesión intercelular durante la implantación y en el mantenimiento de la adherencia de la placenta a la decidua uterina (Leeson, 1996). Detectada en las secreciones cervicovaginales en las mujeres que tienen embarazos normales con membranas intactas a término, fFN parece reflejar la remodelación de estroma del cuello del útero antes del trabajo de parto.

Lockwood (1991) informó que la detección de fFN en las secreciones cervicovaginales antes de la ruptura de la membrana era un posible marcador para el trabajo de parto pretérmino inminente. Los niveles cualitativos y cuantitativos de fFN se miden utilizando pruebas inmunsorbentes vinculadas a enzimas y los valores que exceden 50 ng/mL se consideran positivos. Debe ser evitada la contaminación de la muestra por el fluido amniótico y la sangre materna. Los estudios intervencionales basados en el uso de detección de fFN en mujeres asintomáticas no han demostrado resultados perinatales mejorados (Andrews, 2003; Esplin, 2017; Grobman, 2004). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016c) no recomienda la detección con pruebas de fFN; su uso en conjunción con la medición de la longitud cervical se discute en el próximo acápite.

■ Medición de la longitud cervical

Los canales progresivamente más cortos valorados ecográficamente están asociados con tasas incrementadas de partos pretérmino

(Iams, 1996). La técnica para medir la longitud cervical con la ecografía se describe en el capítulo 10 (p. 189). Cuando se realiza por operadores capacitados, el análisis de la longitud cervical utilizando ecografía transvaginal es seguro, altamente reproducible y más sensible que la detección ecográfica transabdominal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c). La Sociedad para la Medicina Materno-Fetal (2016b) ha ofrecido orientación para la realización de la medición apropiada de la longitud cervical. La Sociedad recomienda que los operadores de sonógrafos y los médicos obtengan entrenamiento específico en la adquisición e interpretación de las imágenes de la longitud cervical a través de programas de acreditación.

La sonografía transvaginal cervical no se afecta por la obesidad materna, la posición del cuello del útero, o la sombra de la presentación de la parte fetal. Debido a la inhabilidad de distinguir fácilmente el segmento uterino inferior del cuello del útero en las etapas tempranas de gestación, la evaluación transvaginal de la longitud cervical es típicamente realizada a las 16 semanas de gestación. Dicha interrogación está limitada actualmente a las gestaciones de fetos únicos y no se recomienda para las gestaciones múltiples fuera de pruebas de investigación (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c).

Las indicaciones para la medición de la longitud cervical son algo controvertidas. Para las mujeres con una historia previa de parto pretérmino espontáneo, la Sociedad para la Medicina Materno-Fetal (2016b) recomienda la detección de la longitud cervical transvaginal. Pero el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016c) sólo recomienda la *consideración* de la detección para esta indicación. En las mujeres con embarazos de un feto pero sin una historia de parto pretérmino anterior, la Sociedad para la Medicina Materno-Fetal (2016b) considera la detección de la longitud cervical como razonable pero reconoce que esto permanece como un área de debate.

Una primera preocupación con la detección rodea la eficacia de las intervenciones para mejorar los resultados perinatales, una vez que la detección de la longitud cervical ha aislado a las grávidas en riesgo. De las intervenciones, el cerclaje cervical y la administración de progesterona vaginal han sido ambas evaluadas. La progesterona vaginal para esta indicación se discute en la página 817. Para el cerclaje profiláctico en las mujeres con partos pretérmino anteriores y cuellos del útero acortados, muchos estudios no han podido mostrar resultados primarios superiores. Pero los análisis de subgrupos poco sistemáticos de las pruebas han sido posteriormente usados como base para recomendaciones en la pautas para prácticas actuales, en relación con la evaluación de la longitud cervical y consideración para la ubicación del cerclaje. Un segundo asunto es la precisión y utilidad de la prueba de detección, en especial en las mujeres de bajo riesgo que representan la mayor parte de la población con partos pretérmino (p. 813).

Para tratar este asunto en las mujeres de bajo riesgo, Esplin y colegas (2017) estudiaron prospectivamente 9 410 nulíparas con embarazos únicos. La detección universal de longitud cervical medida sonográficamente y la medición cuantitativa de los niveles de fFN vaginal, fueron evaluadas como pronosticadores de mujeres que parirían espontáneamente antes de las 37 semanas. Estas medidas tuvieron una pobre realización predictiva como prueba de detección. De hecho, todas las modalidades de detección tuvieron una sensibilidad relativamente baja y bajos valores positivo-predictivos. Basados en estos hallazgos, no se recomienda el uso rutinario de estas pruebas de detección en la población de bajo riesgo. Bloom y Leveno (2017) posteriormente criticaron el uso de detección de la longitud cervical transvaginal en las mujeres de bajo riesgo y la promulgación de pautas de consenso. Como se describe en el capítulo 1 (p. 7), ellos subrayaron los costos sorprendentes

que le cargaron al sistema de salud en Estados Unidos como resultado de tales estrategias.

PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO

■ Cerclaje cervical

La prevención del parto pretérmino es un objetivo difícil de alcanzar. No obstante, informes recientes sugieren que la prevención en poblaciones seleccionadas puede lograrse.

En cuanto a opciones, la colocación de un cerclaje puede ser utilizado para evitar el parto pretérmino en tres circunstancias al menos. Primero, el procedimiento puede beneficiar a las mujeres que tienen una historia de pérdidas recurrentes a mediados del tercer trimestre y quienes han sido diagnosticadas con insuficiencia cervical. Un segundo caso es la mujer identificada durante el examen sonográfico que tienen un cuello del útero corto. La tercera indicación es un cerclaje de "rescate", hecho emergentemente cuando la incompetencia cervical se reconoce en las mujeres con amenaza de trabajo de parto.

Como es el caso virtualmente para todas las afecciones obstétricas, una historia precisa es fundamental para las decisiones de práctica. Para abortos recurrentes debido a incompetencia cervical, las pistas históricas se presentan en el capítulo 18 (p. 354). Para las mujeres con un cuello del útero corto, incidentalmente detectado por sonografía, el beneficio de la ubicación de un cerclaje parece directamente relacionado con si la mujer tiene una historia de parto pretérmino previo. En aquellas sin un parto pretérmino anterior, el cerclaje para un cuello del útero detectado por sonografía solamente no ofrece ventajas. To y asociados (2004) pesquisaron a 47 123 mujeres y designaron aleatoriamente a 253 mujeres con cuellos del útero <15 mm, con o sin una historia de parto pretérmino, a cerclaje o a ningún cerclaje. La frecuencia de parto pretérmino antes de las 33 semanas no difirió significativamente. En contraste, las mujeres con un cuello del útero corto detectado por sonografía y una historia de parto pretérmino se pueden beneficiar. Owen y colegas (2009) designaron aleatoriamente a 302 mujeres con parto pretérmino anterior y con un cuello del útero corto, definido de <25 mm de longitud, a cerclaje o a ningún procedimiento. Sin embargo, las mujeres con una longitud cervical de <15 mm parieron antes de las 35 semanas significativamente menos que las mujeres sin cerclaje —30 versus 65%. Este estudio sugiere que el parto pretérmino recurrente pudiera ser evitado en un subconjunto de mujeres con gestaciones asintomáticas de un solo feto con previo parto pretérmino y con un cuello del útero de corta longitud.

Estos hallazgos provocaron una revaloración por Berghella y colaboradores (2011), quienes realizaron un metaanálisis utilizando datos de pacientes individuales (figura 42-7). Los resultados primarios de las pruebas incluidas no apoyaron la ubicación de un cerclaje. Sin embargo, estos investigadores concluyeron que el cerclaje evitaba el parto pretérmino de manera considerable y mejoraba la mortalidad y morbilidad perinatal combinadas en mujeres con previos partos pretérminos espontáneos, de gestación de un solo feto y con longitud cervical de <25 mm.

Una salvedad en la interpretación de estos datos de cerclaje es la influencia de la historia obstétrica. Por ejemplo, todas las pruebas que comprendían el metaanálisis incluyeron parto pretérmino tan temprano como a las 16 a 17 semanas de gestación. Definir estas pérdidas de principios del segundo trimestre como partos pretérmino, en vez de incompetencia del cuello del útero, es problemático. Por tanto, es difícil distinguir si estas mujeres fueron tratadas en el contexto de la incompetencia cervical o del parto pretérmino a las 16 semanas. No obstante, basados en estos ha-

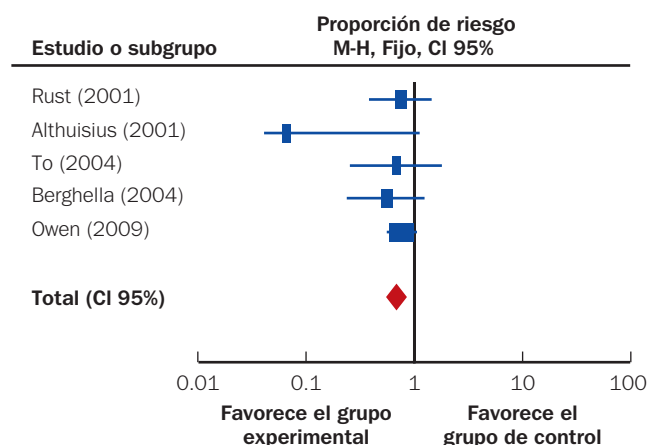


FIGURA 42-7 Cerclaje versus ningún cerclaje para la prevención de parto pretérmino en mujeres con una longitud cervical de <25 mm. Análisis de la profusión de líneas de mortalidad y morbilidad perinatal compuestas. CI (confidence index): índice de confianza. (Adaptada con permiso de Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;117(3):663.)

Ilzagos, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016c) concluyeron que en mujeres con un embarazo de un solo feto, previo parto pretérmino antes de las 34 semanas, longitud cervical de <25 mm y edad gestacional de <24 semanas, la ubicación de un cerclaje pudiera ser considerado.

■ Profilaxis con compuestos de progestágeno

En la mayoría de los mamíferos, el abandono de la progesterona se considera un evento provocador del parto. Durante el parto humano, sin embargo, los niveles de progesterona materna, fetal y en el fluido amniótico permanecen elevados. Se ha sugerido que el parto humano involucra el retiro de la progesterona funcional mediada por la disminución de la actividad de los receptores de progesterona (capítulo 21, p. 401). Se deduce de un punto de vista conceptual que la administración de progesterona puede bloquear el trabajo de parto pretérmino. Esta hipótesis ha estimulado varios estudios de caproato de hidroxiprogesterona 17-alfa (17-OHP-C) y de progesterona administrada vaginalmente en mujeres con variados riesgos de parto pretérmino.

Actualmente, los beneficios informados de cualquiera de estas terapias con progesterona son limitados a las mujeres con embarazos de un solo feto. La profilaxis de progesterona específicamente en gestaciones multifetos no ha disminuido las tasas de parto pretérmino (Caritis, 2009; Rouse, 2007). En concordancia, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016c) y la Sociedad para la Medicina Materno-Fetal (2017a) aprueban el uso de la terapia con progesterona para la prevención del parto pretérmino en mujeres seleccionadas con embarazos de un solo feto. Los criterios con una historia de parto pretérmino previo o ningún parto pretérmino anterior, pero con un cuello del útero corto son identificados sonográficamente.

■ Parto pretérmino anterior y los compuestos de progesterona

17-OHP-C es una progesterona sintética y el primer y único fármaco aprobado por la FDA para la prevención del parto pretérmino recurrente. La aprobación en 2011 fue apoyada por un estudio

de la Red de Unidades de Medicina Materno-Fetal (MFMU, Maternal-Fetal Medicine Units, Network) (Meis, 2003). En esta prueba, 463 mujeres con un parto pretérmino anterior fueron designadas aleatoriamente para recibir inyecciones intramusculares de aceite inerte o 17-OHP-C desde la semana 16 hasta la semana 36 de gestación. Ellos informaron una reducción de la recurrencia de parto pretérmino en 36% de mujeres que recibieron 17-OHP-C comparado con 55% de aquellas que recibieron el placebo.

Este estudio de MFMU ha sido cuestionado por la tasa inesperadamente alta de parto pretérmino en el grupo de placebo (Romero, 2013). Una explicación para esta alta tasa en el grupo placebo fue la asimetría en los riesgos de recurrencia. Realmente, 41% del grupo de control tuvieron ≥ 2 partos pretérmino previos comparado con sólo 28% en el grupo 17-OHP-C. Otra preocupación fue que la dosis de la inyección de 17-OHP-C que fue de 250 mg semanalmente, fue seleccionada empíricamente (Caritis, 2014). Sólo informes posteriores describieron la farmacocinética de 17-OHP-C (Caritis, 2012). No obstante, la Sociedad para la Medicina Materno-Fetal (2017a) recientemente reafirmó el uso de 17-OHP-C, en vez de la progesterona vaginal, para la prevención del parto pretérmino recurrente.

Metabolismo

Sharma y asociados (2008) informaron que el metabolismo de 17-OHP-C estaba mediado predominantemente por el sistema enzimático CYP3A. Por tanto, otros agentes que inducen o inhiben este sistema enzimático así como la discapacidad hepática puede alterar los niveles de la droga. Ellos también mostraron que 17-OHP-C no se convierte después de administrada al metabolito de progesterona primario, 17 α -hidroxiprogesterona. La afinidad de unión relativa de 17-OHP-C a los receptores de progesterona aproxima sólo 30% de la de la progesterona (Attardi, 2007). Debido a que la 17-OHP-C sintética no se convierte a una progesterona que ocurre de manera natural y no es superior a la progesterona en provocar una respuesta hormonal mediada por la vía del receptor de esteroide clásico, están siendo considerados ahora vías alternativas para explicar su eficacia (Manuck, 2011).

Caritis y colegas (2012) examinaron 61 mujeres que recibían terapia con 17-OHP-C y hallaron que la vida media era relativamente larga (una media de 16.2 días). Los parámetros farmacocinéticos fueron afectados por los hábitos corporales maternos y variaron ampliamente entre sujetos. Adicionalmente, 17-OHP-C cruzó la barrera de la placenta y fue detectable en el plasma del cordón 44 días después de la última inyección materna (Caritis, 2012). A pesar de esto, la evidencia hasta la fecha sugiere que 17-OHP-C es seguro para el feto. No se encontraron anomalías, incluyendo genitales anormales, en un seguimiento de 48 meses de infantes expuestos en la prueba de la Red MFMU de 2003 (Northen, 2007).

Inquietudes por los precios

Hay inquietudes especiales en relación por 17-OHP-C y posteriores reclamos sobre extorsiones por los precios (Cohen, 2011; Romero, 2013). En 2011, la FDA dio aprobación temporal a KV Pharmaceutical para comercializar 17-OHP-C bajo el nombre de marca *Makena*. Debido a regulaciones que prohibían el compuesto, no hubo competidor para este fármaco relativamente barato y el precio de *Makena* fue de 1 500 dólares cada inyección. Esto causó preocupación generalizada porque el costo acumulativo de *Makena* sería más de 30 000 dólares por embarazo.

Uso de 17-OHP-C en el Hospital Parkland

Un programa para la implementación de 17-OHP-C se incorporó en el Hospital Parkland en 2012. Dadas las preocupaciones descritas antes, un dispensario suministró ampolletas de dosis única

CUADRO 42-6 Historia obstétrica anterior de 430 mujeres con partos ≤ 35 semanas y tasa de recurrencia después de 17-OHP-C en el Hospital Parkland

Parto anterior ≤ 35 semanas	Sin 17-OHP-C Cohorte histórica Tasa de recurrencia ^a	Tratadas con 17-OHP-C			Valor p^b
		Núm.	Núm.	Tasa	
General	16.8%	430	106	25%	1.0
Para 1	18%	141	44	31%	1.0
Para 2:					
Ambas ≤ 35 semanas	43%	48	20	42%	0.49
Sólo 2o. parto ≤ 35 semanas	17%	52	11	21%	0.84
Sólo 1er. parto ≤ 35 semanas	11%	39	2	5%	0.18
Para 3+:					
Todas ≤ 35 semanas	45%	27	12	44%	0.56
Otras secuencias de ≤ 35 semanas	12%	123	17	14%	0.78

^a La tasa de recurrencia se deriva de la población obstétrica de Parkland para 1988-2011 previo a la introducción del 17-OHP-C.

^b p valores son unilaterales.

Reproducido con permiso de Nelson, 2017.

de 250 mg de 17-OHP-C en aceite de ajonjolí a un costo de 25 dólares por dosis. Nelson y colegas (2017) recientemente informaron sus hallazgos de este programa en un estudio prospectivo de 430 mujeres a quienes se le suministró 17-OHP-C. El uso de 17-OHP-C fue inefectivo para la prevención del parto pretérmino recurrente a las 35 semanas o menos, comparado con una cohorte histórica de Parkland. Como se muestra en el [cuadro 42-6](#), 17-OHP-C no redujo significativamente las tasas de parto pretérmino recurrente sin tener en cuenta la secuencia o número de previos partos pretérmino. Además, las concentraciones en el plasma de 17-OHP-C no fueron diferentes a las 24 semanas o a las 32 semanas entre las mujeres que parieron ≤ 35 semanas y las que parieron más tarde. Curiosamente, los niveles fueron consistentes con los que se informaron previamente utilizando aceite de castor como vehículo (Caritis, 2014). Por último, el intervalo de la edad gestacional a la cual el parto pretérmino ocurrió, no fue diferente después de 17-OHP-C. Un efecto colateral de 17-OHP-C fue un aumento significativo en la tasa de diabetes gestacional. Tomados juntos, el uso de 17-OHP-C fue inefectivo para evitar el parto pre-

término recurrente y fue asociado con un efecto colateral significativo.

Desde estudios anteriores, la evidencia para apoyar el uso de 17-OHP-C para evitar el parto pretérmino recurrente es problemático (Young, 2017). El mecanismo de acción permanece desconocido y las propiedades farmacológicas tienen aún que ser reproducidas. Una condición aprobada de la FDA del 17-OHP-C fue que el ensayo multicéntrico, con diseño aleatorio a doble placebo fue realizado prioritariamente en mujeres con historia de parto anterior < 35 semanas. Esta prueba internacional —PROLONG— se programó para 2018 y con una inscripción estimada de 1 707 participantes (PROLONG, 2014).

■ Uso de progesterona sin parto pretérmino previo

Tres pruebas aleatorias están centradas en determinar si la terapia con progesterona debe usarse en las mujeres sin previos partos pretérmino. Estas pruebas, que se muestran en el [cuadro 42-7](#),

CUADRO 42-7 Pruebas aleatorias de compuestos de progesterona suministradas profilácticamente para evitar el trabajo de parto pretérmino

Investigador	Mujeres aleatorizadas	Longitud ^a cervical	Compuesto de progestágeno	Progestágeno vs placebo
Fonseca (2007)	n = 250; 5% nulíparas, 10% gemelar, 15% PTB anterior; 8 hospitales: UK, Grecia, Brasil, Chile	< 15 mm	Progesterona, cápsulas vaginales de 200 mg diarios	Parto < 34 semanas: 19% vs 34%, $p = 0.02$
Hassan (2011)	n = 465; un solo feto; 55% nulíparas; 13% PTB previo; 44 hospitales en 10 países	10-20 mm	Progesterona, 90 mg de gel vaginal diarios	Parto < 33 semanas: 9% vs 16%, $p = 0.02$
Grobman (2012)	n = 657; un solo feto; sólo nulíparas; 14 centros en todo Estados Unidos	< 30 mm	17-OHP-C, 250 mg IM semanal	Parto < 37 semanas: 25% vs 24%, $p = \text{NS}$

^a Determinado sonográficamente.

17-OHP-C = 17-caproato de hidroxiprogesterona; IM (*intramuscularly*): intramuscular; NS (*nonsignificant*): no significativo; PTB (*pre-term birth*): nacimiento pretérmino; UK (United Kingdom): Reino Unido; US (United States): Estados Unidos.

giran sobre la longitud cervical determinada sonográficamente. En la primera prueba, Fonseca y colegas (2007) aleatoriamente designaron 250 mujeres con cuellos del útero cortos que medían ≤15 mm identificadas durante el cuidado prenatal de rutina. Se les suministró cada noche a las mujeres cápsulas vaginales de progesterona pulverizada 200 mg o placebo de 24 a 34 semanas de gestación. El parto espontáneo a las <34 semanas fue significativamente reducido por la terapia de progesterona. Lo más importante, esta prueba incluyó no sólo nulíparas sino también las que tuvieron gemelos o parto pretérmino anterior.

En la segunda prueba, Hassan y colaboradores (2011) aleatoriamente designaron a 465 mujeres con el cuello del útero corto, de 10 a 20 cm, para el gel de progesterona vaginal, 90 mg diarios, o placebo. La prueba también incluyó nulíparas y mujeres con partos pretérmino anteriores.

De estos estudios, la FDA rechazó el uso del gel de progesterona porque los resultados no cumplían con el nivel de importancia estadística requerida para mostrar eficacia en los sujetos reclutados en Estados Unidos. Según Likis y colegas (2012), la heterogeneidad de estos dos primeros estudios para el tratamiento con progesterona, combinado con el hecho que los resultados no fueron informados por factores de riesgo como el ser nulíparas, hizo imposible interpretar la eficacia de la progesterona para indicaciones específicas.

El tercer estudio designó aleatoriamente la administración de 17-OHP-C en inyección intramuscular o placebo a nulíparas entre las 16 y 22^{3/7} semanas con gestación de un solo feto y una longitud cervical de <30 mm detectadas sonográficamente (cuadro 42-8) (Grobman, 2012). El tratamiento con 17-OHP-C dado semanalmente no redujo la frecuencia del parto pretérmino antes de las 37 semanas. A pesar de la longitud cervical, 17-OHP-C fue inefectivo.

Por tanto, la progesterona vaginal, pero no el 17-OHP-C parece beneficiar a las mujeres con un cuello del útero corto medido sonográficamente. Romero y Stanczyk (2013) ofrecieron una revisión para explicar la evidencia contradictoria y alegaron que la progesterona que se usa naturalmente para las preparaciones vaginales, no es la misma que la 17-OHP-C sintética. De igual manera, Furcron y colaboradores (2015) encontraron que 17-OHP-C no tenía efectos locales antiinflamatorios en la interfaz materno-fetal o el cuello del útero. Es más, 17-OHP-C no protegió contra la endotoxina inductora del parto pretérmino.

De todos estos estudios, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016c) concluyó que las pruebas universales de detección de la longitud cervical en mujeres sin parto pretérmino previo no son obligatorias. Sin embargo, esta estrategia de detección podría ser considerada en el contexto del tratamiento con la progesterona vaginal.

El estudio OPPTIMUM

Este estudio de 1 228 mujeres de alto riesgo con embarazos de un solo feto es el más grande hasta la fecha para la profilaxis de progesterona vaginal (Norman, 2016). Esta prueba aleatoria de progesterona vaginal, 200 mg diarios de 22-24 semanas a 34 semanas de gestación, fue denominada estudio OPPTIMUM *¿La profilaxis de progesterona para evitar el parto pretérmino mejora los resultados? (dOes Progesterone Prophylaxis To prevent preterm labor IMprove oUtcoMe?)*. Las mujeres de alto riesgo fueron definidas como aquellas que tuvieron un parto espontáneo anterior ≤34 semanas o con una longitud cervical ≤25 mm o un resultado positivo del análisis de fFN combinados con otros factores de riesgo clínico para el parto pretérmino.

El resultado primario de OPPTIMUM fue único en cuanto al pronóstico inmediato materno y infantil. Éstos fueron la muerte fetal o nacimiento <34 semanas; un componente de muerte, daño cerebral, o displasia broncopulmonar; y una puntuación cognitiva estandarizada a los 2 años de edad. Contrario a resultados anteriores, la progesterona vaginal no fue asociada con un riesgo más bajo de parto pretérmino o resultados compuestos adversos neonatales. En niños de 2 años, la progesterona vaginal tampoco tuvo ni beneficios ni daños a largo plazo.

Por tanto, la evidencia es contradictoria en cuanto a la eficacia de la progesterona a través del espectro de las varias indicaciones específicas. Algunos han tratado de resolver estos problemas con la revisión sistemática y el metaanálisis (Prior, 2017; Romero, 2016, 2017). Como se ha presentado en toda esta sección, virtualmente toda la evidencia que sostiene el uso de los progestágenos para una indicación específica pueden ser cuestionados de alguna forma. Estamos de acuerdo con las conclusiones de la prueba OPPTIMUM (Norman, 2016) en que los resultados de recientes estudios deben provocar una revisión importante del uso de la progesterona para la profilaxis de los partos pretérmino, una bús-

CUADRO 42-8 Comparación de 17-OHP-C vs. placebo para prevenir el parto pretérmino a las <37 y <34 semanas

Variable	17-OHP-C N = 327	Placebo N = 330	RR (CI 95%)	Valor p ^a
Parto pretérmino <37 semanas:				
Longitud cervical, mm				0.59
<10	5/9 (56)	10/16 (63)	0.89 (0.4-1.78)	
10-20	19/50 (38)	18/40 (45)	0.84 (0.52-1.38)	
>20	58/268 (21)	52/274 (19)	1.4 (0.82-1.52)	
Parto pretérmino <34 semanas:				
Longitud vertical, mm				0.49
<10	5/9 (56)	6/16 (38)	1.48 (0.63-3.51)	
10-20	11/50 (22)	12/40 (30)	0.73 (0.36-1.48)	
>20	25/268 (9)	30/274 (11)	0.85 (0.52-1.41)	

^a Valor p para el término de interacción Breslow-Day.
Datos presentados como n/N (%).
CI (confidence interval): intervalo de confianza; RR (relative risk): riesgo relativo; 17-OHP-C:17-caproato de hidroxiprogesterona.
Datos de Grobman, 2012.

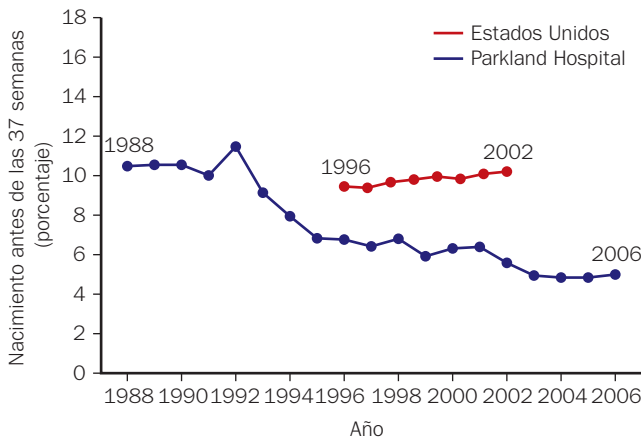


FIGURA 42-8 Porcentaje de nacimientos antes de las 37 semanas de gestación en el Hospital Parkland desde 1988 a 2006 comparado con los de Estados Unidos desde 1996 al 2002. Análisis en ambas cohortes se limitó a infantes únicos nacidos vivos ≥ 500 g que recibieron cuidados prenatales. (Reproducida con permiso de Leveno KJ, McIntire DD, Bloom SL, et al. Decreased preterm births in an innercity public hospital. *Obstet Gynecol* 2009 Mar;113(3):578-584.)

queda para identificar las mujeres específicas que pudieran beneficiarse y redoblar los esfuerzos para encontrar estrategias alternativas para evitar el parto pretérmino en las mujeres en riesgo.

■ Programas territoriales de salud

Un sistema prenatal bien organizado baja la tasa de partos pretérmino en poblaciones indigentes de alto riesgo (Creasy, 1980). Un ejemplo es el sistema clínico prenatal del Hospital Parkland (Leveno, 2009). Como se muestra en la [figura 42-8](#), la tasa de partos pretérmino que disminuyó entre 1988 y 2006 coincidió con un alza sustancial en la asistencia al cuidado prenatal. A principios del año 1990, se hizo un esfuerzo concertado para mejorar el acceso al cuidado prenatal al crear cuidados perfectos que comenzaron con la inscripción prenatal y que se extendió hasta el parto y el puerperio. Las clínicas prenatales fueron ubicadas estratégicamente a través del condado de Dallas para proveer acceso conveniente para nuestras pacientes. Los protocolos prenatales se usan por las enfermeras profesionales en todas las clínicas para garantizar cuidados homogéneos. Las mujeres con embarazo de alto riesgo de complicaciones son remitidas a nuestro hospital como parte central del sistema de atención. Aquí, las clínicas de medicina materno-fetal operan cada día de la semana y están cubiertos por residentes y parteras y supervisados por miembros del cuerpo docente y profesorado.

Por tanto, el cuidado prenatal se considera un componente de un sistema de salud pública organizado con base en la comunidad. Creemos que la disminución de partos pretérmino experimentado en nuestro hospital de la zona urbana empobrecida es al menos parcialmente atribuible a un programa de salud pública con base en el territorio específicamente dirigido a las poblaciones minoritarias de mujeres embarazadas. Un sistema de salud similar para las mujeres indigentes en la Universidad de Alabama en Birmingham también produjo resultados beneficiosos (Tita, 2011).

MANEJO DE LA RUPTURA PREMATURA DE LAS MEMBRANAS PRETÉRMINO

Los métodos utilizados para diagnosticar las membranas desgarradas se detallan en el capítulo 22 (p. 435). Una historia de fuga de

líquido vaginal, ya sea con un flujo continuo o abundante, debe conllevar un examen con espéculo para visualizar una acumulación vaginal de fluido amniótico, un fluido claro a través del canal cervical, o ambos. La confirmación de PPRM a menudo está acompañada por un examen sonográfico para valorar el volumen del fluido amniótico e identificar la variedad de presentación fetal, si no está previamente determinada, y estimar la edad gestacional. Una vez que PPRM se identifica, el esquema general que se muestra en el [cuadro 42-9](#) puede guiar el procedimiento.

■ Historia natural

Cox y asociados (1988) describieron los resultados consecutivos del embarazo de 298 mujeres que dieron a luz espontáneamente después de la ruptura de las membranas entre las 24 y 34 semanas de gestación en el Hospital Parkland. Aunque esta complicación fue identificada en sólo 1.7% de embarazos, contribuyó al 20% de todas las muertes perinatales. En el momento que ellos lo presentaron, 76% de las mujeres estaban ya en trabajo de parto y 5% tuvieron su parto por otras complicaciones. Por tanto, sólo 19% inicialmente se les permitió la manipulación de las futuras madres. En última instancia, el parto se les retrasó 48 horas o más después de la ruptura de las membranas en sólo 7% del total de la cohorte de estudio. Hubo beneficio notable del parto retardado, sin embargo, porque ninguno de los neonatos murió en este grupo. Esto contrastó con una tasa de muerte neonatal de 80 por 1 000 en recién nacidos pretérmino que nacieron dentro de las 48 horas de la ruptura de la membrana. Nelson y colegas más tarde (1994) informaron resultados similares.

El momento desde PPRM al parto es inversamente proporcional a la edad gestacional cuando la ruptura ocurre (Carroll, 1995). Como se muestra en la [figura 42-9](#), muy pocos días se ganan cuando las membranas se rasgan durante el tercer trimestre comparado con la mitad del embarazo.

■ Hospitalización

La mayoría de los médicos hospitalizan a las mujeres con ruptura de las membranas. Las preocupaciones en cuanto al costo de hospitalizaciones largas son frecuentemente discutibles, porque las mujeres entran en trabajo de parto dentro de una semana o menos después de la ruptura de las membranas. Carlan y colaboradores (1993) aleatoriamente designaron a 67 mujeres con ruptura de membranas en las casas o al cuidado del hospital. Ningún beneficio se encontró para la hospitalización y las estancias maternas en el hospital fueron reducidas en 50% en aquellas que fueron enviadas a casa, 14 contra 7 días. Curiosamente, los investigadores enfatizaron que este estudio era muy pequeño para concluir que el cuidado en la casa fue más seguro en relación con el prolapso del cordón umbilical.

■ Parto intencional

Antes de 1970, el trabajo de parto era usualmente inducido en las mujeres con ruptura de membranas por miedo a la sepsis. El riesgo de infección materna y el riesgo de prematuridad del feto varían de acuerdo con la edad gestacional en el momento de la ruptura de las membranas y las decisiones de manipulación giran en este balance. Con relación al embarazo periviable, Morales (1993b) manejo de manera expectante a 94 embarazos de un solo feto con ruptura de membranas antes de las 25 semanas. El promedio del tiempo ganado fue de 11 días. Aunque 41% de infantes sobrevivieron hasta 1 año de edad, sólo 27% de la cohorte original fueron neurológicamente normales. Resultados similares fueron informados por Farooqi (1998) y Winn (2000) y sus colegas. El cuidado de estos embarazos tempranos se discute en la página 807.

CUADRO 42-9 Cuidado de la ruptura prematura de las membranas pretérmino

Edad gestacional	Cuidados
34 semanas o más	Plan de parto: inducción del trabajo de parto a menos que se contraindique Profilaxis para estreptococo grupo B ^a Ciclo corto de corticoesteroides puede ser considerado hasta las 36 ^{6/7} semanas ^b
32 a 33 semanas completas	Manejo expectante Profilaxis para estreptococo grupo B ^a Ciclo corto de corticoesteroides ^c Antimicrobianos para prolongar la latencia
24 a 31 semanas completas	Manejo expectante Profilaxis de estreptococo grupo B ^a Ciclo corto de corticoesteroide Tocolíticos: no hay consenso Antimicrobianos para prolongar la latencia Sulfato de magnesio para la neuroprotección puede considerarse ^d
<24 semanas	Manejo expectante o inducción del trabajo de parto ^e Profilaxis de estreptococo grupo B no se recomienda ^f Puede ser considerado un ciclo corto de corticoesteroide ^{e,f} Tocolíticos: no hay consenso ^{e,f} Antimicrobianos ^{e,g}

^a La figura 64-7 (p. 1222) perfila la profilaxis del estreptococo grupo B para las gestaciones pretérmino.
^b Puede ser considerada entre las 34^{0/7} y 36^{6/7} semanas en aquellas que no han recibido un ciclo previo de corticoesteroides prenatales.
^c El uso repetido o de rescate de los corticoesteroides con ruptura prematura de membrana es controversial.
^d El sulfato de magnesio para la neuroprotección en concordancia con uno de los estudios más grandes.
^e Véase Supervivencia neonatal periviable (p. 806) para ayudar en la consulta del paciente y en la toma de decisiones.
^f La intervención no recomendada antes de la viabilidad pero puede ser considerada tan temprano como a las 23^{0/7} semanas de gestación.
^g Puede ser considerada tan temprano como a las 20^{0/7} semanas de gestación.
Datos del American College of Obstetricians and Gynecologists 2016a, d, 2017a, e.

Para PPROM en general, dos pruebas aleatorias en el año 1990 compararon el trabajo de parto inducido con manejo expectante (Cox,

1995; Mercer, 1993). En ambos estudios, el balance de riesgo y beneficio fue difícil de establecer, pues ni el parto inmediato ni el

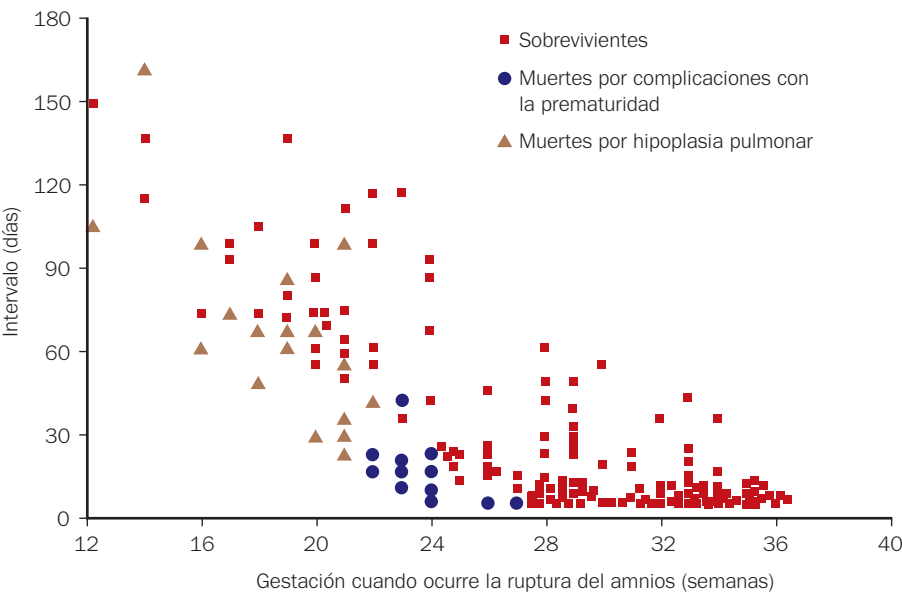


FIGURA 42-9 Relación del momento entre la ruptura de las membranas pretérmino y el parto en 172 embarazos de un solo feto. (Reproducida con permiso de Carroll SG, Blott M, Nicolaides KH: Preterm prelabor amniorrhexis: Outcome of live births, *Obstet Gynecol* 1995 Jul;86(1):18-25.)

manejo expectante fue probado que fuera superior para los resultados neonatales. Lieman y asociados (2005) hallaron que los resultados neonatales no mejoraron con el manejo expectante más allá de las 33 semanas. McElrath y colaboradores (2003) hallaron que la prolongada latencia después de la ruptura de la membrana no estaba asociada con una incidencia mayor de daño neurológico fetal. Un correlato importante es que la infección, específicamente corioamnionitis, se reconoce como un factor de riesgo para el desarrollo de daño neurológico neonatal (Gaudet, 2001; Wu, 2000).

Bond y colegas (2017) recientemente compararon un parto temprano planificado con manejo expectante para mujeres con PPROM antes de las 37 semanas de gestación. Ellos evaluaron 12 pruebas aleatorias que totalizaron 3 617 mujeres y 3 628 recién nacidos. No se identificaron diferencias clínicas importantes en la incidencia de la sepsis neonatal entre mujeres que parieron inmediatamente y las que se manejaron de manera expectante. Aunque la incidencia de corioamni-

tis fue más baja, los recién nacidos de las mujeres de la muestra aleatoria para un parto temprano, tuvieron más posibilidades de nacer a una edad gestacional más temprana y sufrieron mayores secuelas perinatales. Los autores concluyeron que en mujeres con ruptura de membranas antes de las 37 semanas de gestación sin contraindicaciones de continuar el embarazo, una política de manejo expectante con monitoreo cuidadoso fue asociada con mejores resultados tanto para la madre como para el recién nacido.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016d) ha reconocido las controversias del parto inmediato comparado con manejo expectante. Claramente, la edad gestacional es una consideración importante. A las 24^{0/7} hasta las 33^{6/7} semanas, se recomienda el manejo expectante en ausencia de un estatus fetal que no sea seguro, como corioamnionitis clínica, o abrupción de la placenta. A las 34^{0/7} semanas de gestación o más adelante, el parto es aún recomendado por el Colegio para todas las mujeres con ruptura de membranas. Nuestras prácticas actuales en el Hospital Parkland son consistentes con estas recomendaciones.

■ Consideraciones con manejo expectante

Varios escenarios ameritan consideración durante el manejo expectante. Uno es la realización de examen cervical digital. Alexander y colegas (2000) analizaron los hallazgos en mujeres con PPROM manejadas de manera expectante entre las 24 y las 32 semanas de gestación. Ellos compararon aquellas que tuvieron uno o dos exámenes cervicales con las mujeres que no fueron examinadas. Las que fueron examinadas, tuvieron un intervalo entre la ruptura y el parto de 3 días comparado con 5 días en las que no se examinaron. Esta diferencia no empeoró los resultados maternos o neonatales.

La ruptura de las membranas después de la amniocentesis del segundo trimestre es poco común (capítulo 14, p. 293). Comparado con las mujeres con ruptura espontánea durante el segundo trimestre, Borgida y asociados (2000) hallaron que los embarazos complicados por PPROM después de la amniocentesis genética dieron lugar a mejores resultados perinatales significativos. La tasa de supervivencia perinatal fue de 91%. Después de la consulta, las mujeres afectadas son comúnmente tratadas con manejo expectante como pacientes externos con estrecha vigilancia del volumen del fluido amniótico (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016d). En las series citadas anteriormente, el tiempo medio para la documentación de un volumen de fluido amniótico normal después de la amniocentesis se aproximó a 2 semanas.

La tocólisis ha sido utilizada en pocos estudios. En mujeres con ruptura de membranas y ausencia de trabajo de parto, la tocólisis profiláctica no mejora los resultados neonatales pero está asociada con mayores tasas de corioamnionitis (Mackeen, 2014). De manera similar, la tocólisis terapéutica —para aquellas con ruptura de membranas y trabajo de parto— tampoco ha provisto de beneficio perinatal significativo (Garite, 1987).

Hay incertidumbre en cuanto a PPROM en la mujer que ha sufrido cerclaje cervical. McElrath y asociados (2002) estudiaron 114 mujeres con cerclaje puesto, quienes más tarde tuvieron ruptura de membranas antes de las 34 semanas. Ellas fueron comparadas con 288 controles. Los resultados del embarazo fueron equivalentes en ambos grupos. La retención del cerclaje por más de 24 horas después de la ruptura de las membranas pretérmino, puede estar asociada con la prolongación del embarazo; sin embargo, hay riesgo de infección intrauterina y sus consecuencias (Giraldo-Isaza, 2011; Laskin, 2012). Como se discute en capítulo 18 (p. 357), tal tratamiento es controvertido.

Con PPROM en general, el volumen del líquido amniótico que permanece después de la ruptura de las membranas parece tener importancia para el pronóstico en embarazos antes de las 26 semanas. Hadi y colegas (1994) describieron 178 embarazos con ruptura de membranas entre las 20 y 25 semanas. Casi 40% desarrollaron oligohidramnios, definido por la ausencia de sacos de fluido que median 2 cm o más. Virtualmente todas las mujeres con oligohidramnios parieron antes de las 25 semanas, mientras que 85% con un volumen del fluido amniótico adecuado tuvieron sus partos en el tercer trimestre. Carroll y colaboradores (1995) no observaron casos de hipoplasia pulmonar en fetos nacidos después de la ruptura de las membranas a las 24 semanas o más allá. Esto sugiere que 23 semanas o menos es el umbral para el desarrollo de hipoplasia pulmonar (capítulo 7, p. 133). Aún más, cuando se contempla un manejo expectante temprano, la consideración es también dada a oligohidramnios y resultantes deformidades por compresión de las extremidades (capítulo 11, p. 232).

Otros factores de riesgo también han sido evaluados. Primero, en neonatos nacidos de mujeres con lesiones activas por herpes que tuvieron un manejo expectante, el riesgo de morbilidad infecciosa pareció ser sobrepasado por los riesgos asociados por parto pretérmino (Major, 2003). Segundo, Lewis y colaboradores (2007) hallaron que el manejo expectante de mujeres con PPROM y presentación no cefálica estuvo asociado con una tasa más alta de prolapsos del cordón umbilical, en especial antes de las 26 semanas.

■ Corioamnionitis clínica

Como se ha discutido, la infección es una preocupación importante con la ruptura de las membranas. Mientras que algunos casos permanecen subclínicos, si la corioamnionitis se diagnostica, se inician esfuerzos rápidos para efectuar el parto, preferentemente vaginal. Debido a que sólo la leucocitosis materna no es un hallazgo consistente, *la fiebre es el único indicador confiable para el diagnóstico de corioamnionitis*. Las prácticas y protocolos institucionales varían en la definición del límite de temperatura. Tradicionalmente, una temperatura de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) que acompañe la ruptura de las membranas ha implicado una infección. En el Hospital Parkland, nosotros nos adherimos a este criterio.

En 2015, un taller patrocinado por el NICHD se convocó y sugirió renombrar esta afección “infección e inflamación intraamniótica” (Higgins, 2016). Los méritos y utilidad clínica de esta novel terminología “triple I”, han sido cuestionados (Barth, 2016). No obstante, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b) recientemente revisó ambas definiciones y límites de temperatura para la infección intraamniótica. Utilizando estas nuevas definiciones, el diagnóstico de posible infección intraamniótica se hace cuando la temperatura materna es de $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ o cuando la temperatura materna es de 38.0 a 38.9°C y un factor de riesgo clínico adicional está presente. Los factores sugeridos incluyen baja paridad, múltiples exámenes digitales, el uso de monitores internos fetales y uterinos maternos, fluido amniótico manchado de meconio y la presencia de ciertos patógenos en el tracto genital. Ejemplos, estreptococos grupo B y agentes transmitidos sexualmente. La fiebre materna aislada se define como cualquiera temperatura materna entre 38.0°C y 38.9°C sin factores de riesgo adicionales presentes y con o sin elevación persistente de la temperatura.

Con la corioamnionitis, la morbilidad neonatal y fetal se incrementa sustantivamente. Alexander y colegas (1998) estudiaron 1 367 neonatos de muy bajo peso al nacer que nacieron en el Parkland Hospital. Aproximadamente 7% nacieron de mujeres con corioamnionitis manifiesta y sus resultados fueron compara-

dos con recién nacidos similares sin infección clínica. Los del grupo infectado tuvieron incidencias más altas de sepsis, RDS, comienzo de convulsiones tempranas, hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular. Los investigadores concluyeron que estos recién nacidos de muy bajo peso al nacer eran vulnerables a daño neurológico atribuible a la corioamnionitis. Yoon y colegas (2000) encontraron que la infección intraamniótica en neonatos pretérmino estaba relacionada con el incremento de las tasas de parálisis cerebral. Petrova y asociados (2001) estudiaron más de 11 millones de nacimientos de fetos únicos vivos en Estados Unidos de 1995 a 1997. Durante el trabajo de parto, 1.6% de todas las mujeres tuvieron fiebre y esto fue un pronosticador de muerte relacionada con la infección en neonatos a término y pretérmino.

■ Terapia antimicrobiana

Las patogénesis microbianas propuestas para el trabajo de parto espontáneo pretérmino o ruptura de las membranas han provocado que los investigadores den varios antimicrobianos para prevenir el parto. Mercer y asociados (1995) revisaron 13 pruebas aleatorias realizadas antes de las 35 semanas. Su metaanálisis indicó que sólo tres de 10 resultados eran *posiblemente* beneficiosos: 1) pocas mujeres desarrollaron corioamnionitis, 2) pocos recién nacidos desarrollaron sepsis y 3) el embarazo fue prolongado 7 días, más frecuente en las mujeres que se les dio antimicrobianos. Las tasas de supervivencia neonatal, de enterocolitis necrotizante, RDS o hemorragia intracraneal, sin embargo, no fueron afectadas.

Para tratar este asunto aún más, la Red MFMU diseñó una prueba para estudiar manejo expectante con placebo o con un régimen de antibiótico de 7 días. El tratamiento incluyó la ampicilina intravenosa más la eritromicina cada 6 horas por 48 horas que fue seguido por la amoxicilina oral más la eritromicina, cada 8 horas por 5 días. Las mujeres tuvieron ruptura de las membranas entre las 24 y 32 semanas de gestación. No administraron ni tocolíticos ni corticosteroides. Las mujeres tratadas con antimicrobianos tuvieron significativamente muy pocos recién nacidos con RDS, enterocolitis necrotizante y resultados adversos compuestos (Mercer, 1997). El periodo de latencia también fue de manera significativa largo. Específicamente, 50% de las mujeres que se les administró un régimen antimicrobiano permanecieron sin el parto después de 7 días de tratamiento, comparado con sólo 25% de las que le dieron placebo. También, un número mayormente significativo de embarazos tratados terminó a los 14 y 21 días. La colonización de estreptococos grupo B cervicovaginal no alteró estos resultados.

Otros estudios han examinado la eficacia de tratamientos más cortos y diferentes combinaciones antimicrobianas. Los tratamientos de tres días comparados con los regímenes de 7 días usando la ampicilina o la ampicilina-sulbactam aparecen igualmente efectivos en relación con los resultados perinatales (Lewis, 2003; Segel, 2003). De modo parecido, la eritromicina comparada con placebo ofreció un rango de beneficios neonatales significativos. Sin embargo, el régimen de la amoxicilina-clavulánico no fue recomendado, por su asociación con una incidencia aumentada de enterocolitis necrotizante neonatal.

Algunos predijeron que la terapia antimicrobiana prolongada en tales embarazos podría tener consecuencias no deseadas (Carroll, 1996; Mercer, 1999). Stoll y asociados (2002) estudiaron 4 337 neonatos que pesaban de 400 a 1 500 g y que habían nacido de 1998 a 2000. Sus resultados fueron comparados con los de 7 606 neonatos de similar peso al nacer, nacidos desde 1991 al 1993 y anteriores a la práctica de profilaxis antibiótica. La tasa global de sepsis con inicio temprano no se modificó entre estos dos estadios.

Pero la tasa de sepsis por estreptococos grupo B bajó de 5.9 cada 1 000 nacimientos en el grupo de 1991 a 1993, a 1.7 por 1 000 nacimientos en el grupo de 1998 a 2000. Comparando estas mismas épocas, la tasa de sepsis por *Echerichia coli*, sin embargo, se elevó de 3.2 a 6.8 por 1 000 nacimientos. Casi 85% de coliformes aislados de la cohorte más reciente fueron resistentes a la ampicilina. Los neonatos con comienzo temprano de sepsis tuvieron más probabilidades de morir, en especial si fueron infectados con coliformes. A largo plazo, Kenyon y colaboradores (2008a) hallaron que los antimicrobianos dados a mujeres con PPRM no tuvieron efecto sobre la salud de los niños de 7 años.

■ Corticoesteroides para acelerar la madurez pulmonar del feto

El uso de corticoesteroides prenatales en el entorno de PPRM fue anteriormente considerado controvertido, pues la magnitud de los beneficios no fue tan grande como cuando las membranas estaban intactas. Un ciclo sólo de corticoesteroides, sin embargo, ahora se recomienda para las mujeres embarazadas con ruptura de las membranas entre 24^{0/7} y 34^{0/7} semanas de gestación (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a). Como con la periviabilidad (p. 807), un ciclo sólo de corticoesteroides tan temprano como en la semanas 23 en aquellas que están en riesgo de parto pretérmino dentro de los 7 días puede ser considerado (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017e). Una controversia similar se encuentra en el otro final del espectro de edad gestacional, en el cual la administración de corticoesteroides en el periodo pretérmino tardío está también bajo consideración (p. 823).

■ Reparación de las membranas

Selladores de tejido se utilizan para varios propósitos en medicina, incluyendo el lograr la hemostasia quirúrgica. Como se discutió en el capítulo 18 (p. 351), hay informes limitados de selladores en la reparación de membranas fetales. Crowley y colaboradores (2016) recientemente revisaron la evidencia disponible y concluyeron que los datos son actualmente insuficientes para evaluar los procedimientos selladores para la ruptura de las membranas. En el Parkland Hospital, no utilizamos en la actualidad esos agentes para esta indicación.

MANEJO DE TRABAJO DE PARTO PRETÉRMINO CON LAS MEMBRANAS INTACTAS

Las mujeres con signos y síntomas de trabajo de parto pretérmino con las membranas intactas se manejan de forma similar a aquellas con PPRM. Si es posible, el parto antes de las 34 semanas debe ser retrasado. Los fármacos utilizados para abatir o suprimir las contracciones uterinas pretérmino son discutidos posteriormente.

■ Amniocentesis para detectar la infección

Varias pruebas han sido utilizadas para diagnosticar infección intraamniótica (Andrews, 1995; Romero, 1993; Yoon, 1996). Aunque tal infección puede ser confirmada con un resultado de prueba positivo, hay poca utilidad para la amniocentesis de rutina (American College of Obstetricians and Gynecologists (2017b).

■ Corticoesteroides para la maduración del pulmón del feto

Debido a que se descubrió que los glucocorticoesteroides aceleraban la maduración en fetos pretérminos de ovejas, Liggins y Howie (1972) los evaluaron para tratar a las mujeres. La terapia con corticoesteroides fue efectiva en bajar la incidencia de RDS y las tasas de mortalidad neonatal si el parto se retardaba al menos por 24 horas después de la *iniciación* con la betametasona. Los niños expuestos a los corticoesteroides en estos estudios tempranos ahora se han seguido hasta la edad de 31 años sin efectos adversos detectados. En 1995, un panel de la Conferencia de Desarrollo de Consenso del Instituto Nacional de Salud (NIH, National Institute of Health) recomendó corticoesteroides para la maduración del pulmón fetal en la amenaza de parto pretérmino. En una reunión posterior, otra Conferencia del NIH (2000) concluyó que los datos eran insuficientes para valorar la efectividad de los corticoesteroides en embarazos complicados por hipertensión, diabetes, gestación múltiple, restricción del crecimiento fetal o hidropesía fetal. Sin embargo, se concluyó que era razonable administrar corticoesteroides a estas mujeres.

Un metaanálisis reciente por Roberts y asociados (2017) de 30 estudios con un total de 7 774 mujeres y 8 158 infantes cuantificaron los beneficios de un ciclo único de corticoesteroides. El tratamiento fue asociado con bajas tasas de muerte perinatal, muerte neonatal, RDS, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, necesidad de ventilación mecánica e infección sistémica en las primeras 48 horas de vida. No se obtuvieron beneficios para la enfermedad crónica pulmonar, la muerte en la niñez o retraso en el neurodesarrollo en la niñez. La terapia no se asoció con la corioamnionitis. Entre paréntesis, los corticoesteroides dados profilácticamente a las mujeres en riesgo de parto pretérmino en países de ingresos bajos y medios realmente *incrementaron* las tasas de mortalidad perinatal (Althane, 2015).

Un ciclo único de corticoesteroides se recomienda en la actualidad por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) para mujeres entre las 24 y 34 semanas que están en riesgo de parto dentro de 7 días. Esta recomendación para gemelos prematuros ha sido cambiada (Viteri, 2016). Los límites de la edad gestacional para la administración de corticoesteroides están siendo explorados ahora. Para los embarazos de 23 semanas y un riesgo de parto dentro de 7 días, se puede considerar un ciclo único de corticoesteroides (p. 807). La administración de corticoesteroides durante el periodo periviable está vinculado a la decisión de la familia en cuanto a la reanimación y debe considerarse en ese contexto (American College of Obstetricians and Gynecologists (2017e).

La betametasona y la dexametasona parecen ser equivalentes para la maduración pulmonar fetal (Murphy, 2007). Estos dos fármacos son comparables en la reducción de las tasas de morbilidad importantes neonatales en recién nacidos pretérmino (Elimian, 2007). Un ciclo de tratamiento puede ser dos dosis de 12 mg de la betametasona, y cada dosis se administra intramuscular, cada 12 horas en 24 horas. Con la dexametasona, dosis de 6 mg intramuscular se administran cada 12 horas por cuatro dosis. Debido a que el tratamiento por menos de 24 horas logra ser beneficioso y reduce las tasas de morbilidad y mortalidad neonatales, una primera dosis de corticoesteroides prenatal se administra sin tener en cuenta la habilidad de completar dosis adicionales antes del parto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a).

Mujeres en riesgo de parto pretérmino tardío

La Red MFMU condujo una prueba aleatoria para valorar si la administración de la betametasona prenatal a las mujeres que tenían probabilidades de parto en el periodo pretérmino tardío

disminuirían las complicaciones respiratorias y otras neonatales (Gyamfi-Bannerman, 2016). Aunque sólo 60% de la cohorte de estudio de 2 831 mujeres recibieron ambas inyecciones, la tasa de complicaciones respiratorias medidas como un resultado compuesto fue más baja con el uso de corticoesteroides comparado con el placebo, 11.6 *versus* 14.4%. Debido a estos resultados, la consideración para la administración de un ciclo único de la betametasona para mujeres entre las 34^{0/7} y las 36^{6/7} semanas se ha recomendado por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) y la Sociedad para la Medicina Materno-Fetal (2016a).

La adopción de esta práctica no ha sido universal. Hay preocupaciones con la seguridad neonatal a corto y a largo plazo (Crowther, 2016; Kamath-Rayne, 2016). Específicamente, en los recién nacidos que reciben la betametasona, las tasas de hipoglucemia fueron significativamente mayores (Gyamfi-Bannerman, 2016). La hipoglucemia es en particular preocupante por posibles consecuencias a largo plazo que incluyen retraso del desarrollo (Kerstjens, 2012). Otra advertencia es que los efectos más grandes de la betametasona incluyeron una reducción de la taquipnea transitoria del recién nacido, una afección autolimitante con poco significado clínico (Kamath-Rayne, 2016). Concretamente, las tasas de taquipnea transitoria del recién nacido fueron de 6.7 y 9.9% en los que les dieron la betametasona y el placebo, respectivamente. Estas tasas son de tres a cuatro veces más altas que las reportadas por el Consorcio sobre Trabajo de Parto Seguro (2010), que fue un estudio retrospectivo observacional que extrajo información detallada del trabajo de parto y parto de 19 hospitales en todo Estados Unidos de 233 844 partos. Debido a estas preocupaciones, nosotros no suministramos corticoesteroides más allá de las 34 semanas en el Hospital Parkland en estos momentos.

Ciclos repetidos

Ciclos adicionales *versus* únicos de corticoesteroides intramuscular para la maduración pulmonar ha sido el tema de dos grandes pruebas. Aunque ambas encontraron que los cursos repetidos fueron beneficiosos en la reducción de las tasas de morbilidad respiratoria neonatal, las consecuencias a largo plazo fueron muy diferentes. En un estudio aleatorio por Crowther y asociados (2007), todas las mujeres en riesgo de parto pretérmino se les dio un ciclo primario de la betametasona. A las mujeres se les dio dosis seriadas semanales de 11.4 mg de la betametasona por riesgo persistente o se les dio placebo. Estas investigaciones no encontraron ningún efecto adverso en los infantes seguidos hasta 2 años. Wapner y colaboradores (2007) estudiaron infantes nacidos de 450 mujeres a quienes se designó aleatoriamente para recibir ciclos repetidos dados semanalmente. Un alza no significativa en la tasa de parálisis cerebral se identificó en infantes expuestos a ciclos repetidos. La dosis doble de la betametasona en este estudio era preocupante porque alguna evidencia experimental apoya el punto de vista de que los efectos adversos son dependientes de las dosis (Bruschettini, 2006). Stiles (2007) resumió estos dos estudios como “ganancia temprana, preguntas de largo plazo”. Nosotros estamos de acuerdo y en el Hospital Parkland, seguimos la recomendación del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) de terapia de un solo ciclo.

Terapia de emergencia

Esto se refiere a la administración de una dosis de corticoesteroides cuando el parto se torna inminente y han pasado más de 7 días desde la dosis inicial. En una prueba aleatoria, 326 mujeres recibieron el placebo o una dosis única de 12 mg de la betametasona (Peltoniemi, 2007). Paradójicamente, la dosis de emergencia

de la betametasona incrementó el riesgo de RDS. En otro estudio aleatorio de 437 mujeres con gestaciones <33 semanas, Garite y asociados (2009) informaron tasas considerablemente más bajas de complicaciones respiratorias y morbilidad neonatal combinada con corticoesteroides de emergencia *versus* placebo. Las tasas de mortalidad perinatal y otras morbilidades, sin embargo, no difirieron. Por último, McEvoy y colegas (2010) hallaron que los infantes tratados habían mejorado la resistencia pulmonar.

Garite y colaboradores (2009) designaron aleatoriamente 437 mujeres con fetos únicos o gemelos <33 semanas de gestación y con membranas intactas a un ciclo de emergencia de la betametasona o la dexametasona o el placebo. Estas mujeres todas habían completado anteriormente un ciclo único de corticoesteroides antes de las 30 semanas de gestación y al menos 14 días antes del ciclo de emergencia. Se desarrolló RDS en 41% de recién nacidos que se les dio corticoesteroides de emergencia comparado con 62% de los que se les aleatorizó con el placebo. Las tasas de otras morbilidades atribuibles a la prematuridad no difirieron. En un metaanálisis, Crowther y colegas (2011) concluyeron que un ciclo único de corticoesteroides debía ser considerado en mujeres cuyo ciclo anterior fue administrado 7 días previamente y que estuvieran <34 semanas de gestación. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) ha tomado la posición de que un único ciclo de emergencia de corticoesteroides prenatales *sea considerado* en las mujeres antes de las 34 semanas cuyo ciclo anterior fue administrado mínimo 7 días atrás. Los efectos de la terapia emergente más allá de las 34 semanas son desconocidos en la actualidad. En el Parkland Hospital, nosotros no suministramos ciclos adicionales de corticoesteroides más allá de la terapia inicial de ciclo único.

■ Sulfato de magnesio para neuroprotección

Los neonatos de muy bajo peso al nacer cuyas madres fueron tratadas con sulfato de magnesio para el trabajo de parto pretérmino o preeclampsia se descubrieron que tuvieron una incidencia reducida de parálisis cerebral a los 3 años (Grether, 2000; Nelson, 1995). Debido a esto, se diseñaron pruebas al azar para investigar esta hipótesis. En una prueba, 1 063 mujeres en riesgo de parto antes de las 30 semanas se les dio el sulfato de magnesio o el placebo (Crowther, 2003). La exposición al magnesio mejoró algunos resultados perinatales. A saber, las tasas de muerte neonatal y parálisis cere-

bral fueron más bajas en el grupo tratado con el magnesio, pero este estudio no fue lo suficientemente impulsado. El multicentro de prueba francés informado por Marret y asociados (2008) tuvieron problemas similares.

La evidencia convincente para la neuroprotección con el magnesio vino del estudio de la Red MFMU —Estudio BEAM, Efectos Beneficiosos del Sulfato de Magnesio Prenatal (*Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Sulfate—BEAM—Study*) (Rouse, 2008). Éste fue una prueba controlada de placebo en 2 241 mujeres en riesgo inminente de parto pretérmino entre las 24 y 31 semanas. Las mujeres escogidas al azar para el sulfato de magnesio se les dio un bolo de 6 g durante 20 a 30 minutos seguido por una infusión de mantenimiento de 2 g por hora. El sulfato de magnesio se estaba infundiendo en el momento del parto en alrededor de la mitad de las mujeres tratadas. Un seguimiento de 2 años estuvo disponible para 96% de los niños. Los resultados se muestran en el **cuadro 42-10**. Esta prueba puede ser interpretada diferentemente en dependencia de las metodologías estadísticas empleadas. Algunos interpretan que estos hallazgos significan que la infusión de magnesio evita la parálisis cerebral a pesar de la edad gestacional cuando se dió la terapia. Aquellos con diferente punto de vista concluyeron que esta prueba sólo apoya el uso de sulfato de magnesio para evitar la parálisis cerebral antes de las 28 semanas.

Posterior a estos estudios, Doyle y colegas (2009) revisaron cinco pruebas al azar para valorar los efectos neuroprotectores. Un total de 6 145 infantes se estudiaron y estos investigadores concluyeron que la exposición al magnesio comparado con la no exposición bajó considerablemente los riesgos para la parálisis cerebral. Se calculó que el tratamiento dado a 63 mujeres evitaría un caso de parálisis cerebral.

La controversia alrededor de la eficacia del magnesio para la neuroprotección, provocó un debate en la reunión anual de 2011 de la Sociedad para la Medicina Materno-Fetal. Rouse (2011) habló por los beneficios del sulfato de magnesio, mientras que Sibai (2011) retó que los beneficios informados eran falsos positivos debido al error estadístico aleatorio en el metaanálisis de Doyle (2009). Otra peculiaridad es la aparente falta de respuesta a la dosis para la eficacia (McPherson, 2014). Debido a que ninguno de los estudios individuales halló un beneficio del sulfato de magnesio para la neuroprotección, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a) concluyó que los que elegían profilaxis debían desarrollar pautas específicas. Para guiar dicha terapia, el Colegio Americano

CUADRO 42-10 Sulfato de magnesio para la prevención de parálisis cerebral^a

Resultado perinatal ^a	Tratamiento		
	Sulfato de magnesio núm. (%)	Placebo núm. (%)	Riesgo relativo (CI 95%)
Infantes con seguimiento de 2 años	1 041 (100)	1 095 (100)	—
Muerte fetal o infantil	99 (9.5)	93 (8.5)	1.12 (0.85-1.47)
Parálisis cerebral moderada o grave:			
General	20/1 041 (1.9)	3/1 095 (3.4)	0.55 (0.32-0.95)
<28-31 semanas ^b	12/442 (2.7)	30/496 (6)	0.45 (0.23-0.87)
≥24-27 semanas ^b	8/599 (1.3)	8/599 (1.3)	1.00 (0.38-2.65)

^a Resultados seleccionados del estudio BEAM (*Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Sulfate*): Efectos Beneficiosos del Sulfato de Magnesio Prenatal.

^b Semanas de gestación en el momento de la aleatorización.

CI: índice de confianza.

Datos de Rouse, 2008.

de Obstetras y Ginecólogos (2012) emitió una Lista de Control de Seguridad del Paciente (*Patient Safety Checklist*) para el uso del sulfato de magnesio para la neuroprotección. Para aquellas con PPRM, la profilaxis puede ser considerada de manera similar. En el Parkland Hospital, nosotros suministramos el sulfato de magnesio para la neuroprotección a las amenazadas de parto pretérmino de 24^{0/7} a las 27^{6/7} semanas.

■ Antimicrobianos

Los resultados han sido desalentadores en estudios con antimicrobianos dados para detener el trabajo de parto pretérmino. De un metaanálisis de Cochrane, la profilaxis antimicrobiana dada a las mujeres con membranas intactas no redujo las tasas de partos pretérmino, ni afectó otros resultados a corto plazo clínicamente importantes (Flenady, 2013). Sin embargo, las tasas de daños a largo y corto plazo fueron más altas para los niños de madres expuestas a los antibióticos. Kenyon (2001) informó un estudio del Grupo Colaborativo ORACLE de 6 295 mujeres con trabajo de parto pretérmino espontáneo y membranas intactas, pero sin evidencia de infección. Las mujeres fueron designadas al azar para recibir terapia de antimicrobiano o placebo. Los resultados primarios de muerte neonatal, enfermedad crónica del pulmón, y anomalías cerebrales importantes fueron similares en ambos grupos. En un seguimiento de la prueba de ORACLE II, la exposición fetal a antimicrobianos en este entorno clínico fue asociado con un incremento en la tasa de parálisis cerebral a los 7 años de edad, comparado con la de los niños sin exposición a los antimicrobianos (Kenyon, 2008b). Muy importante, el uso de antimicrobianos descritos aquí es diferente del que fue dado para la profilaxis de estreptococos grupo B (capítulo 64, p. 1222).

■ Reposo en cama

Éste es una de las intervenciones más frecuentes prescritas durante el embarazo, pero una de las menos estudiadas. Una revisión sistemática concluyó que la evidencia ni apoyaba ni refutaba el reposo en cama para la prevención del parto pretérmino (Sosa, 2004). Goulet y colaboradores (2001) designaron aleatoriamente 250 mujeres canadienses para el cuidado en casa o la hospitalización después del tratamiento de un episodio agudo de trabajo de parto pretérmino y no hallaron beneficios. Sin embargo, han existido informes de posible daño. Kovacevich y colaboradores (2000) informaron que el reposo en cama por 3 días o más incrementó las complicaciones de tromboembolias en 16 por 1 000 mujeres, comparado con sólo 1 por 1 000 con ambulación normal. Promislow y colegas (2004) observaron una pérdida ósea significativa en mujeres embarazadas prescritas a reposo en cama como paciente ambulatorio. Más recientemente, Grobman y asociados (2013) notaron que las mujeres con restricción de la actividad tenían casi 2.5 veces más probabilidades de tener un parto pretérmino antes de las 34 semanas. Este hallazgo, sin embargo, puede reflejar un sesgo de determinación. Es decir, las mujeres con actividad restringida pueden haber sido prescritas a reposo en cama porque ellas se veían con más riesgo inminente de parto pretérmino. McCall y colaboradores (2013) resumieron la literatura del reposo absoluto y encontraron insuficiente evidencia para apoyar su uso. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017d) sugiere que, aunque no frecuentemente recomendado, el reposo absoluto es sólo raramente indicado y la ambulación debe considerarse en la mayoría de los casos.

■ Pesarios vaginales

Anillos de silicona, como el *pesario Arabin*, están siendo utilizados para sostener el cuello de útero en mujeres con un cuello del útero sonográficamente corto. Goya y asociados suministraron a 385

mujeres españolas con una longitud cervical ≤ 25 mm, un pesario de silicona o manejo expectante. Los recién nacidos de parto espontáneo antes de las 34 semanas de gestación ocurrieron en 6% de mujeres en el grupo de pesario, comparado con un 27% en el grupo de manejo expectante. Otra prueba designó al azar casi 100 mujeres con un cuello del útero < 25 mm a las 20 a 24 semanas a los pesarios de silicona con manejo expectante (Hui, 2013). El pesario no bajó la tasa de parto < 34 semanas. Hallazgos similares fueron reportados por Nicolaidis y colegas (2016). La Sociedad para la Medicina Materno-Fetal (2017b) recientemente reconoció los informes opuestos publicados y la falta de un pesario aprobado por la FDA para la indicación de la prevención del parto pretérmino. Ellos recomendaron actualmente la profilaxis con pesario sólo dentro de protocolos de investigación.

■ Cerclaje de rescate o emergencia

Alguna evidencia apoya el concepto de que la incompetencia cervical y el trabajo de parto están en un espectro que da lugar al parto pretérmino. Por consiguiente, los investigadores han evaluado la ubicación del cerclaje después que el trabajo de parto comienza a manifestarse clínicamente. Althuisius y colegas (2003) designaron al azar 23 mujeres con incompetencia cervical antes de las 27 semanas al reposo absoluto, con o sin cerclaje McDonald de emergencia. El retraso del parto fue significativamente mayor en el grupo de cerclaje comparado con las asignadas a reposo absoluto, 54 vs. 24 días, respectivamente. Terkildsen y colaboradores (2003) estudiaron a 116 mujeres que sufrieron cerclaje de emergencia en el segundo trimestre. La nuliparidad, las membranas que se extienden más allá del orificio cervical externo y el cerclaje antes de las 22 semanas fueron asociados con una posibilidad disminuida apreciablemente de continuación importante del embarazo. Para las mujeres que enfrentan un mal pronóstico de embarazo debido a la dilatación cervical a mediados de la gestación, parece razonable ofrecerles el cerclaje de rescate o emergencia con consulta apropiada. Sin embargo, no está claro si dichas intervenciones verdaderamente confieren un beneficio o solamente incrementan el riesgo de ruptura de las membranas e infección (Hawkins, 2017).

■ Tocólisis para tratar el trabajo de parto pretérmino

Aunque varios fármacos y otras intervenciones han sido usados para evitar o inhibir el trabajo de parto pretérmino, ninguno es completamente efectivo. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b) ha concluido que los agentes tocolíticos no prolongan marcadamente la gestación pero logran retardar el parto en algunas mujeres hasta 48 horas. Esto puede permitir el transporte hacia un centro obstétrico con cuidados neonatales de alto nivel y permite tiempo para un ciclo de terapia de corticosteroides. Aunque el parto logra ser retrasado para administrar corticosteroides, el tratamiento no ha mejorado las tasas de resultados perinatales (Gyetvai, 1999).

Los agonistas beta-adrenérgicos, el sulfato de magnesio, bloqueadores de canal de calcio, o la indometacina son agentes tocolíticos recomendados para este uso de corto plazo. El rango para el uso de tocolíticos es debatible. Pero debido a que los corticosteroides no son por lo general usados después de las 34 semanas y debido a que los resultados perinatales en neonatos prematuros son generalmente buenos después de este momento, la mayoría no recomienda el uso de tocolíticos después de las 33 semanas de gestación (Goldenberg, 2002).

En muchas mujeres, los tocolíticos detienen las contracciones temporalmente, pero rara vez evitan el parto pretérmino. El Colegio (2016b) hace notar que la terapia de mantenimiento con toco-

líticos es inefectiva para prevenir el parto pretérmino. Algo importante es que ningún estudio ha mostrado todavía de manera convincente la reducción de los resultados adversos en las tasas de un fármaco tocolítico comparado con placebo (Walker, 2017). Mantener los tocolíticos después de una terapia aguda no es recomendado.

Agonistas de receptor β -adrenérgico

Varios compuestos reaccionan con receptores β -adrenérgicos para reducir los niveles de calcio ionizado intracelular y evitar la activación de las proteínas contráctiles miométricas (capítulo 21, p. 406). De los fármacos β -miméticos en Estados Unidos, la ritodrina y la terbutalina han sido utilizados en la obstetricia, pero sólo ritodrina está aprobada para el trabajo de parto pretérmino por la FDA.

La *ritodrina* fue voluntariamente retirada del mercado en Estados Unidos en 2003, pero una discusión de ritodrina se incluye aquí para presentar asuntos con el uso de fármacos β -miméticos. En una prueba inicial, los neonatos cuyas madres fueron tratadas con la ritodrina por amenaza de parto pretérmino tuvieron tasas más bajas de parto pretérmino y complicaciones (Merkatz, 1980). En una prueba al azar en el Hospital Parkland, la ritodrina intravenosa retardó el parto por 24 horas pero sin otros beneficios (Leveno, 1986b). Estudios adicionales confirmaron un retraso del parto hasta 48 horas (Canadian Preterm Labor Investigators Group, 1992).

La infusión de fármacos β -agonistas ha resultado en graves y hasta fatales efectos colaterales maternos. El edema pulmonar es una preocupación especial y su contribución a la morbilidad se discute en el capítulo 47 (p. 917). En uno de los primeros estudios, la tocolisis fue la tercera causa más común de afección respiratoria aguda y muerte en mujeres embarazadas durante un periodo de 14 años en Mississippi (Perry, 1998). La causa del edema pulmonar es multifactorial. Los factores de riesgo incluyen terapia tocolítica con fármacos β -agonistas, la gestación múltiple, terapia con corticosteroides concurrente, tocolisis por más de 24 horas, e infusión intravenosa de grandes volúmenes de cristaloideos. Los agentes β -agonistas causan retención de sodio y agua y con el tiempo, usualmente 24 a 48 horas, éstos pueden causar recarga de volumen (Hankins, 1988). Los fármacos han sido implicados en una permeabilidad capilar incrementada, alteración del ritmo cardíaco e isquemia del miocardio.

La *terbutalina* es utilizada comúnmente en Estados Unidos para prevenir el trabajo de parto pretérmino. Como la ritodrina, logra causar edema pulmonar (Angel, 1988). La terbutalina en dosis bajas puede ser administrada a largo plazo por bomba subcutánea (Lam, 1988; Perry, 1995). Pero, las pruebas al azar no han demostrado beneficio por la terapia con la bomba de la terbutalina (Guinn, 1998; Wenstrom, 1997). La terbutalina oral dada para prevenir el parto pretérmino es también inefectiva (How, 1995; Parilla, 1993). En una prueba, 203 mujeres con trabajo de parto detenido a las 24 hasta las 34 semanas de gestación fueron designadas aleatoriamente para recibir 5 mg de tabletas de la terbutalina o el placebo cada 4 horas (Lewis, 1996). De los resultados, las tasas de parto a 1 semana, duración de latencia media, edad gestacional media en el momento del parto, e incidencia de recaída del trabajo de parto fueron similares en ambos grupos. Debido a los informes de graves efectos colaterales maternos, la FDA (2011) emitió una advertencia en cuanto al uso de la terbutalina para tratar el trabajo de parto pretérmino. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b) recomienda sólo el uso de la terbutalina en pacientes hospitalizados a corto término como tocolítico o como terapia aguda de taquisístole uterina. Las dosis subcutáneas de 0.25 mg son utilizadas comúnmente para la última indicación. La terbutalina, utilizada como tocolítico previo versión cefálica externa se discute en el capítulo 28 (p. 550).

Sulfato de magnesio

El magnesio iónico en una concentración lo suficientemente alta puede alterar la contractilidad miométrica. Su papel es presumiblemente el de antagonista del calcio y cuando se da en dosis farmacológicas, puede inhibir el trabajo de parto. El sulfato de magnesio intravenoso, suministrado como una dosis de carga de 4 g y seguido de una infusión continua de 2 g/h, usualmente detiene el trabajo de parto (Steer, 1977). Como los agentes β -miméticos, el tratamiento con magnesio puede causar edema pulmonar (Samol, 2005). Sin embargo, esto no ha sido nuestra experiencia en el Hospital Parkland en el tratamiento de decenas de miles de mujeres preeclámpsicas con sulfato de magnesio intravenoso. La farmacología y toxicología del magnesio son considerados en más detalle en el capítulo 40 (p. 737).

Sólo dos estudios aleatorios han evaluado la tocolisis con sulfato de magnesio. Cotton y colegas (1984) compararon el sulfato de magnesio, la ritodrina, y el placebo en 54 mujeres con trabajo de parto pretérmino. Ellos identificaron pocas diferencias en resultados, Cox y colaboradores (1990) al azar designaron 156 mujeres para recibir sulfato de magnesio o infusiones salinas normales. Las mujeres tratadas con magnesio y sus neonatos tuvieron idénticos resultados comparados con los que se les dio el placebo. Debido a estos resultados, este método de tocolisis fue abandonado en el Hospital Parkland. De manera similar, Crowther y asociados (2014) revisaron el sulfato de magnesio como agente tocolítico y concluyeron que era inefectivo y potencialmente dañino. Por último, la FDA (2013) ha advertido contra el uso prolongado de sulfato de magnesio suministrado para detener el trabajo de parto debido al adelgazamiento de los huesos y fracturas en fetos expuestos por más de 5 a 7 días. Esto fue atribuido a los bajos niveles de calcio en los fetos.

Inhibidores de la prostaglandina

Estos compuestos están íntimamente ligados en las contracciones del trabajo de parto normal (capítulo 21, p. 416). Los antagonistas actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandina o bloqueando su acción sobre órganos diana. Un grupo de enzimas colectivamente denominadas *sintasa de prostaglandina* es responsable por la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas. Varios fármacos bloquean este sistema, incluyendo el acetilsalicilato y la indometacina.

La indometacina, un inhibidor de la ciclooxigenasa no selectivo, fue utilizada primero como un tocolítico en un estudio de 50 mujeres (Zuckerman, 1974). Los estudios que siguieron informaron la eficacia de la indometacina en frenar las contracciones y retrasar el parto pretérmino (Muench, 2003; Niebyl, 1980). Morales y colaboradores (1989, 1993a), sin embargo, compararon la indometacina con la ritodrina o el sulfato de magnesio y no hallaron diferencia en su eficacia para detener el parto pretérmino. Berghella y asociados (2006) revisaron cuatro pruebas de indometacina dada a mujeres con un cuello del útero corto determinado sonográficamente y encontraron que dicha terapia era inefectiva.

La indometacina se administra oral o rectal. Muchos estudios han limitado el uso de la indometacina de 24 a 48 horas debido a preocupaciones por oligohidramnios que pueden desarrollar con dosis terapéuticas. Si el fluido amniótico es monitorizado, el oligohidramnios consigue ser detectado temprano y es reversible con la discontinuidad del fármaco.

En un estudio de neonatos nacidos antes de las 30 semanas, Norton y colaboradores (1993) identificaron enterocolitis necrotizante en 30% de 37 recién nacidos expuestos a la indometacina, comparados con 8% de 37 recién nacidos control. Incidencias más altas de hemorragia intraventricular y *ductus arteriosus* persistente fueron también documentados en el grupo de la indometacina. Varios investigadores han retado la asociación entre la exposición a la

indometacina y la enterocolitis necrotizante (Muench, 2001; Parilla, 2000). De manera similar, Gardner (1996) y Abbasi (2003) y sus colegas no encontraron vínculo entre el uso de la indometacina y la hemorragia intraventricular, ductus arterioso persistente, sepsis, enterocolitis necrotizante o muerte neonatal. Dos metaanálisis de los efectos de la indometacina prenatal sobre los resultados neonatales tuvieron hallazgos contradictorios (Amin, 2007; Loe, 2005). Reinebrant y colegas (2015) en una revisión de 20 estudios no informaron ningún beneficio claro de los inhibidores de la ciclooxigenasa, incluyendo la indometacina, comparada con placebo o cualquier otro agente tocolítico.

Donadores de óxido nítrico

Estos potentes relajantes de la musculatura lisa afectan la vasculatura, los intestinos y el útero. En pruebas clínicas aleatorias, la nitroglicerina administrada por vía oral, transdérmica o intravenosa fue inefectiva o no mostró superioridad sobre otros tocolíticos. Adicionalmente, la hipotensión materna fue un efecto colateral común (Bisits, 2004; El-Sayed, 1999; Lees, 1999).

Bloqueadores del canal de calcio

Como fue discutido en el capítulo 21 (p. 404), la actividad miométrica está directamente relacionada con el calcio libre citoplásmico y las concentraciones reducidas de calcio inhiben las contracciones. Los bloqueadores del canal de calcio actúan para inhibir, por varios mecanismos, la entrada de calcio a través de los canales de las membranas de la célula. Aunque fueron desarrollados para tratar la hipertensión, su habilidad para detener el trabajo de parto pretérmino ha sido evaluada.

De los resultados de estudios, los bloqueadores de canal de calcio, específicamente el nifedipino, son agentes tocolíticos más seguros y más efectivos que los fármacos β -agonistas (King, 2003; Papatsonis, 1997). Lyell y colegas (2007) escogieron al azar 192 mujeres en las 24 a 33 semanas de gestación para sulfato de magnesio o el nifedipino y no encontraron diferencias sustanciales en la eficacia o efectos adversos. En otro estudio aleatorio, 145 mujeres con trabajo de parto entre las 24 y 33 semanas recibieron el nifedipino o el atosiban. Ninguno probó ser superior para retrasar el parto, y la morbilidad neonatal fue equivalente (Salim, 2012).

Flenady y colaboradores (2014b) revisaron 38 pruebas de bloqueadores de canales de calcio (principalmente el nifedipino) para el trabajo de parto pretérmino. Estos investigadores sugirieron que los bloqueadores de canal de calcio tienen beneficios comparado con el placebo o ningún tratamiento. Pero, esta conclusión surgió de una prueba con riesgo no claro de sesgo de selección y un estudio de tres brazos de 84 mujeres que no fue ciego (Ara, 2008; Zhang, 2002). Estamos actualmente realizando una prueba controlada por placebo, doble ciego, aleatoria de nifedipino para tocólisis aguda de trabajo pretérmino en el Parkland Hospital.

Muy importante, la combinación de nifedipino con magnesio para tocólisis es potencialmente peligrosa. Ben-Ami (1994) y Kurtzman (1993) y sus colaboradores informaron que el nifedipino amplía los efectos bloqueadores neuromusculares de magnesio, que puede interferir con las funciones pulmonar y cardíaca. En un estudio pequeño de 54 mujeres con trabajo de parto pretérmino quienes recibieron sulfato de magnesio más nifedipino o ningún tocolítico, no se halló ni beneficio ni daño (How, 2006).

Atosiban

Este análogo de oxitocina no péptido es un receptor de oxitocina antagonista (ORA, *oxytocin-receptor antagonist*). Goodwin y colegas (1995) describieron su farmacocinética en mujeres embarazadas, en pruebas clínicas aleatorias, atosiban no mejoró los resultados

relevantes neonatales y fue vinculada con la morbilidad neonatal significativa (Moutquin, 2000; Romero, 2000). La FDA ha negado la aprobación de atosiban debido a preocupaciones en cuanto a la eficacia y la seguridad fetal del recién nacido. Además, en 2014, un metaanálisis no demostró superioridad de los ORA (principalmente atosiban) como un tocolítico comparado con placebo, fármacos β -miméticos o bloqueadores del canal de calcio en términos de la prolongación del embarazo o resultados neonatales. Pero los ORA fueron asociados con menos efectos adversos maternos (Flenady, 2014a). Recientemente, Van Vlier y colaboradores (2016) condujo una prueba aleatoria comparando el nifedipino con el atosiban en 510 mujeres con amenaza de parto pretérmino. Utilizando un compuesto de resultados perinatales adversos, no se reportaron diferencias entre los dos grupos del estudio.

Trabajo de parto

Ya sea el trabajo de parto inducido o espontáneo, se buscan las anomalías del ritmo cardíaco fetal y las contracciones uterinas. La taquicardia fetal, especialmente con ruptura de las membranas, sugiere sepsis. Alguna evidencia apoya que la acidemia intraparto puede intensificar algunas de las complicaciones neonatales usualmente atribuidas al parto pretérmino. Por ejemplo, Morgan y colaboradores (2017) encontraron que la acidemia metabólica elevó de manera significativa los riesgos relacionados con la prematuridad en neonatos nacidos antes de las 34 semanas de gestación. Low y colegas (1995) observaron que la acidosis intraparto, la sangre de la arteria umbilical con un pH <7.0, tuvo un importante papel en las complicaciones neonatales (capítulo 33, p. 621). Las infecciones por estreptococos grupo B son comunes y peligrosas en el neonato pretérmino, y la profilaxis antimicrobiana debe ser evitada (capítulo 64, p. 1222).

Parto

En ausencia de una salida vaginal relajada, una episiotomía para el parto puede ser necesaria una vez que la cabeza del feto llega al perineo. Datos de resultados perinatales no sostienen la episiotomía de rutina o parto por fórceps para proteger la "frágil" cabeza fetal pretérmino. El personal de salud competente en las técnicas reanimadoras acordes con la edad gestacional y plenamente orientados a cualquier problema específico debe estar presente en el parto. Los principios de reanimación descritos en el capítulo 32 (p. 608) son aplicables. La importancia del personal especializado e instalaciones para el cuidado del neonato pretérmino es puesto de relieve por las mejoradas tasas de supervivencia de estos neonatos cuando nacen en centros de salud terciarios.

Prevención de hemorragia intracraneal

Los recién nacidos pretérmino tienen una matriz de sangrado germinal intracraneal, que se puede extender a hemorragia intraventricular más grave (capítulo 64, p. 1222). Hubo una hipótesis que la cesárea para obviar el trauma del trabajo de parto y el parto vaginal podría prevenir estas complicaciones. Esto no ha sido validado por estudios posteriores. Malloy (1991) analizó 1 765 recién nacidos con peso al nacer <1 500 g y halló que la cesárea no disminuyó el riesgo de mortalidad o de hemorragia intracraneal. Anderson y colegas (1988), sin embargo, hizo una observación interesante en cuanto al papel de la cesárea en la prevención de la hemorragia intracraneal. Estas hemorragias estaban correlacionadas con la exposición a la fase activa del trabajo de parto. Sin embargo, ellos enfatizaron que evitar la fase activa del trabajo de parto es imposible en la mayoría de los nacimientos pretérmino porque la decisión de usar una vía u otra para el nacimiento no se requiere hasta que la etapa de trabajo de parto esté establecida.

REFERENCIAS

- Aagaard K, Riehle K, Ma J, et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS One* 2012;7(6):e36466.
- Abbasi S, Gerdes JS, Sehdev HM, et al. Neonatal outcomes after exposure to indomethacin in utero: a retrospective case cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:782.
- Akgul Y, Word RA, Ensign LM, et al. Hyaluronan in cervical epithelia protects against infection-mediated preterm birth. *J Clin Invest* 2014;124(12):5481.
- Alexander JM, Gilstrap LC, Cox SM, et al. Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birthweight infants. *Obstet Gynecol* 1998;91:725.
- Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1003.
- Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S, et al. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD000078.
- Althabe F, Belizán JM, McClure EM, et al. A population-based, multifaceted strategy to implement antenatal corticosteroid treatment versus standard care for the reduction of neonatal mortality due to preterm birth in low-income and middle-income countries: the ACT cluster-randomised trial. *Lancet* 2015;385(9968):629.
- Althuisius SM, Dekker G, Hummel P, et al. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:907.
- Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, et al. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1106.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Patient Safety Checklist* núm. 7, August 2012.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Magnesium sulfate use in obstetrics. *Committee Opinion* núm. 652, January 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of preterm labor. *Practice Bulletin* núm. 171, October 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prediction and prevention of preterm birth. *Practice Bulletin* núm. 130, October 2012, Reaffirmed 2016c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Premature rupture of membranes. *Practice Bulletin* núm. 172, October 2016d.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Committee Opinion* núm. 713, August 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrapartum management of intraamniotic infection. *Committee Opinion* núm. 712, August 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Committee Opinion* No. 560, April 2013, Reaffirmed 2017c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. *Committee Opinion* núm. 650, December 2015, Reaffirmed 2017d.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Periviable birth. *Obstetric Care Consensus* núm. 6, 2017e.
- Amin SB, Sinkin RA, Glantz C, et al. Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:486.
- Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, et al. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol* 2005;105:1084.
- Ananth CV, Liu S, Joseph KS, et al. A comparison of foetal and infant mortality in the United States and Canada. *Int J Epidemiol* 2009;38(2):480.
- Anderson GD, Bada HS, Sibai BM, et al. The relationship between labor and route of delivery in the preterm infant. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1382.
- Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC, et al. Interconceptional antibiotics to prevent spontaneous preterm birth: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:617.
- Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, et al. Amniotic fluid interleukin-6: correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:606.
- Andrews WW, Sibai BM, Thom EA, et al. Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet Gynecol* 2003;101:847.
- Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA, et al. Carbohydrate intolerance in patients receiving oral tocolytics. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:762.
- Annas GJ. Extremely preterm birth and parental authority to refuse treatment—the case of Sidney Miller. *N Engl J Med* 2004;35:2118.
- Anum EA, Springel EH, Shriver MD, et al. Genetic contributions to disparities in preterm birth. *Pediatr Res* 2009;65(1):1.
- Ara I, Banu H. A prospective randomised trial of nifedipine versus placebo in preterm labour. *Bangladesh J Obstet Gynaecol* 2008;23(2):61.
- Arechavala-Velasco F, Mayon-Gonzalez J, Gonzalez-Jimenez M, et al. Association of type II apoptosis and 92-kDa type IV collagenase expression in human amniochorion in prematurely ruptured membranes with tumor necrosis factor receptor-1 expression. *J Soc Gynecol Investig* 2002;9:60.
- Attardi BJ, Zeleznik A, Simhan H, et al. Comparison of progesterone and glucocorticoid receptor binding and stimulation of gene expression by progesterone, 17-alpha hydroxyprogesterone caproate, and related progestins. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(6):599.e1.
- Aune D, Schlesinger S, Henriksen T, et al. Physical activity and the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BJOG* 2017;124(12):1816.
- Ball SJ, Pereira G, Jacoby P, et al. Re-evaluation of link between interpregnancy interval and adverse birth outcomes: retrospective cohort study matching two intervals per mother. *BMJ* 2014;349:g4333.
- Barth WH Jr. Lost in translation: the changing language of our specialty. *Obstet Gynecol* 2016;127(3):423.
- Beigi RH, Austin MN, Meyn LA, et al. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1124.
- Ben-Ami M, Giladi Y, Shalev E, et al. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *BJOG* 1994;101:262.
- Berghella V, Odibo AO, Tolosa JE, et al. Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1311.
- Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;117(3):663.
- Berghella V, Rust OA, Althuisius SM, et al. Short cervix on ultrasound: does indomethacin prevent preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:809.
- Bisits A, Madsen G, Knox M, et al. The randomized nitric oxide tocolysis trial (RNOTT) for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:683.
- Bloom SL, Leveno KJ. Unproven technologies in maternal-fetal medicine and the high cost of US health care. *JAMA* 2017;317(10):1025.
- Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, et al. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001;98:379.
- Bond DM, Middleton P, Levett KM, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004735.
- Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, et al. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(4):937.
- Bruschettini M, van den Hove DL, Gazzolo D, et al. Lowering the dose of antenatal steroids: the effects of a single course of betamethasone on somatic growth and brain cell proliferation in the rat. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1341.
- Buekens P, Alexander S, Boutsen M, et al. Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. *Lancet* 1994;344:841.
- Buxton IL, Singer CA, Tichenor JN, et al. Expression of stretch-activated two-pore potassium channels in human myometrium in pregnancy and labor. *PLoS One* 2010;5(8):e12372.
- Callaghan WM, MacDorman MF, Shapiro-Mendoza CK, et al. Explaining the recent decrease in US infant mortality rate, 2007-2013. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(1):73.e1.
- Canadian Preterm Labor Investigators Group. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med* 1992;327:308.
- Cantonwine DE, Zhang Z, Rosenblatt K, et al. Evaluation of proteomic biomarkers associated with circulating microparticles as an effective means to stratify the risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(5):631.e1.
- Carey JC, Klebanoff MA. Is a change in the vaginal flora associated with an increased risk of preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(4):1341.
- Caritis SN, Rouse DJ, Peaceman AM, et al. Prevention of preterm birth in triplets using 17alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Obstet Gynecol* 2009;113:285.
- Caritis SN, Sharma S, Venkataramanan R, et al. Pharmacology and placental transport of 17-hydroxyprogesterone caproate in singleton gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(5):398.e1.

- Caritis SN, Venkataramanan R, Thom E, *et al.* Relationship between 17- α -hydroxyprogesterone caproate concentration and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(2):128.e1.
- Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT, *et al.* Preterm premature rupture of membranes: a randomized study of home *versus* hospital management. *Obstet Gynecol* 1993;81:61.
- Carroll SG, Blott M, Nicolaides KH, *et al.* Preterm prelabor amniorrhexis: outcome of live births. *Obstet Gynecol* 1995;86:18.
- Carroll SG, Papaionnou S, Ntumazah IL, *et al.* Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *BJOG* 1996;103:54.
- Casanueva E, Ripoll C, Meza-Camacho C, *et al.* Possible interplay between vitamin C deficiency and prolactin in pregnant women with premature rupture of membranes: facts and hypothesis. *Med Hypotheses* 2005;64:241.
- Casey ML, Cox SM, Word RA, *et al.* Cytokines and infection-induced preterm labour. *Reprod Fertil Devel* 1990;2:499.
- Casey ML, MacDonald PC. Transforming growth factor-beta inhibits progesterone-induced enkephalinase expression in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4022.
- Cha J, Bartos A, Egashira M, *et al.* Combinatory approaches prevent preterm birth profoundly exacerbated by gene-environment interactions. *J Clin Invest* 2013;123(9):4063.
- Chaim W, Mazor M. Intraamniotic infection with fusobacteria. *Arch Gynecol Obstet* 1992;251:1.
- Challis JR, Sloboda DM, Alfaidy N, *et al.* Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction* 2002;124:1.
- Chao TT, Bloom SL, Mitchell JS, *et al.* The diagnosis and natural history of false preterm labor. *Obstet Gynecol* 2011;118(6):1301.
- Chuang TH, Ulevitch RJ. Cloning and characterization of a sub-family of human toll-like receptors: hTLR7, hTLR8, and hTLR9. *Eur Cytokine Netw* 2000;11:372.
- Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, *et al.* Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA* 2013;309(22):2362.
- Cohen AW, Copel JA, Macones GA, *et al.* Unjustified increase in cost of care resulting from U.S. Food and Drug Administration approval of Makena (17 α -hydroxyprogesterone caproate). *Obstet Gynecol* 2011;117(6):1408.
- Collaborative Home Uterine Monitoring Study Group. A multicenter randomized controlled trial of home uterine monitoring: active *versus* sham device. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1170.
- Collins JW Jr, David RJ, Simon DM, *et al.* Preterm birth among African American and white women with a lifelong residence in high-income Chicago neighborhoods: an exploratory study. *Ethn Dis* 2007;17(1):113.
- Conde-Agüelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC, *et al.* Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA* 2006;295:1809.
- Consortium on Safe Labor. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA* 2010;304(4):419.
- Cook CM, Ellwood DA. A longitudinal study of the cervix in pregnancy using transvaginal ultrasound. *BJOG* 1996;103:16.
- Copper RL, Goldenberg RL, Dubard MB, *et al.* Cervical examination and tocodynamometry at 28 weeks' gestation: prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:666.
- Cotton DB, Strassner HT, Hill LM, *et al.* Comparison between magnesium sulfate, terbutaline and a placebo for inhibition of preterm labor: a randomized study. *J Reprod Med* 1984;29:92.
- Cox SM, Leveno KJ. Intentional delivery *versus* expectant management with preterm ruptured membranes at 30–34 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1995;86:875.
- Cox SM, Sherman ML, Leveno KJ, *et al.* Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:767.
- Cox SM, Williams ML, Leveno KJ, *et al.* The natural history of preterm ruptured membranes: what to expect of expectant management. *Obstet Gynecol* 1988;71:558.
- Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC, *et al.* System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1980;55(6):692.
- Crowley AE, Grivell RM, Dodd JM, *et al.* Sealing procedures for preterm prelabour rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD010218.
- Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, *et al.* Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD001060.
- Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, *et al.* Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357:1179.
- Crowther CA, Harding JE. Antenatal glucocorticoids for late preterm birth. *N Engl J Med* 2016;374(14):1376.
- Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, *et al.* Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2669.
- Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, *et al.* Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk for preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochran Database Syst Rev* 2011;6:CD003935.
- Culhane JF, Rauh V, McCollum KF, *et al.* Exposure to chronic stress and ethnic differences in rates of bacterial vaginosis among pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(5):1272.
- Delnord M, Hindori-Mohangoo AD, Smith LK, *et al.* Variations in very preterm birth rates in 30 high-income countries: are valid international comparisons possible using routine data. *BJOG* 2017;124(5):785.
- Di Mascio D, Magro-Malosso ER, Saccone G, *et al.* Exercise during pregnancy in normal-weight women and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(5):561.
- Dolan SM, Gross SJ, Merkatz IR, *et al.* The contribution of birth defects to preterm birth and low birth weight. *Obstet Gynecol* 2007;110:318.
- Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, *et al.* Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009;116(10):1315.
- Donovan BM, Spracklen CN, Schweizer ML, *et al.* Intimate partner violence during pregnancy and the risk for adverse infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016;123(8):1289.
- Doyle LW, Crowther CA, Middleton S, *et al.* Magnesium sulfate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD004661.
- Dutta EH, Behnia F, Boldogh I, *et al.* Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes. *Mol Hum Reprod* 2016;22(2):143.
- Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008;358(16):1700.
- El-Bastawissi AY, Williams MA, Riley DE, *et al.* Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: a review. *Obstet Gynecol* 2000;95:1056.
- Elimian A, Garry D, Figueroa R, *et al.* Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (Betacode Trial): a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:26.
- El-Sayed Y, Riley ET, Holbrook RH, *et al.* Randomized comparison of intravenous nitroglycerin and magnesium sulfate for treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1999;93:79.
- Esplin MS. The importance of clinical phenotype in understanding and preventing spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol* 2016;33(3):236.
- Esplin MS, Elovitz MA, Iams JD, *et al.* Predictive accuracy of serial transvaginal cervical lengths and quantitative vaginal fetal fibronectin levels for spontaneous preterm birth among nulliparous women. *JAMA* 2017;317(10):1047.
- Esplin MS, Varner MW. Genetic factors in preterm birth—the future. *BJOG* 2005;112 (Suppl 1):97.
- Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, *et al.* Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:e1.147.
- Farooqi A, Holmgren PA, Engberg S, *et al.* Survival and 2-year outcome with expectant management of second trimester rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1998;92:895.
- Ferré C, Callaghan W, Olson C, *et al.* Effects of maternal age and age-specific preterm birth rates on overall preterm birth rates—United States, 2007 and 2014. *MMWR* 2016;65(43):1181.
- Flenady V, Hawley G, Stock OM, *et al.* Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD000246.
- Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, *et al.* Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD004452.
- Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, *et al.* Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014b;6:CD002255.
- Fonseca EB, Celik E, Para M, *et al.* Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462.
- Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA recommends against prolonged use of magnesium sulfate to stop pre-term labor due to bone changes in exposed babies. May 30, 2013. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm35333.htm>. Consultado November 9, 2017.
- Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: new warnings against use of terbutaline to treat preterm labor. February 17, 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm243539.htm>. Consultado November 9, 2017.

- Fortunato SJ, Menon R. IL-1 beta is a better inducer of apoptosis in human fetal membranes than IL-6. *Placenta* 2003;24:922.
- Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ, et al. MMP/TIMP imbalance in amniotic fluid during PROM: an indirect support for endogenous pathway to membrane rupture. *J Perinat Med* 1999a;27:362.
- Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Role of tumor necrosis factor-alpha in the premature rupture of membranes and preterm labor pathways. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1159.
- Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ, et al. Stromelysins in placental membranes and amniotic fluid with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1999b;94:435.
- Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21(2):68.
- Furcron AE, Romero R, Plazzy O, et al. A vaginal progesterone, but not 17 α -hydroxyprogesterone caproate, has antiinflammatory effects at the murine maternal-fetal interface. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(6):846.e1.
- Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med* 2012;4(132):132ra52.
- Gardner MO, Owen J, Skelly S, et al. Preterm delivery after indomethacin: a risk factor for neonatal complications? *J Reprod Med* 1996;41:903.
- Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, et al. A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:388.
- Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, et al. Impact of a "rescue course" of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:248.e1.
- Gaudet LM, Smith G. Cerebral palsy and chorioamnionitis: the inflammatory cytokine link. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56(7):433.
- Gerber S, Vial Y, Hohlfield P, et al. Detection of Ureaplasma urealyticum in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. *J Infect Dis* 2003;187:518.
- Gibson CS, MacLennan AH, Dekker GA, et al. Genetic polymorphisms and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007;109:384.
- Gielchinsky Y, Mankuta D, Samueloff A, et al. First pregnancy in women over 45 years of age carries increased obstetrical risk [Abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:S87.
- Gillespie SL, Christian LM, Alston AD, et al. Childhood stress and birth timing among African American women: cortisol as biological mediator. *Psychoneuroendocrinology* 2017;84:32.
- Giraldo-Isaza MA, Berghella V. Cervical cerclage and preterm PROM. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54(2):313.
- Girsan AI, Mayo JA, Carmichael SL, et al. Women's prepregnancy underweight as a risk factor for preterm birth: a retrospective study. *BJOG* 2016;123(12):2001.
- Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews W, et al. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2004;104:777.
- Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002;100:1020.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Preterm birth 1: epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75.
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW, et al. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500.
- Goldenberg RL, Mwatha A, Read JS, et al. The HPTN 024 Study: the efficacy of antibiotics to prevent chorioamnionitis and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:650.
- Goldstein B, Bradley B, Ressler KJ, et al. Associations between posttraumatic stress disorder, emotion dysregulation, and alcohol dependence symptoms among inner city females. *J Clin Psychol* 2017;73(3):319.
- Gomez R, Romero R, Edwin SS, et al. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:135.
- Gomez R, Romero R, Glasasso M, et al. The value of amniotic fluid interleukin-6, white blood cell count, and gram stain in the diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity in patients at term. *Am J Reprod Immunol* 1994;32:200.
- Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:3.
- Gonzalez JM, Xu H, Ofori E, et al. Toll-like receptors in the uterus, cervix, and placenta: is pregnancy an immunosuppressed state? *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(3):296.
- Goodwin TM, Millar L, North L, et al. The pharmacokinetics of the oxytocin antagonist atosiban in pregnant women with preterm uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:913.
- Goulet C, Gevry H, Lemay M, et al. A randomized clinical trial of care for women with preterm labour: home management versus hospital management. *CMAJ* 2001;164:985.
- Goya M, Pratorcorona L, Merced C, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9828):1790.
- Gravett MG, Adams KM, Sadowsky DW, et al. Immunomodulators plus antibiotics delay preterm delivery after experimental intraamniotic infection in a nonhuman primate model. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(5):518.e1.
- Grether JK, Hoogstrate J, Walsh-Greene E, et al. Magnesium sulfate for tocolysis and risk of spastic cerebral palsy in premature children born to women without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:717.
- Grobman WA, Gilbert SA, Iams JD, et al. Activity restriction among women with a short cervix. *Obstet Gynecol* 2013;121:1181.
- Grobman WA, Thom EA, Spong CY, et al. 17alpha-Hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length less than 30 mm. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(5):390.e1.
- Grobman WA, Welshman EE, Calhoun EA, et al. Does fetal fibronectin use in the diagnosis of preterm labor affect physician behavior and health care costs? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:235.
- Guillen U, DeMauro S, Ma L, et al. Survival rates in extremely low birth-weight infants depend on the denominator: avoiding potential for bias by specifying denominators. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:328.e1.
- Guinn DA, Goepfert AR, Owen J, et al. Terbutaline pump maintenance therapy for prevention of preterm delivery: a double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:874.
- Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med* 2016;374(14):1311.
- Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, et al. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999;94:869.
- Hadi HA, Hodson CA, Strickland D, et al. Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks' gestation: role of amniotic fluid volume in perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1139.
- Hamilton S, Oomomian Y, Stephen G, et al. Macrophages infiltrate the human and rat decidua during term and preterm labor: evidence that decidual inflammation precedes labor. *Biol Reprod* 2012;86(2):39.
- Hampton T. Genetic link found for premature birth risk. *JAMA* 2006;296:1713.
- Hankins GD, Hauth JC, Cissik JH, et al. Effects of ritodrine hydrochloride on arteriovenous blood gas and shunt in healthy pregnant yellow baboons. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:658.
- Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:18.
- Hawkins JS. Lower Genital Tract Procedures. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
- Heine RP, McGregor JA, Goodwin TM, et al. Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2000;96:490.
- Heng YJ, Pennell CE, McDonald SW, et al. Maternal whole blood gene expression at 18 and 28 weeks of gestation associated with spontaneous preterm birth in asymptomatic women. *PLoS One* 2016;11(6):e0155191.
- Higgins RD, Saade G, Polin RA, et al. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. *Obstet Gynecol* 2016;127(3):426.
- Hill WC. US term stillbirth rates and the 39-week rule: a cause for concern? *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(1):85.
- Hillier SL, Martius J, Krohn M, et al. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988;319:972.
- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birthweight infant. *N Engl J Med* 1995;333:1737.
- Hirota Y, Daikoku T, Tranguch S, et al. Uterine-specific p53 deficiency confers premature uterine senescence and promotes preterm birth in mice. *J Clin Invest* 2010;120(3):803.
- Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, et al. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. *Obstet Gynecol* 2001;98:1080.
- Hobel C, Culhane J. Role of psychosocial and nutritional stress on poor pregnancy outcome. *J Nutr* 2003;133:17095.
- Hoffman MC, Mazzoni SE, Wagner BD, et al. Measures of maternal stress and mood in relation to preterm birth. *Obstet Gynecol* 2016;127(3):545.

- Holmlund U, Cabers G, Dahlfors AR, *et al.* Expression and regulation of the pattern recognition receptors Toll-like receptor-2 and Toll-like receptor-4 in the human placenta. *Immunology* 2002;107:145.
- Holt R, Timmons BC, Akgul Y, *et al.* The molecular mechanisms of cervical ripening differ between term and preterm birth. *Endocrinology* 2011;152:1036.
- How HY, Hughes SA, Vogel RL, *et al.* Oral terbutaline in the outpatient management of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1518.
- How HY, Zafaranchi L, Stella CL, *et al.* Tocolysis in women with preterm labor between 320/7 and 346/7 weeks of gestation: a randomized controlled pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:976.
- Hua R, Pease JE, Cheng W, *et al.* Human labour is associated with decline in myometrial chemokine receptor expression: the role of prostaglandins, oxytocin, and cytokines. *Am J Reprod Immunol* 2013;69:21.
- Hui SY, Chor CM, Lau TK, *et al.* Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2013;30:283.
- Iams JD, Clapp DH, Contox DA, *et al.* Does extraamniotic infection cause preterm labor? Gas-liquid chromatography studies of amniotic fluid in amnionitis, preterm labor, and normal controls. *Obstet Gynecol* 1987;70:365.
- Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, *et al.* The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996;334:567.
- Iams JD, Johnson FF, Parker M, *et al.* A prospective evaluation of the signs and symptoms of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994;84:227.
- Iams JD, Newman RB, Thom EA, *et al.* Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med* 2002;346:250.
- Iams JD, Stilson R, Johnson FF, *et al.* Symptoms that precede preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:486.
- Institute of Medicine. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Washington: National Academies Press; 2007
- Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, *et al.* Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks' gestation. *Pediatrics* 2013;132(1):62.
- Janssens S, Beyaert R. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:637.
- Kamath-Rayne BD, Rozance PJ, Goldenberg RL, *et al.* Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: what do we do now? *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(4):423.
- Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJ, *et al.* Cytokines, prostaglandins and parturition—a review. *Placenta* 2003;24:S33.
- Kenyon S, Boulvain M, Neilson J, *et al.* Antibiotics for preterm rupture of the membranes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004;104:1051.
- Kenyon S, Pike K, Jones DR, *et al.* Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008a;372:1310.
- Kenyon S, Pike K, Jones DR, *et al.* Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008b;372:1319.
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi, *et al.* Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomized trial. *Lancet* 2001;357:989.
- Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, de Winter AF, *et al.* Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm-born children. *Pediatrics* 2012;130(2):e265.
- King JF, Flenady V, Papatsonis D, *et al.* Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour: a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:192.
- Korita D, Sagawa N, Itoh H, *et al.* Cyclic mechanical stretch augments prostacyclin production in cultured human uterine myometrial cells from pregnant women: possible involvement of up-regulation of prostacyclin synthase expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5209.
- Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP, *et al.* The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1089.
- Kragt H, Keirse MJ. How accurate is a woman's diagnosis of threatened preterm delivery? *BJOG* 1990;97:317.
- Kramer MS, Coates AL, Michoud MC, *et al.* Maternal anthropometry and idiopathic preterm labor. *Obstet Gynecol* 1995;86:744.
- Kurki T, Sivonen A, Renkonen OV, *et al.* Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1992;80:173.
- Kurtzman JL, Thorp JM Jr, Spielman FJ, *et al.* Do nifedipine and verapamil potentiate the cardiac toxicity of magnesium sulfate? *Am J Perinatol* 1993;10:450.
- Lam F, Gill P, Smith M, *et al.* Use of the subcutaneous terbutaline pump for long-term tocolysis. *Obstet Gynecol* 1988;72:810.
- Laskin MD, Yinon Y, Whittle WL, *et al.* Preterm premature rupture of membranes in the presence of cerclage: is the risk for intra-uterine infection and adverse neonatal outcome increased. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(4):424.
- Laughon SK, Albert PS, Leishear K, *et al.* The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(2):131.e1.
- Lee SE, Romero R, Jung H, *et al.* The intensity of the fetal inflammatory response in intraamniotic inflammation with and without microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(3):294.
- Lee SE, Romero R, Park CW, *et al.* The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(6):633.
- Lees CC, Lojcono A, Thompson C, *et al.* Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized study. *Obstet Gynecol* 1999;94:403.
- Leeson SC, Maresh MJ, Martindale EA, *et al.* Detection of fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery in high risk symptomatic pregnancies. *BJOG* 1996;103:48.
- Leitch H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, *et al.* Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003a;189:139.
- Leitch H, Brunbauer M, Bodner-Adler B, *et al.* Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003b;188:752.
- Leveno KJ, Cox K, Roark ML, *et al.* Cervical dilatation and prematurity revisited. *Obstet Gynecol* 1986a;68(3):434.
- Leveno KJ, Klein VR, Guzik DS, *et al.* Single-centre randomised trial of ritodrine hydrochloride for preterm labour. *Lancet* 1986b;1:1293.
- Leveno KJ, McIntire DD, Bloom SL, *et al.* Decreased preterm births in an inner-city public hospital. *Obstet Gynecol* 2009;113(3):578.
- Lewis DF, Adair CD, Robichaux AG, *et al.* Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: are seven days necessary? A preliminary, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1413.
- Lewis DF, Robichaux AG, Jaekle RK, *et al.* Expectant management of preterm premature rupture of membranes and nonvertex presentation: what are the risks? *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:566.
- Lewis R, Mercer BM, Salama M, *et al.* Oral terbutaline after parenteral tocolysis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:834.
- Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W, *et al.* Preterm premature rupture of membranes: is there an optimal gestational age for delivery? *Obstet Gynecol* 2005;105:12.
- Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515.
- Likis FE, Velez Edwards DR, Andrews JC, *et al.* Progestogens for preterm birth prevention. *Obstet Gynecol* 2012;120:897.
- Lockwood CJ. Stress-associated preterm delivery: the role of corticotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:S264.
- Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, *et al.* Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991;325:669.
- Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, *et al.* Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005;106:173.
- Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ, *et al.* Newborn complication after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the preterm fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:805.
- Luke B, Mamellet N, Keith L, *et al.* The association between occupational factors and preterm birth: a United States nurses study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:849.
- Lyall F, Lye S, Teoh T, *et al.* Expression of Gsalpha, connexin-43, connexin-26, and EP1, 3, and 4 receptors in myometrium of prelabor singleton versus multiple gestations and the effects of mechanical stretch and steroids on Gsalpha. *J Soc Gynecol Investig* 2002;9:299.
- Lyell DJ, Pullen K, Campbell L, *et al.* Magnesium sulfate compared with nifedipine for acute tocolysis of preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:861.
- Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, *et al.* Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD007062.
- Macones GA, Parry S, Elkousy M, *et al.* A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-

- environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1504.
- Major CA, Towers CW, Lewis DF, *et al.* Expectant management of preterm premature rupture of membranes complicated by active recurrent genital herpes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1551.
- Malloy MH, Onstad L, Wright E, *et al.* The effect of cesarean delivery on birth outcome in very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 1991;77:498.
- Manuck TA, Lai Y, Meis PJ, *et al.* Progesterone receptor polymorphisms and clinical response to 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(2):135.e1.
- Marret S, Marpeau L, Bénichou J, *et al.* Benefit of magnesium sulfate given before very preterm birth to protect infant brain. *Pediatrics* 2008;121(1):225.
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, *et al.* Births: final data for 2015. *Natl Vital Stat Rep* 2017;66(1):1.
- Martin JA, Osterman MJ, Kirmeyer SE, *et al.* Measuring gestational age in vital statistics data: transitioning to the obstetric estimate. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64(5):1.
- Matthews TJ, MacDorman MF, Thoma ME: Infant mortality statistics from the 2013 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64(9):1.
- Maymon E, Romero R, Pacora P, *et al.* Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase 1) in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(4):914.
- McCall CA, Grimes DA, Drapkin Lyrerly A, *et al.* "Therapeutic" bed rest in pregnancy unethical and unsupported by data. *Obstet Gynecol* 2013;121:1305.
- McElrath TF, Allred E, Leviton A, *et al.* Prolonged latency after preterm premature rupture of membranes: an evaluation of histologic condition and intracranial ultrasonic abnormality in the neonate born at <28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:794.
- McElrath TF, Norwitz ER, Lieberman ES, *et al.* Perinatal outcome after preterm premature rupture of membranes with in situ cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1147.
- McEvoy C, Schilling D, Segel S, *et al.* Improved respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(6):544.e1.
- McGregor JA, Jackson GM, Lachelin GC, *et al.* Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1337.
- McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in later preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol* 2008;111:35.
- McManamy J, Cooke E, Amon E, *et al.* Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(6):576.e1.
- McPherson JA, Rouse DJ, Grobman WA, *et al.* Association of duration of neuroprotective magnesium sulfate infusion with neonatal and maternal outcomes. *Obstet Gynecol* 2014;124(4):749.
- Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, *et al.* Prevention of recurrent preterm delivery by 17alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379.
- Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, *et al.* Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales, I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:590.
- Menon R. Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology. *Front Immunol* 2014a;5:567.
- Menon R, Behnia F, Poletini J, *et al.* Placental membrane aging and HMGB1 signaling associated with human parturition. *Aging (Albany NY)* 2016;8(2):216.
- Menon R, Jones J, Gunst PR, *et al.* Amniotic fluid metabolomic analysis in spontaneous preterm birth. *Reprod Sci* 2014b;21(6):791.
- Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178.
- Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995;346:1271.
- Mercer BM, Carr TL, Beazley DD, *et al.* Antibiotic use in pregnancy and drug-resistant infant sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:816.
- Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, *et al.* Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:775.
- Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, *et al.* Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *JAMA* 1997;278:989.
- Merkatz IR, Peter JB, Barden TP, *et al.* Ritodrine hydrochloride: a betamimetic agent for use in preterm labor, II. Evidence of efficacy. *Obstet Gynecol* 1980;56:7.
- Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, *et al.* Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 2006;355:1885.
- Mogami H, Kishore AH, Shi H, *et al.* Fetal fibronectin signaling induces matrix metalloproteases and cyclooxygenase-2 (COX-2) in amnion cells and preterm birth in mice. *J Biol Chem* 2013;288(3):1953.
- Montalbano AP, Hawgood S, Mendelson CR, *et al.* Mice deficient in surfactant protein A (SP-A) and SP-D or in TLR2 manifest delayed parturition and decreased expression of inflammatory and contractile genes. *Endocrinology* 2013;154(1):483.
- Morales WJ, Madhav H. Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1993a;169:97.
- Morales WJ, Smith SG, Angel JL, *et al.* Efficacy and safety of indomethacin versus ritodrine in the management of preterm labor: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1989;74:567.
- Morales WJ, Talley T. Premature rupture of membranes at <25 weeks: a management dilemma. *Am J Obstet Gynecol* 1993b;168:503.
- Morency AM, Bujold E. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:35.
- Morgan JL, Nelson DB, Casey BM, *et al.* Impact of metabolic acidemia at birth on neonatal outcomes in infants born before 34 weeks' gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(16):1902.
- Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, *et al.* Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1191.
- Muench MV, Baschat AA, Kopelman J, *et al.* Indomethacin therapy initiated before 24 weeks of gestation for the prevention of preterm birth [Abstract]. *Obstet Gynecol* 2003;101:65S.
- Muench V, Harman CR, Baschat AA, *et al.* Early fetal exposure to long term indomethacin therapy to prevent preterm delivery: neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:S149.
- Murphy KE. Betamethasone compared with dexamethasone for preterm birth: a call for trials. *Obstet Gynecol* 2007;110:7.
- Nallasamy S, Mahendroo M. Distinct roles of cervical epithelia and stroma in pregnancy and parturition. *Semin Reprod Med* 2017;35(2):190.
- National Institutes of Health. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. *NIH Consens Statement* 2000;17(2):1.
- Nelson DB, Hanlon A, Nachamkin I, *et al.* Early pregnancy changes in bacterial vaginosis-associated bacteria and preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2014;28(2):88.
- Nelson DB, McIntire DD, McDonald J, *et al.* 17-alpha Hydroxyprogesterone caproate did not reduce the rate of recurrent preterm birth in a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(6):600.e1.
- Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very-low-birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95:263.
- Nelson LH, Anderson RL, O'Shea M, *et al.* Expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:350.
- Ness RB, Hillier SL, Richter HE, *et al.* Douching in relation to bacterial vaginosis, lactobacilli, and facultative bacteria in the vagina. *Obstet Gynecol* 2002;100:765.
- Nicholson JM, Kellar LC, Ahmad S, *et al.* US term stillbirth rates and the 39-week rule: a cause for concern? *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(5):621.e1.
- Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, *et al.* A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth. *N Engl J Med* 2016;374(11):1044.
- Niebyl JR, Blake DA, White RD, *et al.* The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:1014.
- Norman JE, Marlow N, Messow CM, *et al.* Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicenter, randomized, double-blind trial. *Lancet* 2016;387(10033):2106.
- Northern AT, Norman GS, Anderson K, *et al.* Follow-up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo. *Obstet Gynecol* 2007;110(4):865.
- Norton ME, Merrill J, Cooper BA, *et al.* Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993;329:1602.
- Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL, *et al.* Reliability of diagnosing bacterial vaginosis by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991;29:297.
- Owen J, Hankins G, Iams JD, *et al.* Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened mid-trimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(4):375.e1.
- Park KH, Chaiworapongsa T, Kim YM, *et al.* Matrix metalloproteinase 3 in parturition, premature rupture of the membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity. *J Perinat Med* 2003;31:12.

- Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ, *et al.* Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997;90:230.
- Parilla BV, Dooley SL, Minogue JP, *et al.* The efficacy of oral terbutaline after intravenous tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:965.
- Parilla BV, Grobman WA, Holtzman RB, *et al.* Indomethacin tocolysis and risk of necrotizing enterocolitis. *Obstet Gynecol* 2000;96:120.
- Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O, *et al.* Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. *Pediatrics* 2007;119:290.
- Perry KG Jr, Martin RW, Blake PG, *et al.* Maternal mortality associated with adult respiratory distress syndrome. *South Med J* 1998;91(5):441.
- Perry KG Jr, Morrison JC, Rust OA, *et al.* Incidence of adverse cardiopulmonary effects with low-dose continuous terbutaline infusion. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1273.
- Petraglia F, Imperatore A, Challis JR, *et al.* Neuroendocrine mechanisms in pregnancy and parturition. *Endocrine Rev* 2010;31(6):783.
- Petrini JR, Dias T, McCormick MC, *et al.* Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr* 2009;154(2):169.
- Petrova A, Demissie K, Rhoads GG, *et al.* Association of maternal fever during labor with neonatal and infant morbidity and mortality. *Obstet Gynecol* 2001;98:20.
- Prior M, Hibberd R, Asemota N, *et al.* Inadvertent P-hacking among trials and systematic reviews of the effect of progestogens in pregnancy? A systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2017;124(7):1008.
- Pritchard JA, MacDonald PC. *Williams Obstetrics*. 15th ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1976.
- PROLONG. Confirmatory Study of 17P versus Vehicle for the Prevention of Preterm Birth in Women With a Previous Singleton Spontaneous Preterm Delivery, 2014. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01004029>. Consultado November 13, 2017
- Promislow JH, Hertz-Picciotto I, Schramm M, *et al.* Bed rest and other determinants of bone loss during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1077.
- Pyeritz RE. Ehlers-Danlos syndrome. *N Engl J Med* 2000;342(10):730.
- Racicot K, Cardenas I, Wünsche V, *et al.* Viral infection of the pregnant cervix predisposes to ascending bacterial infection. *J Immunol* 2013;191(2):934.
- Racicot K, Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J Clin Invest* 2017;127(5):1591.
- Raju TN, Higgins RD, Stark AR, *et al.* Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006;118:1207.
- Raju TN, Mercer BM, Burchfield DJ, *et al.* Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014;123(5):1083.
- Reddy UM, Ko CW, Raju TN, *et al.* Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics* 2009;124(1):234.
- Reddy UM, Zhang J, Sun L, *et al.* Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:117.e1.
- Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CL, *et al.* Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD001992.
- Roberts D, Brown J, Medley N, *et al.* Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004454.
- Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, *et al.* Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1125.
- Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, *et al.* Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* November 16, 2017 [Epub ahead of print]
- Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, *et al.* Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Reprod Immunol* 2014;72(5):458.
- Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, *et al.* Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(3):308.
- Romero R, Nores J, Mazor M, *et al.* Microbial invasion of the amniotic cavity during term labor. Prevalence and clinical significance. *J Reprod Med* 1993;38:543.
- Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, *et al.* An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1173.
- Romero R, Stanczyk FZ. Progesterone is not the same as 17 α -hydroxyprogesterone caproate: implications for obstetrical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(6):421.
- Rouse DJ. Magnesium sulfate for fetal neuroprotection. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(4):296.
- Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, *et al.* A trial of 17 α -hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007;357:454.
- Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, *et al.* A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008;359:895.
- Ruiz RJ, Fullerton J, Dudley DJ, *et al.* The interrelationship of maternal stress, endocrine factors and inflammation on gestational length. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:415.
- Rust OA, Atlas RO, Reed J, *et al.* Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1098.
- Rysavy MA, Li L, Bell EF, *et al.* Between-hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2015;372(19):1801.
- Salim R, Garmi G, Zohar N, *et al.* Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;120(6):1323.
- Samol JM, Lambers DS. Magnesium sulfate tocolysis and pulmonary edema: the drug or the vehicle? *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1430.
- Sanz M, Kornman K, Working group 3 of the joint EFP/AAP workshop: Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 2013;84(4 Suppl):S164.
- Segel SY, Miles AM, Clothier B, *et al.* Duration of antibiotic therapy after preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:799.
- Serenius F, Källén K, Blennow M, *et al.* Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2013;309(17):1810.
- Sharma S, Ou J, Strom S, *et al.* Identification of enzymes involved in the metabolism of 17 α -hydroxyprogesterone caproate: an effective agent for prevention of preterm birth. *Drug Metab Dispos* 2008;36(9):1896.
- Shaw JG, Asch SM, Katon JG, *et al.* Post-traumatic stress disorder and antepartum complications: a novel risk factor for gestational diabetes and preeclampsia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2017;31(3):185.
- Shynlova O, Nedd-Roderique T, Li Y, *et al.* Infiltration of myeloid cells into decidua is a critical early event in the labour cascade and post-partum uterine remodeling. *J Cell Mol Med* 2013a;17(2):311.
- Shynlova O, Nedd-Roderique T, Li Y, *et al.* Myometrial immune cells contribute to term parturition, preterm labour and post-partum involution in mice. *J Cell Mol Med* 2013b;17(1):90.
- Sibai BM. Magnesium sulfate for neuroprotection in patients at risk for early preterm delivery: not yet. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(4):296.
- Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol* 2017;595(2):451.
- Society for Maternal-Fetal Medicine. Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2016a;215(2):B13.
- Society for Maternal-Fetal Medicine. The choice of progestogen for the prevention of preterm birth in women with singleton pregnancy and prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2017a;216(3):B11.
- Society for Maternal-Fetal Medicine. The role of cervical pessary placement to prevent preterm birth in clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2017b;216(3):B8.
- Society for Maternal-Fetal Medicine, McIntosh J, Feltovich H, *et al.* The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2016b;215(3):B2.
- Sooranna SR, Lee Y, Kim LU, *et al.* Mechanical stretch activates type 2 cyclooxygenase via activator protein-1 transcription factor in human myometrial cells. *Mol Hum Reprod* 2004;10:109.
- Sosa C, Althabe F, Belizan J, *et al.* Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD003581.
- Spong CY. Defining "term" pregnancy. Recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. *JAMA* 2013;309(23):2445.
- Spong CY. Improving birth outcomes key to improving global health. *JAMA* 2016;316(4):395.

- Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, *et al.* Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 2011;118(2 Pt 1):323.
- Steer CM, Petrie RH. A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:1.
- Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG* 2005;112(1):1.
- Stiles AD. Prenatal corticosteroids—early gain, long-term questions. *N Engl J Med* 2007;357:1248.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, *et al.* Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, *et al.* Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347:240.
- Stout MJ, Zhou Y, Wylie KM, *et al.* Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217(3):356.e1.
- Tattershell M, Cordeaux Y, Charnock-Jones DS, *et al.* Expression of gastrin-releasing peptide is increased by prolonged stretch of human myometrium, and antagonists of its receptor inhibit contractility. *J Physiol* 2012;590(Pt 9): 2018.
- Terkildsen MF, Parilla BV, Kumar P, *et al.* Factors associated with success of emergent second-trimester cerclage. *Obstet Gynecol* 2003;101:565.
- Timmons BC, Reese J, Socrate S, *et al.* Prostaglandins are essential for cervical ripening in LPS-mediated preterm birth but not term or antiprogesterone-driven preterm ripening. *Endocrinology* 2014;155(1):287.
- Tita A, Owen J, Cliver S, *et al.* Decreasing temporal trends in adjusted preterm birth among women receiving prenatal care at a university-based health system. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:S183.
- Tita AT, Cliver SP, Goepfert AR, *et al.* Clinical trial of interconceptional antibiotics to prevent preterm birth: subgroup analyses and possible adverse antibiotic-microbial interaction. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:367.
- Tita AT, Landon MB, Spong CY, *et al.* Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* 2009;360(2):111.
- To MS, Alfirevic Z, Heath VC, *et al.* Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363(9424):1849.
- Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ, *et al.* Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States, 1995–2002. *J Pediatr* 2007;151:450.
- Urquhart C, Currell R, Harlow F, *et al.* Home uterine monitoring for detecting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD006172.
- Üstün C, Kocak I, Baris S, *et al.* Subclinical chorioamnionitis as an etiologic factor in preterm deliveries. *Int J Obstet Gynecol* 2001;72:109.
- van Vliet EO, Nijman TA, Schuit E, *et al.* Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10033):2117.
- Varner MW, Esplin MS. Genetic factors in preterm birth—the future. *BJOG* 2005;112(Suppl 1):28.
- Velez DR, Fortunato S, Thorsen P, *et al.* Spontaneous preterm birth in African Americans is associated with infection and inflammatory response gene variants. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(2):209.e1.
- Velez DR, Fortunato SJ, Williams SM, *et al.* Interleukin-6 (IL-6) and receptor (IL6-R) gene haplotypes associate with amniotic fluid protein concentrations in preterm birth. *Hum Mol Genet* 2008;17:1619.
- Venkatesh KK, Riley L, Castro VM, *et al.* Association of antenatal depression symptoms and antidepressant treatment with preterm birth. *Obstet Gynecol* 2016;127(5):926.
- Vergnes JN, Sixou M. Preterm low birthweight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:135.e1.
- Viteri OA, Blackwell SC, Chauhan SP, *et al.* Antenatal corticosteroids for the prevention of respiratory distress syndrome in premature twins. *Obstet Gynecol* 2016;128(3):583.
- Vornhagen J, Adams Waldorf KM, Rajagopal L, *et al.* Perinatal group B streptococcal infections: virulence factors, immunity, and prevention strategies. *Trends Microbiol* 2017;25(11):919.
- Wadhwa PD, Culhane JF, Rauh V, *et al.* Stress and preterm birth: neuroendocrine, immune/inflammatory, and vascular mechanisms. *Matern Child Health* 2001;J 5:119.
- Walker KF, Thornton JG. Tocolysis and preterm labour. *Lancet* 2016;387(10033):2068.
- Wang H, Parry S, Macones G, *et al.* A functional SNP in the promoter of the SERPINH1 gene increases risk of preterm premature rupture of membranes in African Americans. *PNAS* 2006;103:13463.
- Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, *et al.* Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357:1190.
- Ward K. Genetic factors in common obstetric disorders. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51:74.
- Warren JE, Silver RM, Dalton J, *et al.* Collagen 1A1 and transforming growth factor- β polymorphisms in women with cervical insufficiency. *Obstet Gynecol* 2007;110:619.
- Warren WB, Goland RS, Wardlaw SL, *et al.* Elevated maternal plasma corticotropin releasing hormone levels in twin gestation. *J Perinat Med* 1990;18:39.
- Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, *et al.* The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1992;79:351.
- Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, *et al.* Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:745.
- Wenstrom K, Weiner CP, Merrill D, *et al.* A placebo controlled randomized trial of the terbutaline pump for prevention of preterm delivery. *Am J Perinatol* 1997;14:87.
- Werner EF, Han CS, Savitz DA, *et al.* Health outcomes for vaginal compared with cesarean delivery of appropriately grown preterm neonates. *Obstet Gynecol* 2013;121:1195.
- White BA, Creedon DJ, Nelson KE, *et al.* The vaginal microbiome in health and disease. *Trends Endocrinol Metab* 2011;22(10):389.
- Winn HN, Chen M, Amon E, *et al.* Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with mid-trimester rupture of amniotic membranes—a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1638.
- Wolfe CD, Patel SP, Linton EA, *et al.* Plasma corticotrophin-releasing factor (CRF) in abnormal pregnancy. *BJOG* 1988;95:1003.
- Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284(11):1417.
- Yoon BH, Romero R, Park JS, *et al.* Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:675.
- Yoon BH, Romero R, Park JS, *et al.* Microbial invasion of the amniotic cavity with *Ureaplasma urealyticum* is associated with robust host response in fetal, amniotic, and maternal compartments. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1254.
- Yoon BH, Yang SH, Jun JK, *et al.* Maternal blood C-reactive protein, white blood cell count, and temperature in preterm labor: a comparison with amniotic fluid white blood cell count. *Obstet Gynecol* 1996;87:231.
- Young A, Thomson AJ, Ledingham M, *et al.* Immunolocalization of proinflammatory cytokines in myometrium, cervix, and fetal membranes during human parturition at term. *Biol Reprod* 2002;66:445.
- Young D. Clinical trials and tribulations: 17OHPD and preventing recurrent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(6):543.
- Younge N, Goldstein RF, Bann CM, *et al.* Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants. *N Engl J Med* 2017;376(7):617.
- Zhang X, Liu M. Clinical observations on the prevention and treatment of premature labor with nifedipine. [Chinese] *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2002;33(2):288.
- Zuckerman H, Reiss U, Rubinstein I, *et al.* Inhibition of human premature labor by indomethacin. *Obstet Gynecol* 1974;44:787.

CAPÍTULO 43

Embarazo postérmino

EDAD GESTACIONAL ESTIMADA	835
INCIDENCIA	836
MORTALIDAD Y MORBILIDAD PERINATALES	836
FISIOPATOLOGÍA	836
COMPLICACIONES	839
MANEJO PREVIO AL TRABAJO DE PARTO	839
MANEJO DURANTE EL PARTO	841

Debe admitirse que la duración del embarazo supera los 280 días desde el último periodo menstrual con cierta frecuencia, y que cuando se prolonga mucho más tiempo se desarrollan niños grandes cuyo parto se produce generalmente tras grandes dificultades. Por tanto, cada vez que la historia menstrual de la paciente indica que ha pasado mucho más allá del décimo mes lunar y se acerca al undécimo, debemos considerar la posibilidad de inducir el parto, siempre que el examen muestre que el niño es más grande que lo usual.

—J. Whitridge Williams (1903)

El anterior pasaje de Williams muestra que los embarazos que excedían la duración normal esperada fueron problemáticos hace más de 100 años. Estos embarazos postérmino siguen siendo difíciles en la actualidad.

Los adjetivos *postérmino*, *prolongado*, *posfecha* y *posmaduro* se usan a menudo de manera indistinta para describir embarazos que han excedido una duración considerada como el límite supe-

rior dentro de lo normal. Evitamos el uso del término *posfecha* debido a que el problema real en muchos embarazos postérmino es “¿después de qué fechas?”. *Posmaduro* se reserva para el síndrome clínico fetal específico, relativamente poco común, en el que el recién nacido tiene características reconocibles que indican un embarazo patológicamente prolongado. Por tanto, nuestras expresiones preferidas para un embarazo prolongado son *embarazo postérmino* o *prolongado*.

La definición internacional de embarazo prolongado, respaldada por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (American College of Obstetricians and Gynecologists) (2016b,d), es aquel que supera las 42^{0/7} semanas, es decir, 294 días o más desde el primer día del último periodo menstrual. Es importante destacar que esto es 42 “semanas completadas”, ya que los embarazos entre 41 semanas y 1 día, y 41 semanas y 6 días, aunque están en la semana 42 no la completan como tal hasta que haya transcurrido el séptimo día. El método que utilizamos mayormente en este libro es dividir la semana 42 en 7 días, es decir, 42^{0/7} a 42^{6/7} semana.

EDAD GESTACIONAL ESTIMADA

La definición actual de embarazo postérmino supone que la última menstruación fue seguida por una ovulación 2 semanas después. Dicho esto, algunos embarazos pueden no ser en realidad postérmino. En cambio, el cálculo puede reflejar un error en la estimación de la edad gestacional debido a un recuerdo defectuoso de la fecha menstrual o a un retraso en la ovulación. Por tanto, las dos categorías de embarazos que alcanzan las 42 semanas completas son aquellas que en realidad pasaron las 40 semanas de la concepción, y las de gestación menos avanzada pero con una edad gestacional estimada de forma imprecisa. Incluso con fechas menstruales exactamente recordadas, todavía hay imprecisión, y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016d, 2017b) considera que la ecografía durante el primer trimestre es el método más preciso para establecer o confirmar la edad gestacional. Varios estudios clínicos apoyan esta práctica (Bennett, 2004; Blondel, 2002; Joseph, 2007).

INCIDENCIA

De los 3.93 millones de los recién nacidos en Estados Unidos durante 2015, 0.4% nació a las 42 semanas o más (Martin, 2017). En el pasado, la proporción era mucho mayor. Esta tendencia sugiere una intervención temprana; sin embargo, la precisión adicional de la edad gestacional mediante la datación ecográfica temprana es otro factor.

Para identificar los posibles factores predisponentes para el embarazo postérmino, Olesen y colaboradores (2006) analizaron varias características en la cohorte danesa de nacimiento. Sólo el índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) ≥ 25 antes del embarazo y la nuligravidez se asociaron significativamente con el embarazo prolongado. Mission (2015) y Arrowsmith (2011) y sus compañeros de trabajo también informaron asociaciones similares. En las nulíparas, aquellas cuya longitud cervical es más larga a mitad del embarazo, es decir, en el tercer o cuarto cuartil, tienen el doble de probabilidades de parir después de las 42 semanas (Van der Ven, 2016).

La tendencia de algunas madres a repetir partos postérmino sugiere que algunos embarazos prolongados están biológicamente determinados. Oberg y sus colegas (2013) informaron que cuando la madre y la hija tenían un embarazo prolongado, el riesgo de que la hija tuviera un embarazo postérmino subsecuente aumentó de forma significativa. Laursen y asociados (2004) encontraron que los genes maternos, pero no paternos, influyeron en el embarazo prolongado. Como se analizó en el capítulo 5 (p. 105), los factores raros fetales-placentarios que predisponen al embarazo postérmino incluyen anencefalia, hipoplasia suprarrenal y deficiencia de sulfatasa placentaria ligada al cromosoma X (Ayyavoo, 2014; MacDonald, 1965).

MORTALIDAD Y MORBILIDAD PERINATALES

Las tasas de nacidos muertos, de muerte neonatal y de morbilidad infantil aumentan después de concluido el término adecuado. Esto se aprecia mejor cuando las tasas de mortalidad perinatal se analizan desde tiempos anteriores a la generalización de las intervenciones para los embarazos postérmino. En dos grandes estu-

CUADRO 43-1 Resultados adversos maternos y perinatales asociados con el embarazo postérmino

Maternal	Perinatal
Macrosomía fetal	Muerte fetal
Oligohidramnios	Síndrome de posmadurez
Preeclampsia	Ingreso en la NICU
Parto por cesárea	Aspiración de meconio
Distocia	Convulsiones neonatales
Peligro fetal	Encefalopatía hipóxico-isquémica
Distocia de hombros	Lesiones al nacer
Hemorragia posparto	Obesidad infantil
Laceraciones perineales	

NICU (*neonatal intensive care unit*): unidad de cuidado intensivo neonatal.

dios suecos que se muestran en la figura 43-1, después de alcanzar un nadir en las semanas 39-40, la tasa de mortalidad perinatal aumentó a medida que la duración del embarazo excedía las 41 semanas. Esta tendencia también se informa para Estados Unidos (Cheng, 2008; MacDorman, 2009). Como se muestra en el cuadro 43-1, la principal causa de muerte en estos estudios incluye hipertensión gestacional, parto prolongado con desproporción cefalopélvica, lesiones en el parto y encefalopatía hipóxico-isquémica. Olesen y colegas (2003) informaron resultados similares en 78 022 pacientes con embarazos postérmino antes de que se adoptara la inducción rutinaria del parto en Dinamarca. Møster y asociados (2010) encontraron tasas más altas de parálisis cerebral en los partos postérmino, y Yang y colaboradores (2010) informaron puntuaciones más bajas del coeficiente de inteligencia (IQ, *intelligence quotient*) a los 6.5 años en niños nacidos con ≥ 42 semanas de gestación. Por el contrario, el autismo no se asoció con el nacimiento postérmino (Gardener, 2011).

Alexander y sus colegas (2000a) revisaron 56 317 embarazos simples consecutivos, cuyo parto se produjo en ≥ 40 semanas entre 1988 y 1998 en el Parkland Hospital. El parto se indujo en 35% de los embarazos que completaron las 42 semanas. La tasa de partos mediante cesárea por distocia y sufrimiento fetal fue significativamente mayor a las 42 semanas en comparación con partos que se produjeron antes. Un mayor número de recién nacidos de embarazos postérmino fueron ingresados en unidades de cuidados intensivos. Es importante destacar que la incidencia de convulsiones neonatales y muertes se duplicó a las 42 semanas. Smith (2001) ha cuestionado este tipo de análisis porque la población con riesgo de mortalidad perinatal en una semana determinada consiste en todos los embarazos en curso en lugar de los nacimientos en una semana determinada. Smith calculó las tasas de mortalidad perinatal utilizando sólo los nacimientos en una semana de gestación de 37 a 43 semanas completas en comparación con la probabilidad acumulada —el índice perinatal— de muerte cuando todos los embarazos en curso se incluyen en el denominador. Empleando este cálculo, el parto a las 38 semanas tuvo el índice de riesgo más bajo de muerte perinatal.

FISIOPATOLOGÍA

Síndrome de posmadurez

El recién nacido postérmino es único, y sus características incluyen piel arrugada, poco uniforme, piel descamada; un cuerpo largo y delgado que sugiere pérdida; y una madurez avanzada en la que el bebé tiene los ojos abiertos, se mantiene inusualmente alerta, y parece viejo y preocupado (figura 43-2). Las arrugas en la piel

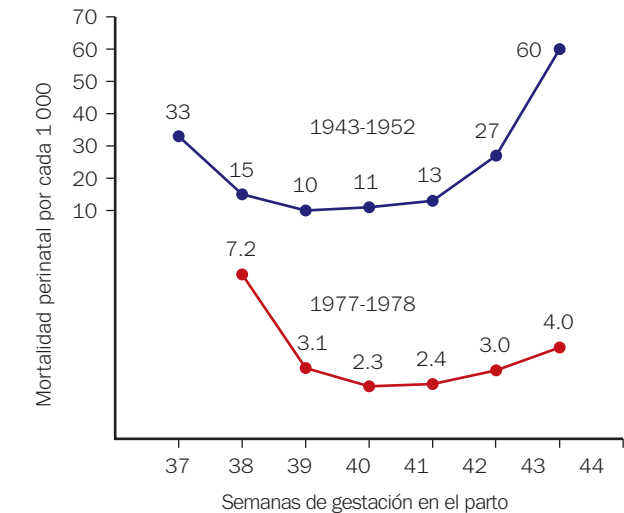


FIGURA 43-1 Tasas de mortalidad perinatal al final del embarazo según la edad gestacional de todos los nacimientos en Suecia durante 1943-1952 en comparación con los de 1977-1978. La escala parcialmente comprimida se utiliza para mayor comodidad en la representación. (Adaptada de Bakketeig, 1991; Lindell, 1956.)



FIGURA 43-2 Síndrome de posmadurez. Recién nacido a las 43 semanas de gestación con meconio espeso y viscoso que recubre la piel descamada. Téngase en cuenta el aspecto largo y delgado, y las arrugas de las manos.

pueden ser particularmente prominentes en las palmas y plantas. Las uñas suelen ser largas. La mayoría de los recién nacidos postérmino no están técnicamente restringidos al crecimiento porque su peso al nacer rara vez cae por debajo del percentil 10 para la edad gestacional (capítulo 44, p. 847). Por otro lado, puede presentar restricción de crecimiento grave —la cual debe haber precedido lógicamente a las 42 semanas.

La incidencia del síndrome de posmadurez en los recién nacidos a las 41, 42 o 43 semanas, respectivamente, no se ha determinado de manera concluyente. A partir de los datos, el síndrome complica entre 10-20% de los embarazos con 42 semanas completas (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2016d). El oligohidramnios asociado aumenta sustancialmente la probabilidad de la madurez. Trimmer y asociados (1990) informaron que 88% de los fetos eran posmaduros si había oligohidramnios, definido por una bolsa ecográfica vertical de líquido amniótico máxima que medía ≤ 1 cm a las 42 semanas.

■ Disfunción placentaria

Muchos creen que el embarazo postérmino es un estado anormal. Redman y Staff (2015) postulan que la capacidad placentaria limitada, que se caracteriza por un sincitiotrofoblasto disfuncional, explica los mayores riesgos del síndrome de posmadurez.

Clifford (1954) propuso que los cambios en la piel asociados se debían a la pérdida de los efectos protectores del vernix caseoso. También atribuyó el síndrome de posmadurez a la senescencia placentaria, aunque no encontró una degeneración histológica de la placenta. Aun así, el concepto de que la posmadurez se deriva de la insuficiencia placentaria ha persistido a pesar de la ausencia de hallazgos morfológicos o cuantitativos significativos (Larsen, 1995; Redman, 2015; Rushton, 1991). Hay hallazgos de que la tasa

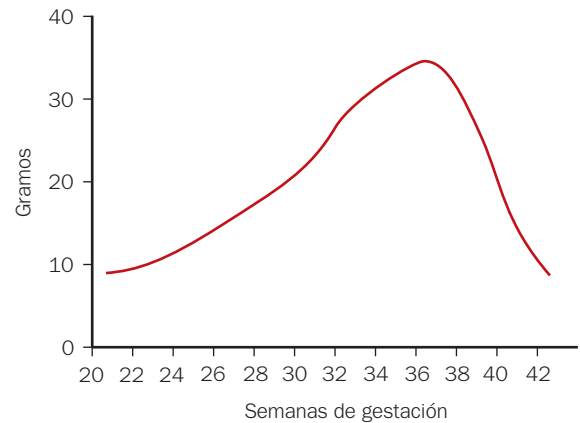


FIGURA 43-3 Promedio de crecimiento fetal diario durante la semana anterior de gestación. (Redibujada de Hendricks CH. Patterns of fetal and placental growth: the second half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1964;24:357.)

de apoptosis placentaria (muerte celular programada) es significativamente mayor a las 41-42 semanas completas en comparación con la correspondiente a las 36-39 semanas (Smith, 1999). Varios genes proapoptóticos, como la *kisspeptina*, están sobreexpresados en explantes placentarios postérmino, en comparación con los mismos genes en explantes placentarios a término (Torricelli, 2012). La importancia clínica de tal apoptosis actualmente no está clara.

Jazayeri y sus colaboradores (1998) investigaron los niveles de eritropoyetina en la sangre del cordón umbilical en 124 recién nacidos que habían crecido adecuadamente entre las semanas 37 y 43. El único estimulador conocido de la eritropoyetina es la disminución de la presión parcial de oxígeno. Por tanto, intentaron evaluar si la oxigenación fetal estaba comprometida debido al envejecimiento de la placenta en los embarazos postérmino. Todas las mujeres tuvieron un trabajo de parto y un parto sin complicaciones. Estos investigadores encontraron que los niveles de eritropoyetina en la sangre del cordón umbilical fueron significativamente más altos en los embarazos que alcanzaron 41 semanas o más. Aunque los puntajes de Apgar y los estudios ácido-base fueron normales, estos investigadores concluyeron que la oxigenación fetal había disminuido en algunas gestaciones postérmino.

Otro escenario es que el feto postérmino puede seguir aumentando de peso y, por tanto, ser inusualmente grande al nacer. Esto al menos sugiere que la función placentaria no está gravemente comprometida. De hecho, el crecimiento fetal continuo es la norma —aunque a un ritmo más lento, a partir de las 37 semanas completas (figura 43-3). Nahum y sus colegas (1995) confirmaron que el crecimiento fetal continúa al menos hasta las 42 semanas. Sin embargo, Link y asociados (2007) mostraron que el flujo de sangre umbilical no aumentó de manera concomitante.

■ Sufrimiento fetal y oligohidramnios

Las principales razones del aumento de los riesgos para los fetos postérmino fueron descritas por Leveno y colaboradores (1984). Tanto el riesgo fetal en el trabajo de parto como el sufrimiento fetal durante el parto resultaron ser la consecuencia de la compresión del cordón umbilical asociada con oligohidramnios. En su análisis de 727 embarazos postérmino, el sufrimiento fetal durante el parto detectado mediante monitoreo electrónico no se asoció con desaceleraciones tardías características de la insuficiencia uteroplacentaria. En cambio, una o más desaceleraciones prolongadas, como las que se muestran en la figura 43-4, precedieron a tres cuar-

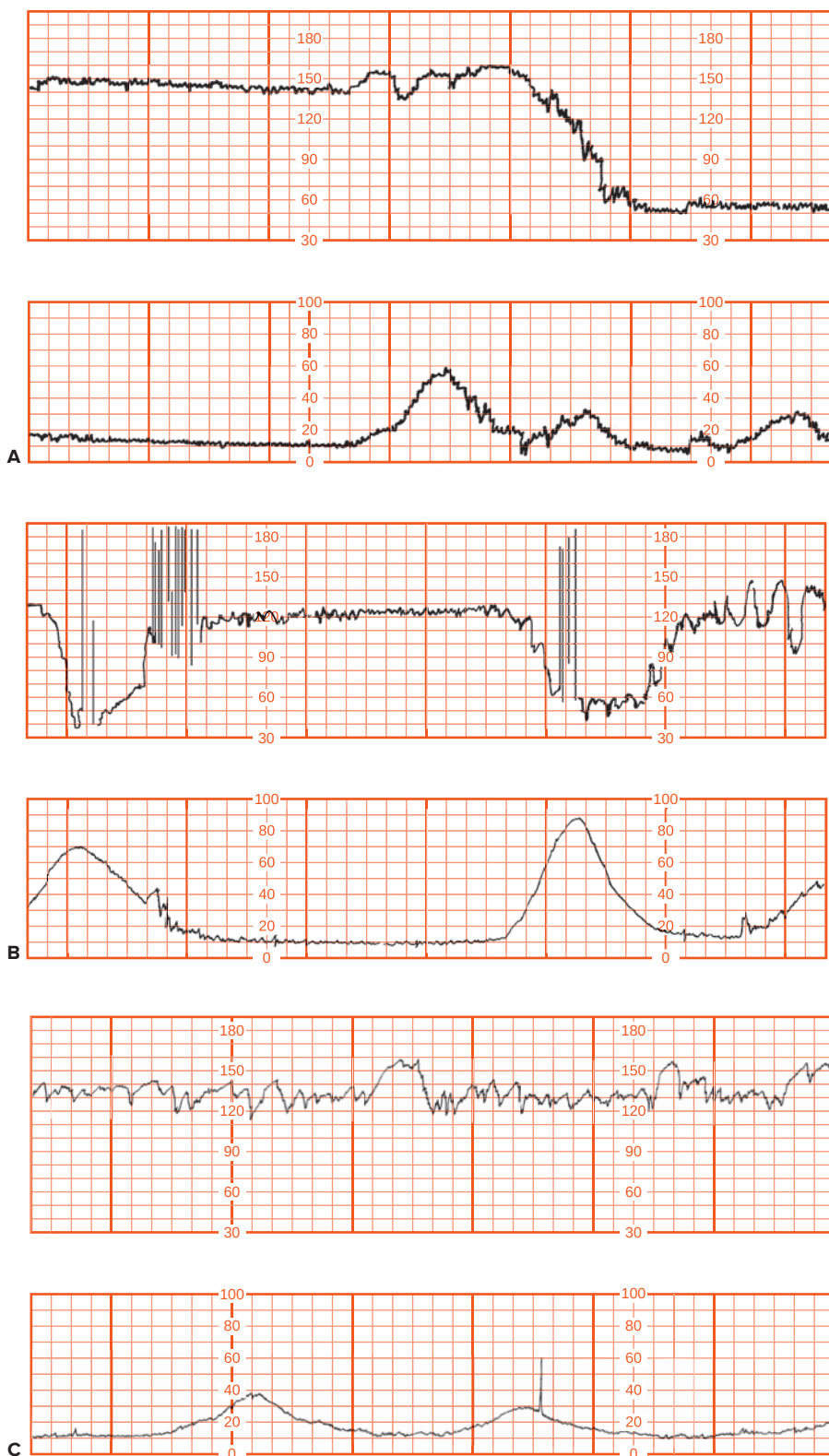


FIGURA 43-4 A. Desaceleración prolongada de la frecuencia cardíaca fetal antes del parto por cesárea de emergencia en un embarazo postérmino con oligohidramnios. **B.** Graves —menos de 70 bpm durante 60 segundos o más— desaceleraciones variables en un embarazo postérmino con oligohidramnios. **C.** Frecuencia cardíaca fetal basal irregular que muestra oscilaciones que superan los 20 bpm y se asocian con oligohidramnios en un embarazo postérmino. (Reproducida con permiso de Leveno KJ, Quirk JG, Cunningham FG, *et al.* Prolonged pregnancy. I. Observations concerning the causes of fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 1984 Nov 1;150(5 Pt 1):465-473.)

tas partes de los partos por cesárea de emergencia para los trazos inestables de la frecuencia cardíaca fetal. Salvo en dos casos, en todos los demás también hubo desaceleraciones variables. Otro patrón común de frecuencia cardíaca fetal, aunque no es inquietante por sí mismo, fue la irregularidad de la línea de base. Como se describe en el capítulo 24 (p. 468), estos hallazgos son consistentes con la oclusión del cordón como causa próxima de los trazos inestables. Otros correlatos incluyeron oligohidramnios y meconio viscoso. Schaffer y sus colegas (2005) implicaron un cordón alrededor de la nuca en patrones anormales de la frecuencia cardíaca fetal durante el parto, meconio y afección neonatal comprometida en embarazos prolongados.

El volumen de líquido amniótico normalmente continúa disminuyendo después de 38 semanas y puede convertirse en un problema. Además, la liberación de meconio en un volumen de líquido amniótico ya reducido trae como resultado un meconio espeso y viscoso que puede causar el *síndrome de aspiración de meconio* (capítulo 33, p. 620).

Trimmer y colegas (1990) midieron ecográficamente la producción de orina fetal por hora utilizando mediciones secuenciales del volumen de la vejiga en 38 embarazos postérmino. La disminución en la producción de orina se encontró asociada con oligohidramnios. Dichos investigadores plantearon la hipótesis de que la disminución del flujo de orina fetal era probablemente el resultado de oligohidramnios preexistentes que limitaban la deglución fetal. Oz y asociados (2002), utilizando formas de onda Doppler, concluyeron que el flujo sanguíneo renal fetal se reduce en aquellos embarazos postérmino complicados con oligohidramnios. Como una posible causa, nuevamente, el estudio de Link y asociados (2007) mostró que el flujo de sangre umbilical no aumentó pasado el término.

■ Restricción del crecimiento fetal

A fines de la década de 1990, el significado clínico de la restricción del crecimiento fetal en el embarazo, por lo demás sin complicaciones, se volvió más apreciada. Divon (1998) y Clausson y sus colaboradores (1999) analizaron los nacimientos entre 1991 y 1995 en el Registro Nacional Sueco de Nacimientos Médicos (National Swedish Medical Birth Registry). Los nacidos muertos fueron más comunes entre los recién nacidos con restricción de crecimiento que nacieron después de las 42 semanas. De hecho, un tercio de los recién nacidos muertos postérmino tenían un crecimiento

restringido. Durante este tiempo, en Suecia, la inducción del parto y las pruebas fetales prenatales generalmente comenzaron a las 42 semanas. En un estudio en el Parkland Hospital, Alexander y colegas (2000d) analizaron los resultados de 355 neonatos de embarazos ≥ 42 semanas cuyo peso al nacer fue < 3 er. percentil. Compararon estos resultados con 14 520 recién nacidos con edad similar por encima del 3er. percentil y encontraron que las tasas de morbilidad y mortalidad aumentaron significativamente en los neonatos con crecimiento restringido. En particular, una cuarta parte de todos los nacidos muertos asociados con embarazo prolongado se encontraban en este número relativamente pequeño de fetos con restricción del crecimiento.

COMPLICACIONES

En el caso de una complicación médica u otra complicación obstétrica, generalmente no se recomienda que se permita continuar un embarazo más allá de las 42 semanas. De hecho, en muchos de estos casos se indica el parto *anticipado*. Los ejemplos comunes incluyen trastornos de la hipertensión gestacional, parto por cesárea previa y diabetes. Otros factores clínicamente importantes incluyen el volumen de líquido amniótico y la potencial macrosomía fetal.

■ Oligohidramnios

La mayoría de los estudios clínicos apoyan la opinión de que la disminución del líquido amniótico determinada por diversos métodos ecográficos identifica un feto postérmino con mayores riesgos. De hecho, la disminución del líquido amniótico en cualquier embarazo significa un aumento del riesgo fetal (capítulo 11, p. 231). Desafortunadamente, la falta de un método exacto para definir la “disminución del líquido amniótico” ha limitado a los investigadores, y se han propuesto muchos criterios diferentes para el diagnóstico ecográfico. Fischer y colegas (1993) intentaron determinar qué criterios eran más predictivos de resultados normales *versus* anómalos en los embarazos postérmino. Como se muestra en la **figura 43-5**, cuanto más pequeña es la bolsa de líquido amniótico, mayor es la probabilidad de que haya oligohidramnios clínicamente significativos. Es importante destacar que el volumen normal de líquido amniótico no excluye los resultados anómalos. Alfrevic y colegas (1997) asignaron aleatoriamente 500 mujeres con embarazos postérmino para su evaluación utilizando el índice de líquido amniótico (AFI, *amniotic fluid index*) o la bolsa vertical más profunda descrita en el capítulo 11 (p. 226). Llegaron a la conclusión de que el AFI sobrestimó el número de resultados anómalos en los embarazos posparto.

Independientemente de los criterios utilizados para diagnosticar el oligohidramnios en los embarazos postérmino, la mayoría de los investigadores han encontrado una mayor incidencia de alguna medida de “sufrimiento fetal” durante el parto. Por tanto, según la mayoría de las definiciones el oligohidramnios es un hallazgo clínicamente significativo. Por el contrario, la seguridad de un bienestar fetal continuo en presencia de un volumen de líquido amniótico “normal” es tenue. Esto puede estar relacionado con la rapidez con que se desarrolla el oligohidramnios patológico. Aunque tales casos son inusuales, Clement y colaboradores (1987) describieron seis embarazos postérmino en los que el volumen de líquido amniótico disminuyó bruscamente durante 24 horas, y en uno de ellos el feto murió.

■ Macrosomía

La velocidad del aumento de peso fetal alcanza su punto máximo en aproximadamente 37 semanas (véase figura 43-3). Aunque la

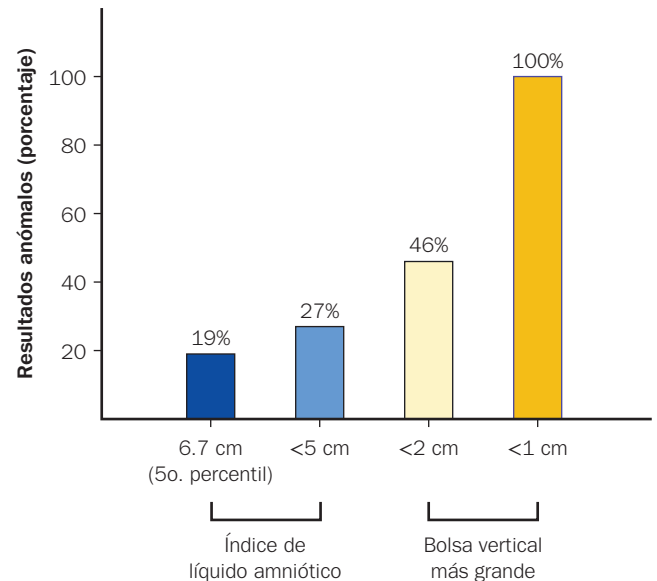


FIGURA 43-5 Comparación del valor pronóstico de varias estimaciones ecográficas del volumen de líquido amniótico en embarazos prolongados. Los resultados anómalos incluyen cesárea o parto vaginal quirúrgico por riesgo fetal, puntaje de Apgar de 5 minutos ≤ 6 , sangre arterial umbilical con pH < 7.1 , o ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales. (Redibujada de Fischer RL, McDonnell M, Bianculi KW, *et al.* Amniotic fluid volume estimation in the postdate pregnancy: a comparison of techniques. *Obstet Gynecol* 1993;81:698.)

velocidad de crecimiento disminuye en ese momento, la mayoría de los fetos continúa ganando peso. Por ejemplo, el porcentaje de fetos nacidos en 2009 cuyo peso al nacer excedió los 4 000 g fue de 8.2% a las 37-41 semanas, y aumentó a 11.0% a las 42 semanas o más (Martin, 2011). Según Duryea y asociados (2014), el 95o. percentil a las 42 semanas es de 4 475 g. Aun así, en algunos estudios, la lesión del plexo braquial no se relacionó con la gestación postérmino (Walsh, 2011). Intuitivamente, parece que la morbilidad materna y fetal asociada con la macrosomía se mitigará con una inducción oportuna para adelantarse a un crecimiento adicional. Este, sin embargo, no parece ser el caso. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (2016c) concluyó que la evidencia actual no apoya tal práctica en mujeres a término con sospecha de macrosomía fetal. Además, el Colegio concluyó que en ausencia de diabetes, el parto vaginal no está contraindicado para las mujeres con un peso fetal estimado de hasta 5 000 g (capítulo 27, p. 520). Los problemas obvios con todas estas recomendaciones son las variaciones sustanciales en la estimación del peso fetal.

MANEJO PREVIO AL TRABAJO DE PARTO

Aunque alguna intervención esté indicada para embarazos prolongados, el método y el momento de tal indicación no son unánimes. La decisión se centra en si la inducción del parto está justificada o si el manejo expectante con vigilancia fetal es mejor. En una encuesta realizada hace más de 10 años, Cleary-Goldman y asociados (2006) informaron que 73% de los miembros del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos indujo, de rutina, a pacientes en las 41 semanas. La mayor parte del resto realizó pruebas fetales dos veces por semana hasta la semana 42.

Factores de inducción

Aunque todos los obstetras saben qué es un “cuello uterino desfavorable”, lamentablemente el término desafía una definición objetiva precisa. Por tanto, los investigadores han utilizado diferentes criterios para los estudios de embarazos prolongados. Harris y colaboradores (1983) definieron un cuello uterino desfavorable mediante un puntaje de Bishop <7, y reportaron esta condición en 92% de las mujeres a las 42 semanas (capítulo 26, p. 505). Hannah y colegas (1992) encontraron que 40% de 3 407 mujeres con un embarazo de 41 semanas tenía un “cuello uterino no dilatado”. En un estudio con 800 mujeres sometidas a inducción para un embarazo postérmino en el Parkland Hospital, Alexander y asociados (2000b) informaron que las mujeres en las que no hubo dilatación cervical tuvieron una tasa de parto por cesárea dos veces mayor para la “distocia”. Yang y colaboradores (2004) encontraron que la longitud cervical ≤ 3 cm medida con ecografía transvaginal era predictiva de una inducción exitosa. En un estudio similar, Vankayalapati y colaboradores (2008) encontraron que la longitud cervical ≤ 25 mm era predictiva de parto espontáneo o inducción exitosa.

Varios investigadores han evaluado la prostaglandina E_2 (PGE_2) y E_1 (PGE_1) para la inducción en mujeres con un cuello uterino desfavorable y embarazos prolongados. Un estudio realizado por la Red de Unidades de Medicina Materno-Fetal (Maternal-Fetal Medicine Units Network) (1994) encontró que el gel PGE_2 no era más efectivo que el placebo. Alexander y colaboradores (2000c) trataron a 393 mujeres con un embarazo postérmino con PGE_2 , independientemente de la “favorabilidad” cervical, e informaron que casi la mitad de las 84 mujeres con dilatación cervical de 2 a 4 cm ingresaron en el parto con PGE_2 sola. En otro estudio, se informó que la mifepristona aumenta la actividad uterina sin agentes uterótonicos en mujeres con más de 41 semanas (Fasset, 2008). Las prostaglandinas y otros agentes utilizados para la maduración cervical se tratan en el capítulo 26 (p. 506).

El barrido o la extracción de las membranas para inducir el parto y, por tanto, prevenir el embarazo después del parto, se estudió en 15 ensayos aleatorios durante la década de 1990. Boulvain y colaboradores (2005) realizaron un metaanálisis de estos ensayos y encontraron que la extracción de la membrana a las 38-40 semanas redujo la frecuencia del embarazo después del parto. Aunque las tasas de infección materna y neonatal no aumentaron, esta práctica no modificó la tasa de parto por cesárea. Desde entonces, los ensayos aleatorios de Wong (2002), Kashanian (2006), Hill (2008), y sus compañeros, encontraron que las membranas de barrido no redujeron la necesidad de inducir el parto. Los inconvenientes de la extracción de la membrana incluyen dolor, sangrado vaginal y contracciones irregulares sin parto.

La estación de la cabeza fetal dentro de la pelvis es otro factor predictivo del éxito de la inducción en el embarazo postérmino. Shin y sus colegas (2004) estudiaron 484 nulíparas que se sometieron a inducción después de 41 semanas. La tasa de parto por cesárea se relacionó directamente con la estación. La tasa fue de 6% si el vértice antes de la inducción estaba en la estación -1; 20% en la estación -2; 43% en la estación -3; y 77% en la estación -4.

Inducción versus pruebas fetales

Debido a los beneficios marginales de la inducción con un cuello desfavorable, como acabamos de comentar, algunos médicos prefieren implementar una estrategia de pruebas fetales a partir de las 41 semanas completas. Por ejemplo, en un estudio canadiense fueron asignadas aleatoriamente 3 407 pacientes con 41 semanas o más para inducción o para pruebas fetales (Hannah, 1992). En el grupo de vigilancia, la evaluación incluyó: 1) contar los movimientos fetales durante un período de 2 horas cada día, 2) pruebas sin estrés tres veces por semana y 3) evaluación del volumen de

líquido amniótico 2-3 veces por semana, con bolsas <3 cm consideradas como anómalas. La inducción del parto dio lugar a una reducción pequeña pero significativa en la tasa de parto por cesárea en comparación con las pruebas fetales: 21 versus 24%, respectivamente. Esta diferencia se debió a menos procedimientos para el sufrimiento fetal. Sólo hubo dos nacidos muertos en el grupo de pruebas fetales.

La Red de Medicina Materno-Fetal realizó un ensayo aleatorio de inducción versus pruebas fetales que comenzó a las 41 semanas (Gardner, 1996). La vigilancia fetal incluyó pruebas sin estrés y estimación ecográfica del volumen de líquido amniótico realizada dos veces por semana en 175 mujeres. Los resultados perinatales se compararon con los de 265 pacientes a las 41 semanas asignadas al azar para la inducción con o sin maduración cervical. No hubo muertes perinatales, y la tasa de parto por cesárea no fue diferente entre ambos grupos de manejo. Los resultados de este estudio podrían utilizarse para respaldar la validez de cualquiera de los esquemas de gestión.

En un análisis de 22 ensayos, Gulmezoglu y colegas (2012) encontraron que la inducción después de 41 semanas en lugar de la vigilancia se asoció con significativamente menos muertes perinatales y casos de síndrome de aspiración de meconio, y una tasa de parto por cesárea más baja. En una revisión de dos metaanálisis y un estudio aleatorizado, se llegaron a conclusiones similares (Mozurkewich, 2009).

En la mayoría de los estudios, la inducción del parto a las 42^{0/7} semanas tiene una tasa de partos por cesárea más alta en comparación con el parto espontáneo. Desde el Parkland Hospital, Alexander y colaboradores (2001) evaluaron los resultados del embarazo en 638 de esas mujeres en las que se indujo el parto y las compararon con los resultados de 687 grávidas con embarazos postérmino que tuvieron un parto espontáneo. Las tasas de parto por cesárea aumentaron significativamente —19 versus 14%— en el grupo inducido debido a la falta de progreso. Sin embargo, cuando estos investigadores corrigieron los factores de riesgo, llegaron a la conclusión de que los factores maternos intrínsecos, en lugar de la inducción en sí, conducían a la tasa más alta. Estos factores incluían nuligravidez, un cuello uterino desfavorable y analgesia epidural.

Un estudio amplio realizado por Zizzo y asociados (2017) en Dinamarca también resulta instructivo. En 2011, las directrices nacionales danesas cambiaron de inducción del parto sin vigilancia fetal a las 42^{0/7} semanas, a inducción del parto de las 41^{2/7} a las 41^{6/7} semanas, con vigilancia fetal a partir de las 41^{0/7} semanas. Compararon dos épocas de 3 años, una anterior y otra posterior a 2011, y los resultados se muestran en el [cuadro 43-2](#). La tasa de embarazos que progresó en las últimas 42^{0/7} semanas disminuyó de 2.85 a 0.62%. Al mismo tiempo, como se esperaba, la tasa de inducción aumentó significativamente, y esto fue acompañado por una caída en la tasa de mortalidad perinatal, de 22 a 13 por cada 1 000 nacimientos. La tasa de parto por cesárea no se modificó. Un estudio similar de observación antes y después del mismo informó que la inducción a las ≥ 42 semanas se asoció con una tasa de parto por cesárea significativamente más baja —15 contra 19.4% (Bleicher, 2017).

De lo anterior, la evidencia para justificar la intervención —ya sea de inducción o de prueba fetal— que comienza a las 41 en lugar de a las 42 semanas, es limitada. La mayoría de la evidencia utilizada para justificar la intervención a las 41 semanas proviene de las investigaciones aleatorias canadienses y estadounidenses citadas anteriormente. Ningún estudio aleatorizado ha evaluado específicamente la intervención a las 41 semanas versus una intervención idéntica utilizada a las 42 semanas. Se ha diseñado un gran ensayo multicéntrico sueco con más de 10 000 pacientes en 41^{0/7} semanas para abordar la pregunta (Elden, 2016).

CUADRO 43-2 Estudio nacional de muertes en la cohorte de 102 167 embarazos que alcanzaron 41^{0/7} semanas de gestación

Factor	2008-2010 ^a	2012-2014	Valor p
EGA >42 ^{0/7}	2.85%	0.62%	
Nacidos muertos	9/1 000	5/1 000	0.018
Muertes neonatales	13/1 000	8/1 000	0.033
Partos por cesárea	15%	15%	NS
Parto al vacío	11.3%	10.2%	<0.001
Inducción	28%	43%	<0.001

^a Las directrices nacionales cambiaron entre las épocas como se describe en el texto.

NS (*not significant*): no significativo.

Datos tomados de Zizzo, 2017.

■ Estrategias de manejo

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a) define los embarazos postérmino aquellos que han completado 42 semanas, es decir, que han durado más de 42^{0/7} semanas. No hay pruebas suficientes para imponer una estrategia de gestión entre 40 y 42 semanas completas. Sin embargo, aunque no se considera obligatorio, el inicio de la vigilancia fetal a las 41 semanas es una opción razonable. Después de completar las 42 semanas, las recomendaciones son de inducir el parto como se resume en la **figura 43-6**.

Cuando la edad gestacional es incierta, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b) recomienda el parto a las 41 semanas de gestación utilizando la mejor estimación clínica posible de edad gestacional. El Colegio también se pronuncia contra la amniocentesis para la madurez pulmonar fetal.

En el Parkland Hospital, según los resultados de los ensayos que se acaban de discutir, consideramos que los embarazos de 41 semanas sin otras complicaciones son normales. Por tanto, no se practican intervenciones basadas únicamente en la edad fetal hasta las 42 semanas completas. Con complicaciones como hipertensión, disminución del movimiento fetal u oligohidramnios, se lleva a cabo la inducción del parto. En nuestra opinión, se deben realizar ensayos aleatorios grandes antes de que las gestaciones de 41 semanas que no sean complicadas de otra manera se conside-

ren de forma rutinaria como patológicamente prolongadas. En mujeres en las que se conoce una *cierta* edad gestacional, el parto se induce al término de las 42 semanas. Casi 90% de estas mujeres son inducidas con éxito o entran en trabajo de parto al cabo de los 2 días de inducción. Para aquellas que no paren tras la primera inducción se realiza una segunda inducción al cabo de los 3 días. Casi todas las mujeres paren tras la aplicación de este plan de manejo, pero en aquellas pocas inusuales que no paren, las decisiones de manejo involucran una tercera —o incluso más inducción— *versus* un parto por cesárea. Las mujeres clasificadas con embarazos postérmino *inciertos* se manejan con pruebas fetales semanales sin estrés y con evaluación del volumen de líquido amniótico. Las mujeres con AFI ≤ 5 cm o con informes de disminución del movimiento fetal se someten a inducción del parto.

MANEJO DURANTE EL PARTO

El parto es un momento particularmente peligroso para el feto postérmino. Por tanto, las mujeres cuyos embarazos se sabe o se sospecha que son postérmino, deben acudir al hospital tan pronto como sospechen que se acerca el parto. Mientras se evalúa el trabajo de parto activo, recomendamos que la frecuencia cardíaca fetal y las contracciones uterinas se controlen electrónicamente para detectar variaciones compatibles con el compromiso fetal.

Durante el parto, la decisión de realizar una amniotomía es problemática. La reducción adicional en el volumen de líquido después de la amniotomía puede aumentar la posibilidad de compresión del cordón. A la inversa, después de la rotura de la membrana, se pueden colocar un electrodo fino y un catéter de presión intrauterino. Por lo general, proporcionan datos más precisos sobre la frecuencia cardíaca fetal y las contracciones uterinas. La amniotomía también ayuda a la identificación de meconio espeso.

El meconio espeso en el líquido amniótico es particularmente complejo. La viscosidad quizás signifique falta de líquido y, por tanto, oligohidramnios. La aspiración de meconio espeso puede causar disfunción pulmonar grave y muerte neonatal (capítulo 33, p. 620). Debido a esto, se ha propuesto la amnioinfusión durante el parto como una forma de diluir el meconio para disminuir la incidencia del síndrome de aspiración (Wenstrom, 1989). Como se analiza en el capítulo 24 (p. 475), los beneficios de la amnioinfusión siguen siendo controvertidos. En un gran ensayo aleatorizado realizado por Fraser y colegas (2005), la amnioinfusión no redujo el riesgo de síndrome de aspiración de meconio o muerte perinatal. Según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a), la amnioinfusión no previene la aspiración de meconio, sin embargo, sigue siendo un enfoque de tratamiento razonable para las desaceleraciones variables repetitivas.

La probabilidad de un parto vaginal exitoso se reduce apreciablemente para la nuligrávida que se encuentra en trabajo de parto temprano con líquido amniótico teñido de meconio espeso. Por tanto, si la parturienta no muestra signos de un parto próximo, se debe considerar con seriedad el parto por cesárea, en especial cuando se sospecha una desproporción cefalopélvica o es evidente un parto disfuncional hipotónico o hipertónico. Algunos profesionales eligen evitar el uso de oxitocina en estos casos.

Hasta hace poco se enseñaba, incluso en el Hospital Parkland, que la aspiración de meconio podía minimizarse pero no eliminarse al succionar la faringe tan pronto como asomaba la cabeza. Según las guías de la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association), esto ya no se recomienda (Wyckoff, 2015). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) no recomienda la succión de rutina durante el parto. De forma alternativa, si el recién nacido deprimido tiene líquido teñido de meconio entonces se lleva a cabo la intubación.

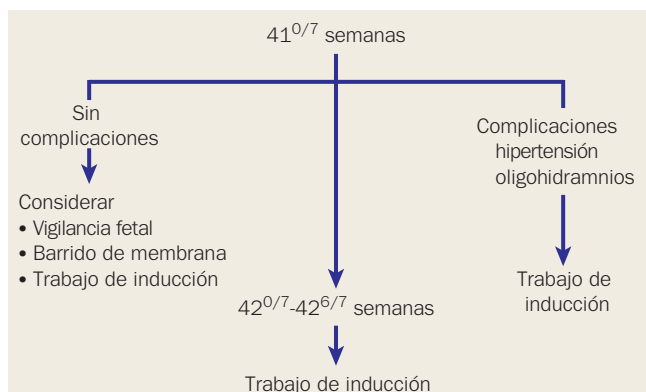


FIGURA 43-6 Algoritmo para el manejo del embarazo después del parto. (Resumida del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2016d.)

REFERENCIAS

- Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, *et al.* Forty weeks and beyond: pregnancy outcomes by week of gestation. *Obstet Gynecol* 2000a;96:291.
- Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, *et al.* Postterm pregnancy: does induction increase cesarean rates? *J Soc Gynecol Invest* 2000b;7:79A.
- Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, *et al.* Postterm pregnancy: is cervical "ripening" being used in the right patients? *J Soc Gynecol Invest* 2000c;7:247A.
- Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, *et al.* Prolonged pregnancy: induction of labor and cesarean births. *Obstet Gynecol* 2001;97:911.
- Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, *et al.* The effect of fetal growth restriction on neonatal outcome in postterm pregnancy. Abstract núm. 463. *Am J Obstet Gynecol* 2000d;182:S148.
- Alfirevic Z, Luckas M, Walkinshaw SA, *et al.* A randomized comparison between amniotic fluid index and maximum pool depth in the monitoring of postterm pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:207.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Amniocentesis does not prevent meconium aspiration syndrome. *Committee Opinion* núm. 346, October 2006, Reaffirmed 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (Joint with the Society for Maternal-Fetal Medicine). Definition of term pregnancy. *Committee Opinion* núm. 579, November 2013, Reaffirmed 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal macrosomia. *Practice Bulletin* núm. 173, November 2016c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of late-term and postterm pregnancies. *Practice Bulletin* núm. 146, August 2014, Reaffirmed 2016d.
- American College of Obstetrics and Gynecologists. Management of delivery of a newborn with meconium-stained amniotic fluid. *Committee Opinion* núm. 689, March 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of suboptimally dated pregnancies. *Committee Opinion* núm. 688, March 2017b.
- Arrowsmith S, Wray S, Quenby S, *et al.* Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. *BJOG* 2011;118(5):578.
- Ayyavoo A, Derraik JG, Hofman PL, *et al.* Postterm births: are prolonged pregnancies too long? *J Pediatr* 2014;164(3):647.
- Bakketeig LS, Bergsjø P. Post-term pregnancy: magnitude of the problem. In Chalmers I, Enkin M, Keirse M (eds.). *Effective Care in Pregnancy and Childbirth*. Oxford: Oxford University Press; 1991. p 765.
- Bennett KA, Crane JM, O'Shea P, *et al.* First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1077.
- Bleicher I, Vinter D, Iofe A, *et al.* When should pregnancies that extended beyond term be induced? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(2):219.
- Blondel B, Morin I, Platt RW, *et al.* Algorithms for combining menstrual and ultrasound estimates of gestational age: consequences for rates of preterm and postterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:718.
- Boulvain M, Stan CM, Irion O, *et al.* Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD000451.
- Cheng YW, Nicholson JM, Nakagawa S, *et al.* Perinatal outcomes in low-risk term pregnancies: do they differ by week of gestation? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(4):370.e1.
- Clausson B, Chatting S, Axelsson O, *et al.* Outcomes of postterm births: the role of fetal growth restriction and malformations. *Obstet Gynecol* 1999;94:758.
- Cleary-Goldman J, Bettes B, Robinon JN, *et al.* Postterm pregnancy: practice patterns of contemporary obstetricians and gynecologists. *Am J Perinatol* 2006;23:15.
- Clement D, Schiffrin BS, Kates RB, *et al.* Acute oligohydramnios in postdate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:884.
- Clifford SH. Postmaturity with placental dysfunction. Clinical syndromes and pathologic findings. *J Pediatr* 1954;44:1.
- Divon MY, Haglund B, Nisell H, *et al.* Fetal and neonatal mortality in the postterm pregnancy: the impact of gestational age and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:726.
- Duryea EL, Hawkins JS, McIntire DD, *et al.* A revised birth weight reference for the United States. *Obstet Gynecol* 2014;124:16.
- Elden H, Hagberg H, Wessberg A, *et al.* Study protocol of SWEPIA a Swedish multicentre register based randomised controlled trial to compare induction of labour at 41 completed gestational weeks versus expectant management and induction at 42 completed gestational weeks. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:49.
- Fasset MJ, Wing DA. Uterine activity after oral mifepristone administration in human pregnancies beyond 41 weeks' gestation. *Gynecol Obstet Invest* 2008;65(2):112.
- Fischer RL, McDonnell M, Bianculi KW, *et al.* Amniotic fluid volume estimation in the postdate pregnancy: a comparison of techniques. *Obstet Gynecol* 1993;81:698.
- Fraser WD, Hofmeyr J, Lede R, *et al.* Amniocentesis for the prevention of the meconium aspiration syndrome. *New Engl J Med* 2005;353:909.
- Gardener H, Spiegelman D, Buka SL, *et al.* Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011;128:344.
- Gardner M, Rouse D, Goldenberg R, *et al.* Cost comparison of induction of labor at 41 weeks versus expectant management in the postterm pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:351.
- Gulmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P, *et al.* Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD004945.
- Hannah ME, Hannah WJ, Hellman J, *et al.* Induction of labor as compared with serial antenatal monitoring in post-term pregnancy. *N Engl J Med* 1992;326:1587.
- Harris BA Jr, Huddleston JF, Sutliff G, *et al.* The unfavorable cervix in prolonged pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983;62:171.
- Hendricks CH. Patterns of fetal and placental growth: the second half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1964;24:357.
- Hill MJ, McWilliams GC, Garcia-Sur, *et al.* The effect of membrane sweeping on prelabor rupture of membranes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111(6):1313.
- Jazayeri A, Tsibris JC, Spellacy WN, *et al.* Elevated umbilical cord plasma erythropoietin levels in prolonged pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998;92:61.
- Joseph KS, Huang L, Liu S, *et al.* Reconciling the high rates of preterm and postterm birth in the United States. *Obstet Gynecol* 2007;109(4):798.
- Kashanian M, Aktarian A, Baradaron H, *et al.* Effect of membrane sweeping at term pregnancy on duration of pregnancy and labor induction: a randomized trial. *Gynecol Obstet Invest* 2006;62:41.
- Larsen LG, Clausen HV, Andersen B, *et al.* A stereologic study of postmature placentas fixed by dual perfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:500.
- Laursen M, Bille C, Olesen AW, *et al.* Genetic influence on prolonged gestation: a population-based Danish twin study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:489.
- Leveno KJ, Quirk JG, Cunningham FG, *et al.* Prolonged pregnancy, I. Observations concerning the causes of fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:465.
- Lindell A. Prolonged pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1956;35:136.
- Link G, Clark KE, Lang U, *et al.* Umbilical blood flow during pregnancy: evidence for decreasing placental perfusion. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(5):489.e1.
- MacDonald PC, Siiteri PK. Origin of estrogen in women pregnant with an anencephalic fetus. *J Clin Invest* 1965;44:465.
- MacDorman MF, Kirmeyer S. Fetal and perinatal mortality, United States, 2005. *Natl Vital Stat Rep* 2009;57(8):1.
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, *et al.* Births: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64:1.
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, *et al.* Births: final data for 2015. *Natl Vital Stat Rep* 2017;66(1):1.
- Maternal-Fetal Medicine Units Network. A clinical trial of induction of labor versus expectant management in postterm pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:716.
- Mission JF, Marshall NE, Caughey AB, *et al.* Pregnancy risks associated with obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015;42:335.
- Moster D, Wilcox AJ, Vollset SE, *et al.* Cerebral palsy among term and post-term births. *JAMA* 2010;304(9):976.
- Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, *et al.* Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG* 2009;116(5):626.
- Nahum GG, Stanislaw H, Huffaker, *et al.* Fetal weight gain at term: linear with minimal dependence on maternal obesity. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1387.
- Oberg AS, Frisell T, Svensson AC, *et al.* Maternal and fetal genetic contributions to postterm birth: familial clustering in a population-based sample of 475,429 Swedish births. *Am J Epidemiol* 2013;177(6):531.
- Olesen AW, Westergaard JG, Olsen J, *et al.* Perinatal and maternal complications related to postterm delivery: a national register-based study, 1978-1993. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:227.
- Olesen AW, Westergaard JG, Olsen J, *et al.* Prenatal risk indicators of a prolonged pregnancy. The Danish Birth Cohort 1998-2001. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1338.
- Oz AU, Holub B, Mendilcioglu I, *et al.* Renal artery Doppler investigation of the etiology of oligohydramnios in postterm pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:715.

- Redman CW, Staff AC. Preeclamptic biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213 (4 Suppl): S9.e1.
- Rushton DI. Pathology of placenta. In Wigglesworth JS, Singer DB (eds.). *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology*. Boston: Blackwell; 1991. p 171.
- Schaffer L, Burkhardt T, Zimmerman R, et al. Nuchal cords in term and post-term deliveries—do we need to know? *Obstet Gynecol* 2005;106:23.
- Shin KS, Brubaker KL, Ackerson LM, et al. Risk of cesarean delivery in nulliparous women at greater than 41 weeks' gestational age with an unengaged vertex. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:129.
- Smith GC. Life-table analysis of the risk of perinatal death at term and post term in singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:489.
- Smith SC, Baker PN. Placental apoptosis is increased in postterm pregnancies. *BJOG* 1999;106:861.
- Torricelli M, Novembri R, Conti N, et al. Correlation with kisspeptin in post-term pregnancy and apoptosis. *Reprod Sci* 2012;19(10):1133.
- Trimmer KJ, Leveno KJ, Peters MT, et al. Observation on the cause of oligohydramnios in prolonged pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1900.
- Van der Ven AJ, van Os MA, Kleinrouweler CE, et al. Midpregnancy cervical length in nulliparous women and its association with postterm delivery and intrapartum cesarean delivery. *Am J Perinatol* 2016;33 (1):40.
- Vankayalapati P, Sethna F, Roberts N, et al. Ultrasound assessment of cervical length in prolonged pregnancy: prediction of spontaneous onset of labor and successful vaginal delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(3):328.
- Walsh JM, Kandamany N, Shuibhne NN, et al. Neonatal brachial plexus injury: comparison of incidence and antecedents between 2 decades. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:324.
- Wenstrom KD, Parsons MT. The prevention of meconium aspiration in labor using amnioinfusion. *Obstet Gynecol* 1989;73:647.
- Wong SF, Hui SK, Choi H, et al. Does sweeping of membranes beyond 40 weeks reduce the need for formal induction of labour? *Br J Obstet Gynecol* 2002;109:632.
- Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, et al. Part 13: neonatal resuscitation. 2015 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015;132:S543.
- Yang S, Platt RW, Kramer MS, et al. Variation in child cognitive ability by week of gestation among healthy term births. *Am J Epidemiol* 2010; 171:399.
- Yang SH, Roh CR, Kim JH, et al. Transvaginal ultrasonography for cervical assessment before induction of labor. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:577.
- Zizzo AR, Kirkegaard I, Pinborg A, et al. Decline in stillbirths and perinatal mortality after implementation of a more aggressive induction policy in post-date pregnancies: a nationwide register study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(7):862.

CAPÍTULO 44

Trastornos del crecimiento fetal

CRECIMIENTO FETAL	844
RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL	847
FACTORES DE RIESGO Y ETIOLOGÍA	849
CRECIMIENTO FETAL EXCESIVO	856

Cuando los infantes tienen gran tamaño y son voluminosos, pueden mecánicamente afectar una porción tan grande de la placenta como para interferir en la nutrición del feto, y en ocasiones causan su muerte. El desarrollo excesivo del feto generalmente se debe a la prolongación del embarazo, tamaño grande de uno o ambos padres, edad avanzada, o porque la madre es multípara.

— J. Whitridge Williams (1903)

En su primera edición, Williams no analizó minuciosamente el concepto de crecimiento fetal anormal. El crecimiento fetal anormalmente disminuido se atribuía a lesiones placentarias e infecciones fetales. Por el contrario, un feto de gran tamaño constituía una preocupación obvia debido a la distocia asociada al mismo. En la actualidad, las anomalías en el crecimiento fetal en ambos extremos del espectro constituyen problemas fundamentales en la obstetricia.

Alrededor del 20% de los 4 millones de neonatos nacidos en Estados Unidos están en los extremos bajo y alto del crecimiento fetal. El 8.1% de los neonatos nacidos en 2015 pesaron <2 500 g al nacer mientras que 8.0% pesaron >4 000 g. Y, aunque casi 70% de los neonatos con bajo peso al nacer son prematuros, cerca de 3% de los neonatos nacidos a término en 2015 tenían bajo peso al

nacer (Martin, 2017). Entre 1990 a 2006, la proporción de neonatos con un peso de <2 500 al nacer aumentó en más de un 20% cuando la tasa alcanzó un pico de 8.3% (Martin, 2012). Esta tendencia hacia bebés más pequeños ha disminuido desde mediados y hasta finales de la década del 2000 y en parte podría explicarse por el movimiento concurrente hacia un menor número de partos antes de las 39 semanas de gestación (Richards, 2016). Por el contrario, entre 1990 y 2006, la incidencia del peso >4 000 g al nacer se redujo aproximadamente 30% a un nadir de 7.6% en 2010 (Martin, 2012). Esta tendencia alejada del extremo superior es difícil de explicar porque coincide con la prevalencia epidémica de la obesidad, una causa conocida de macrosomía (Morisaki, 2013).

CRECIMIENTO FETAL

■ Fisiopatología

El crecimiento fetal humano se caracteriza por patrones secuenciales de crecimiento de tejidos y órganos, diferenciación y maduración. Sin embargo, el “dilema obstétrico” postula un conflicto entre la necesidad de caminar erguidos, lo que requiere una pelvis estrecha, y la necesidad de pensar que requiere un cerebro grande y, por tanto, una cabeza grande. Algunos especulan que las presiones evolutivas restringen el crecimiento tardío en el embarazo (Mitteroecker, 2016). Así, la capacidad de *crecimiento restringido* puede ser adaptativa más que patológica.

El crecimiento fetal se ha dividido en tres fases. La fase inicial de hiperplasia ocurre en las primeras 16 semanas y se caracteriza por un rápido aumento en el número de células. La segunda fase que se extiende hasta las 32 semanas de gestación, incluye tanto hiperplasia como hipertrofia. Después de 32 semanas, se acumula masa fetal por hipertrofia celular, y ésta es la fase en que se acumula la mayor parte de la grasa fetal y el glucógeno. Las correspondientes tasas de crecimiento fetal durante estas tres fases son de 5 g/día a 15 semanas de gestación, 15 a 20 g/día a las 24 semanas y de 30 a 35 g/día a las 34 semanas (Williams, 1982). Como se

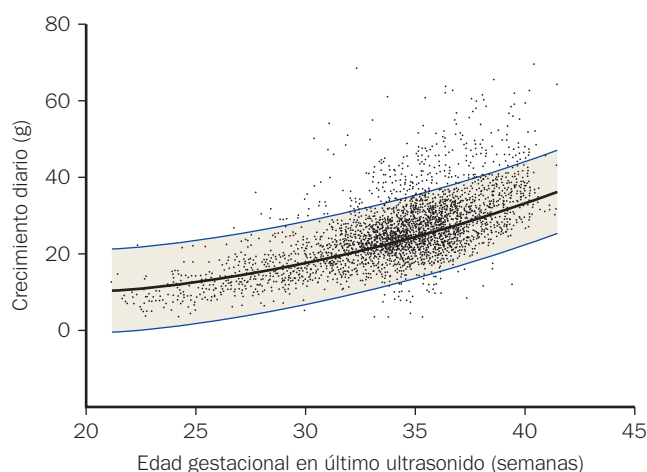


FIGURA 44-1 Incrementos en el aumento de peso fetal en gramos por día de 24 a 42 semanas de gestación. La línea negra representa la media, y las líneas azules exteriores representan ± 2 desviaciones estándar. (Datos de embarazos atendidos en el Hospital Parkland.)

muestra en la [figura 44-1](#), la velocidad de crecimiento fetal varía considerablemente.

El desarrollo fetal está determinado por la provisión materna de sustrato y la transferencia placentaria de éstos, mientras que el potencial de crecimiento fetal está gobernado por el genoma. Los mecanismos celulares y moleculares precisos por los cuales se produce el crecimiento fetal normal no se comprenden completamente. Dicho esto, existe bastante evidencia que apoya el desempeño de un papel importante por parte de la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) en la regulación del crecimiento fetal y el aumento de peso (Luo, 2012). Estos factores de crecimiento son producidos por casi todos los órganos fetales y son potentes estimuladores de la división y diferenciación celular.

Se han identificado otras hormonas implicadas en el crecimiento fetal, particularmente hormonas derivadas del tejido adiposo. Estas hormonas se conocen ampliamente como *adipocinas* e incluyen la leptina, el producto proteico del *gen de la obesidad*. Las concentraciones de leptina fetal aumentan durante la gestación, y se correlacionan tanto con el peso al nacer como con la masa de grasa neonatal (Briffa, 2015; Logan, 2017; Simpson, 2017). Otras adipocinas posiblemente implicadas incluyen adiponectina, grelina, folistatina, resistina, visfatina, vaspina, omentina 1, apelin, y chemerina.

El crecimiento fetal también depende de un suministro adecuado de nutrientes. Como se analiza en el capítulo 7 (p. 138), tanto la disminución como el exceso de disponibilidad de glucosa materna afecta el crecimiento fetal. La reducción de los niveles de glucosa materna puede resultar en un menor peso al nacer. Sin embargo, los neonatos con restricción de crecimiento no suelen mostrar concentraciones de glucosa patológicamente bajas en sangre del cordón umbilical (Pardi, 2006). La restricción del crecimiento fetal en respuesta a la privación de glucosa generalmente se produce sólo después de una privación calórica materna severa a largo plazo (Lechtig, 1975).

Por el contrario, el exceso de glucemia produce macrosomía. La variación de los niveles de glucosa afecta el crecimiento fetal a través de la insulina y su IGF asociados. El Grupo de Investigación Cooperada para el Estudio de la Hiper glucemia y los Resultados Adverso para Embarazo (HAPO, The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) (2008) encontró que los niveles elevados de péptido C del cordón que reflejan hiperinsulinemia fetal, se asocian con un mayor peso al nacer. Esta relación se observó incluso en mujeres con niveles de glucosa materna por debajo del umbral

para la diabetes. Se produce un crecimiento excesivo en los fetos de mujeres euglucémicas. Así pues, es probable que su etiología sea más complicada que el metabolismo de la glucosa simplemente desregulado (Catalano, 2011). Los factores genéticos, incluyendo la impresión genómica y las modificaciones epigenéticas a través de la metilación de genes, también son importantes y enfatizan el papel potencial de la herencia (Begemann, 2015; Nawathe, 2016).

La transferencia excesiva de lípidos también puede conducir al crecimiento excesivo del feto (Higa, 2013). Los ácidos grasos libres o no esterificados en el plasma materno pueden ser transferidos al feto por las lipasas trofoblásticas mediante difusión facilitada o después de la liberación de ácidos grasos de triglicéridos (Gil-Sánchez, 2012). En términos generales, la actividad lipolítica aumenta durante el embarazo, y los niveles de ácidos grasos aumentan en las mujeres no obesas durante el tercer trimestre (Diderholm, 2005). Independientemente del índice de masa corporal (BMI) antes del embarazo, el aumento de los niveles de ácido graso libre durante la segunda mitad del embarazo se correlacionan con el peso al nacer (Crume, 2015). Otros estudios han correlacionado los niveles de triglicéridos maternos con el peso al nacer (Di Ciani, 2005; Vrijkotte, 2011). Una mayor ingesta de ciertos ácidos grasos, particularmente omega-3, también se asocia con mayor peso al nacer (Calabuig-Navarro, 2016).

El metabolismo y la transferencia de los ácidos grasos de la placenta pueden estar desregulados en la restricción del crecimiento fetal y en condiciones maternas asociadas con el crecimiento fetal excesivo. Por ejemplo, los niveles de lipasa endotelial se reducen con el crecimiento fetal deficiente, y esta enzima se sobreexpresa en placentas de mujeres con diabetes (Gauster, 2007, 2011). Otros investigadores han reportado que la diabetes y la obesidad están asociadas con la expresión de un gen alterado del transporte de lípidos placentarios (Radaelli, 2009). La obesidad también está vinculada con una mayor expresión de las proteínas de unión/transporte de ácidos grasos dentro del trofoblasto (Myatt, 2016; Scifres, 2011). El resultado final de estas alteraciones es una acumulación anormal de lípidos que puede dar lugar a inflamación y disfunción placentaria patológicas (Calabuig-Navarro, 2016; Myatt, 2016; Yang, 2016).

Los aminoácidos se someten a un transporte activo, lo que explica las concentraciones fetales normalmente más altas en comparación con los niveles maternos. Este patrón se invierte en la restricción del crecimiento. Un posible mecanismo es el transporte alterado de estos aminoácidos. Hay que recordar que los aminoácidos que llegan al feto deben atravesar primero la membrana microvellosa en la interfaz materna, luego atraviesan la célula trofoblástica y finalmente cruzan la membrana basal en la sangre fetal (capítulo 5, p. 90). En las placentas humanas, el crecimiento fetal se correlaciona con la actividad gamma del receptor activador proliferador de peroxisomas. (PPAR- γ , *peroxisome proliferator activator receptor gamma*), que gobierna la regulación placentaria de los receptores de aminoácidos de tipo L (LAT) 1 y 2 (Chen, 2015b). La modulación adicional se produce a partir de los receptores 1 y 2 del complejo de rapamicina (mTORC) (Rosario, 2013). La actividad placentaria de mTORC se reduce en la restricción del crecimiento fetal. Otros investigadores han demostrado que el aumento del peso al nacer y el BMI materno están vinculados a la expresión y actividad de transportadores de aminoácido en particular en la membrana microvellosa (Jansson, 2013).

■ Peso normal al nacer

Los datos normativos para el crecimiento fetal basados en el peso al nacer varían según la etnia y región geográfica. En consecuencia, los investigadores han desarrollado curvas de crecimiento fetal utilizando varias poblaciones y ubicaciones geográficas en todo el territorio de Estados Unidos (Brenner, 1976; Ott, 1993; Overpeck,

CUADRO 44-1 Edad gestacional por peso al nacer (g) en 2011 percentiles para 3 252 011 nacimientos simples vivos en Estados Unidos

Edad (semana)	Percentil				
	5	10	50	90	95
24	539	567	680	850	988
25	540	584	765	938	997
26	580	637	872	1 080	1 180
27	650	719	997	1 260	1 467
28	740	822	1 138	1 462	1 787
29	841	939	1 290	1 672	2 070
30	952	1 068	1 455	1 883	2 294
31	1 080	1 214	1 635	2 101	2 483
32	1 232	1 380	1 833	2 331	2 664
33	1 414	1 573	2 053	2 579	2 861
34	1 632	1 793	2 296	2 846	3 093
35	1 871	2 030	2 549	3 119	3 345
36	2 117	2 270	2 797	3 380	3 594
37	2 353	2 500	3 025	3 612	3 818
38	2 564	2 706	3 219	3 799	3 995
39	2 737	2 877	3 374	3 941	4 125
40	2 863	3 005	3 499	4 057	4 232
41	2 934	3 082	3 600	4 167	4 340
42	2 941	3 099	3 686	4 290	4 474

Datos con permiso de Duryea, 2014.

1999; Williams, 1975). Como estas curvas se basan en grupos étnicos o regionales específicos, no representan a toda la población.

Para abordar esto, los pesos al nacer, como los que se muestran en el **cuadro 44-1** se han obtenido a nivel nacional en Estados Unidos. En la **figura 44-2** se muestran curvas de crecimiento de más de

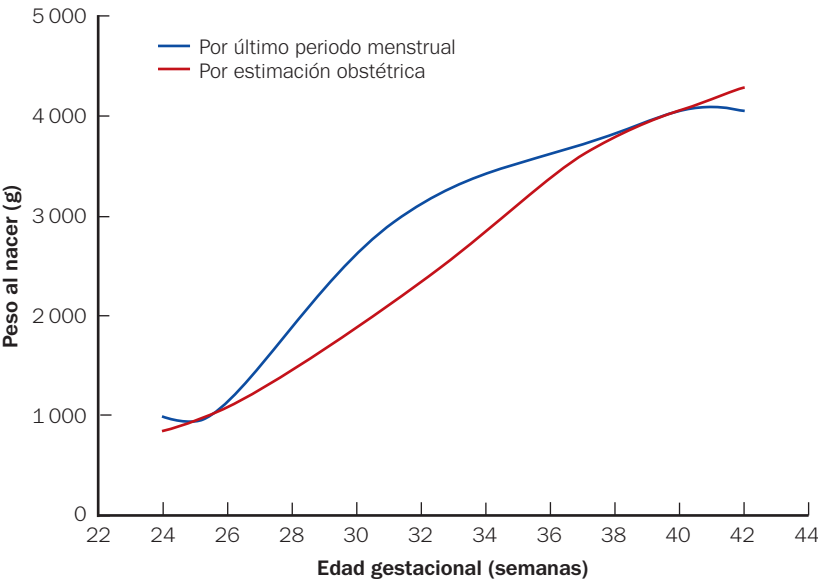


FIGURA 44-2 Curvas de crecimiento fetal para nacimientos en Estados Unidos en 2011. Las curvas varían dependiendo de si la edad gestacional se calculó a partir de la última menstruación o de una estimación obstétrica mejorada, derivada en parte del uso de ecografía. (Modificada con permiso de Duryea EL, Hawkins JS, McIntire DD, et al. A revised birth weight reference for the United States. *Obstet Gynecol.* 2014 Jul; 124(1):16-22.)

3.2 millones de madres con neonatos sencillos nacidos vivos en Estados Unidos durante 1991 y 2011 (Duryea, 2014). Estas curvas actuales trazan el peso al nacer en relación con la edad gestacional con base en una *estimación obstétrica*, formada en parte por ecografía. Se piensa que estas curvas son más precisas y reflejan con más exactitud la fecha del embarazo. Otras curvas antiguas empleadas utilizan la edad gestacional derivada del último periodo menstrual. Comparando los pesos de nacimientos de 1991 con los datos de 2011, las curvas de crecimiento más recientes indican que las evaluaciones anteriores sobrestimaron el peso al nacer en el caso de nacimientos prematuros. En particular, el percentil 50 para el crecimiento fetal que previamente corresponde a 31-32 semanas de gestación ahora corresponde a 33-34 semanas cuando se utiliza la datación obstétrica mejorada.

Las curvas de Alexander (1996) y Duryea (2014) y sus asociados se denominan con más precisión como una *referencia poblacional*, en lugar de una *norma*. Una referencia poblacional incorpora embarazos de riesgos variables, junto con los resultados finales, tanto normales como anormales. Por el contrario, una *norma* incorpora embarazos normales con resultados normales. Como las referencias poblacionales incluyen los nacimientos prematuros que son más propensos al crecimiento restringido, se ha argumentado que los datos de peso al nacer asociados sobrestiman el crecimiento fetal deficiente (Mayer, 2013; Zhang, 2010).

Un proyecto reciente buscó definir estándares regionales en ocho países y se basó en datos de salud materna y condiciones socioeconómicas óptimas. Las trayectorias de crecimiento trazadas por El Consorcio Internacional de Crecimiento Fetal y Neonatos para el Siglo XXI: INTERGROWTH 21 fueron similares en estos ocho países: China, India, Kenia, Brasil, Omán, Italia, Estados Unidos, Reino Unido (Villar, 2014). Sin embargo, una norma internacional basada en las mujeres más sanas tiene un valor cuestionable (Hanson, 2015).

■ Crecimiento fetal versus peso al nacer

La mayor parte del conocimiento que se tiene con respecto al crecimiento fetal humano normal y anormal en realidad se basa en los pesos de nacimiento que se toman como referencias para el crecimiento fetal en edades gestacionales particulares. Sin embargo, esto es problemático, porque el peso al nacer no define la *tasa* de crecimiento fetal. De hecho, tales curvas de peso al nacer revelan crecimiento comprometido sólo en el extremo de deterioro del crecimiento. Por tanto, no pueden ser utilizados para identificar al feto que no logra alcanzar un tamaño esperado pero cuyo peso al nacer es superior al percentil 10. Por ejemplo, un feto con un peso al nacer en el percentil 40 puede no haber alcanzado su potencial de crecimiento genómico para un peso al nacer en el percentil 80.

La tasa o *velocidad* de crecimiento fetal puede estimarse por antropometría ecográfica seriada. Por ejemplo, Milovanovic (2012) demostró que la tasa de crecimiento de neonatos intrínsecamente pequeños para la edad gestacional (SGA) (aquellos por debajo del percentil 10) se aproxima a la de los neonatos apropiados para la edad gestacional. Sin embargo, la disminución de la velocidad de crecimiento puede estar vinculada a morbilidad perinatal y cambios metabólicos posnatales adversos que son independientes del peso al nacer. Recientemente, Sovio y colegas (2015) demostraron que la velo-

cidad de crecimiento de la circunferencia abdominal en el decimal más bajo distingue a los neonatos SGA que sufren mayor morbilidad. A la inversa, una velocidad de crecimiento fetal excesivo, particularmente de la circunferencia abdominal que puede correlacionarse con un aumento del flujo sanguíneo hepático, está asociada con un neonato demasiado grande (American College of Obstetricians y Gynecologists, 2016a).

Numerosas condiciones o trastornos pueden afectar negativamente el crecimiento normal de un feto. Es importante distinguir clínicamente entre la restricción del crecimiento fetal y el bajo peso constitucional.

RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL

Definición

Lubchenco y colaboradores (1963) publicaron comparaciones detalladas de edades gestacionales con peso al nacer para derivar normas para el tamaño fetal esperado en una semana gestacional determinada. Battaglia y Lubchenco (1967) clasificaron como *pequeños para la edad gestacional* a los neonatos cuyos pesos estaban por debajo del percentil 10 para su edad gestacional. Los neonatos bajos de peso que son pequeños para la edad gestacional a menudo se dice que tienen *restricción de crecimiento fetal*. Se demostró que tales niños tienen mayor riesgo de muerte neonatal. Por ejemplo, la tasa de mortalidad de los neonatos SGA nacidos a las 38 semanas fue del 1% en comparación con 0.2% en aquellos con pesos de nacimiento apropiados.

Es importante destacar que muchos neonatos con peso al nacer <percentil 10 no tienen crecimiento patológicamente restringido, sino que son pequeños simplemente debido a factores biológicos normales. Hasta 70% de tales niños con SGA tienen resultados normales y se piensa que están bien formados cuando se consideran el grupo étnico materno, la paridad, el peso y la estatura (Unterscheider, 2015). Estos bebés pequeños pero normales tampoco muestran evidencia de trastornos metabólicos posnatales comúnmente asociados con el crecimiento fetal deficiente. Por otra parte, los neonatos intrínsecamente SGA siguen siendo significativamente más pequeños durante la vigilancia a 2 años en comparación con los neonatos apropiados para la edad gestacional, pero no muestran diferencias en las medidas de riesgo metabólico (Milovanovic, 2012).

Debido a estas disparidades, se han desarrollado otras clasificaciones. Usher y McLean (1969) sugirieron que los estándares de crecimiento fetal deben basarse en el peso medio por edad, con límites normales definidos por desviaciones estándares de ± 2 . Esta definición limitaría a los bebés SGA a 3% de los nacimientos en lugar del 10%. En un análisis poblacional de 122 754 nacimientos en el Hospital Parkland, McIntire y sus colegas (1999) mostraron que esta definición es clínicamente significativa. Además, como se muestra en la [figura 44-3](#), la mayoría de los resultados adversos se dan en neonatos más pequeños que el percentil 3. La importancia de este corte ha sido confirmada de forma independiente en un estudio prospectivo realizado por Unterscheider y colegas (2013a).

Más recientemente, se ha propuesto que el potencial de crecimiento fetal individual o personalizado sustituya el umbral de base poblacional. En este modelo, un feto que se desvía de su tamaño óptimo individual a una edad gestacional dada se considera de crecimiento excesivo o crecimiento restringido (Chiossi, 2017). Tales proyecciones óptimas se basan en la raza o etnia materna. Pero no se ha establecido superioridad de las curvas de crecimiento personalizadas (Chiossi, 2017; Costantina, 2013; Grobman, 2013; Zhang, 2011).

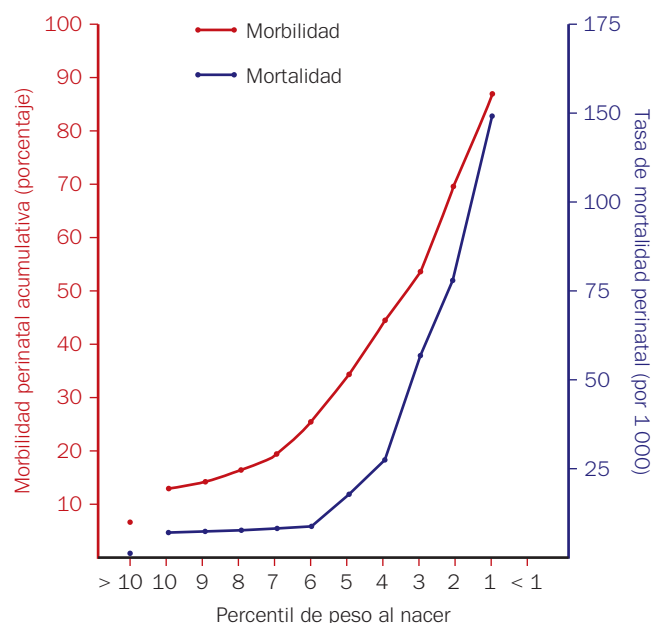


FIGURA 44-3 Relación entre el percentil del peso al nacer y las tasas de mortalidad y morbilidad perinatal en 1 560 fetos pequeños para la edad gestacional. Se observa aumento progresivo de las tasas de mortalidad y morbilidad a medida que disminuye el percentil del peso al nacer. (Manning, 1995.)

Restricción de crecimiento simétrico contra asimétrico

Campbell y Thoms (1977) describieron el uso de la *relación de circunferencia de cabeza a abdomen* determinada por ecografía (HC/AC) para diferenciar los fetos con restricción de crecimiento. Los que eran *simétricos* eran proporcionalmente pequeños, y aquellos que eran *asimétricos* tenían un retardo de crecimiento abdominal desproporcionado en comparación con el crecimiento de la cabeza. El inicio o etiología de un daño fetal en particular está hipotéticamente vinculado a cualquiera de los tipos de restricción del crecimiento. En el caso de *restricción de crecimiento simétrico*, un daño precoz podría resultar en una disminución relativa en el número y tamaño de las células. Por ejemplo, los daños globales precoces como los derivados de la exposición química, infección viral o mal desarrollo celular con aneuploidía pueden causar una reducción proporcional del tamaño tanto de la cabeza como del cuerpo. La *restricción asimétrica del crecimiento* podría seguir un daño posterior al embarazo como la insuficiencia placentaria por hipertensión. En esta variación, la disminución en la transferencia de glucosa y el almacenamiento hepático resultantes afectarían principalmente el tamaño celular y no el número de células. Por consiguiente, la circunferencia abdominal fetal, que refleja el tamaño del hígado, se reduciría.

Preservación del cerebro

Se propone que tal restricción de crecimiento somático resulta del desvío preferencial de oxígeno y nutrientes al cerebro. Esto permite el crecimiento normal del cerebro y la cabeza, es decir, la *preservación del cerebro*. En consecuencia, la relación entre el peso del cerebro y el peso del hígado durante las últimas 12 semanas, generalmente de 3 a 1, puede aumentar de 5 a 1 o más en bebés con restricción grave del crecimiento. Debido a los efectos de preservación del cerebro, se pensaba que los fetos asimétricos estaban preferencialmente protegidos de los efectos plenos de la restricción del crecimiento.

Según pruebas considerables acumuladas desde entonces, los patrones del crecimiento fetal son mucho más complejos. Por ejem-

plo, los fetos con aneuploidías suelen tener cabeza de tamaño desproporcionadamente grande y por tanto se restringe el crecimiento de forma *asimétrica*, lo que es contrario al pensamiento contemporáneo (Nicolaidis, 1991). Además, La mayoría de los neonatos prematuros con restricción de crecimiento debido a preeclampsia y la insuficiencia uteroplacentaria asociada tienen un deterioro del crecimiento más simétrico, una vez más, apartándose de los principios aceptados (Salafia, 1995).

Más evidencias sobre la complejidad de los patrones de crecimiento fueron presentadas por Dashe y asociados (2000). Estos investigadores analizaron 8 722 neonatos de parto único nacidos vivos consecutivamente y que fueron sometidos a examen ecográfico dentro de las 4 semanas del parto. Aunque sólo 20% de los fetos con restricción de crecimiento demostró asimetría ecográfica de cabeza a abdomen, estos fetos tuvieron un mayor riesgo de complicaciones intraparto y neonatal. Los fetos con restricción del crecimiento simétrico no presentaron aumento de riesgo de resultados adversos en comparación con los que crecieron adecuadamente. Estos investigadores concluyeron que la restricción del crecimiento fetal asimétrico representó un crecimiento significativamente desordenado, mientras que la restricción de crecimiento simétrico muy probablemente representaba una estatura pequeña normal, genéticamente determinada.

Otros datos desafían aún más el concepto de preservación del cerebro. Roza y colaboradores (2008) observaron que los fetos con redistribución circulatoria (*preservación del cerebro*) tenían una mayor incidencia de problemas de comportamiento posteriores. En otro estudio, se encontró evidencia de preservación del cerebro en la mitad de 62 fetos con crecimiento restringido con peso al nacer <percentil 10 y que mostraron anomalías en los estudios de flujo Doppler de la arteria cerebral media (Figueras, 2011). En comparación con los controles, estos neonatos tuvieron puntuaciones neuroconductuales significativamente más bajas en múltiples áreas, lo que sugiere daño cerebral profundo. Zhu y colaboradores (2016) compararon en forma prospectiva la restricción de crecimiento de inicio tardío en 14 fetos con la de 26 fetos sin restricción de crecimiento mediante el empleo de imágenes de resonancia magnética para analizar el flujo hemodinámico. A pesar del concepto de preservación del cerebro, los bebés con crecimiento restringido tenían cerebros significativamente más pequeños que los controles. Los efectos complejos de tales daños, con respecto al tiempo y la severidad, en la estructura del cerebro, la conectividad y los resultados neuroconductuales fueron revisados recientemente por Miller y colegas (2016).

■ Anormalidades placentarias

La restricción del crecimiento fetal es uno de los “principales síndromes obstétricos” asociado con defectos en la placentación temprana (Brosens, 2015). Rogers y colaboradores (1999) concluyeron que los trastornos del sitio de implantación pueden ser tanto una causa como una consecuencia de hipoperfusión en el sitio placentario. Esto coincide con la asociación de ciertos factores angiogénicos placentarios con trastornos hipertensivos en el embarazo (capítulo 40, p. 716). Por tanto, puede ser que las placentas de embarazos complicados por hipertensión elaboran estos factores angiogénicos en respuesta a la hipoperfusión del sitio placentario, mientras que los embarazos complicados por la restricción del crecimiento fetal sin hipertensión no lo hace (Jeyabalan, 2008).

Los mecanismos que conducen a invasión trofoblástica anormal probablemente sean multifactoriales, y se han propuesto etiologías tanto vasculares como inmunológicas. Por ejemplo, la *enzima auricular convertidora de péptidos natriuréticos*, también conocida como *corina*, juega un papel fundamental en la invasión y remodelación trofoblásticas de las arterias uterinas en espiral (Cui, 2012).

Estos procesos están deteriorados en ratones con deficiencia de corina que también desarrollan evidencia de preeclampsia. Por otra parte, se han reportado mutaciones en el gen de la corina en mujeres con preeclampsia (Chen, 2015a).

Varias anomalías inmunológicas están asociadas con la restricción del crecimiento fetal, lo cual plantea la posibilidad de rechazo materno del “semiinjerto paterno”. Rudzinski y colegas (2013) estudiaron el C4d, un componente del complemento que se asocia con el rechazo humoral a los tejidos trasplantados. Observaron que esto estaba muy asociado con la inflamación crónica de las vellosidades coriales, 88% de los casos *versus* sólo 5% de los controles y con la reducción del peso placentario. En un estudio de 10 204 placentas, se observó que la inflamación crónica de las vellosidades coriales estaba asociada con hipoperfusión placentaria, acidemia fetal y restricción del crecimiento fetal y sus secuelas (Greer, 2012). Kim y colaboradores (2015) revisaron ampliamente las lesiones placentarias inflamatorias crónicas y su asociación con la restricción del crecimiento fetal, preeclampsia y nacimiento prematuro.

■ Morbilidad y mortalidad perinatal

Varias secuelas adversas a corto y largo plazo están vinculadas con la restricción del crecimiento fetal. En primer lugar, las tasas de morbilidad y mortalidad perinatales son significativas (véase figura 44-3). Las tasas de muerte fetal y resultados neonatales adversos que incluyen asfixia al nacer, aspiración de meconio, hipoglucemia y la hipotermia aumentan todas, al igual que lo hace la prevalencia de desarrollo neurológico anormal. Esto es válido para todos los neonatos, tanto a término como prematuros, con restricción del crecimiento. En un análisis de casi 3 000 neonatos nacidos antes de las 27 semanas de gestación, los que pesaban <percentil 10 tenían casi cuatro veces mayor riesgo de muerte neonatal o de deterioro del desarrollo neurológico y un riesgo 2.6 veces mayor de parálisis cerebral en comparación con los neonatos no SGA (De Jesus, 2013). En otro análisis de más de 91 000 embarazos sin complicaciones, los recién nacidos con peso <percentil 5 tuvieron un mayor riesgo de puntuación de Apgar baja a los 5 minutos, dificultad respiratoria, enterocolitis necrotizante y sepsis neonatal que los neonatos de peso apropiado. Los riesgos de muerte fetal y neonatal fueron seis y cuatro veces mayores, respectivamente (Mendez-Figueroa, 2016).

Los neonatos con trastornos del crecimiento más severos también tienen los peores resultados. En un estudio de más de 44 561 neonatos, sólo 14% de los que pesan <percentil 1 al nacer sobrevivió hasta el alta (Griffin, 2015). Para aquellos infantes que sobreviven, los riesgos de resultados adversos del desarrollo neurológico son sustanciales, especialmente para los fetos con problemas de crecimiento ya sea con preservación del cerebro o un defecto de nacimiento importante (Meher, 2015; Nelson, 2015b). Desafortunadamente, los neonatos con crecimiento restringido presentan malos resultados de la actividad motora, cognitiva, del lenguaje y atención y del comportamiento hasta la primera infancia y la adolescencia (Baschat, 2014; Levine, 2015; Rogne, 2015).

■ Secuelas a largo plazo

Subcrecimiento fetal

Barker (1992) planteó la hipótesis de que la mortalidad y la morbilidad en *adultos* están relacionadas con la salud fetal e infantil. Esto incluye tanto el crecimiento insuficiente como excesivo. En el contexto de la restricción del crecimiento fetal, numerosos informes describen una relación entre la nutrición fetal subóptima y un mayor riesgo de hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo 2 y trastorno metabólico en la adultez (Burton, 2016; Jornayvaz, 2016). La

medida en qué el bajo peso al nacer media en la enfermedad de los adultos es controvertida, ya que el aumento de peso en los primeros años de vida también parece ser importante (Breij, 2014; Kerkhof, 2012; McCloskey, 2016).

La creciente evidencia sugiere que la restricción del crecimiento fetal puede afectar el desarrollo de los órganos, particularmente el del corazón. Los individuos con bajo peso al nacer presentan cambios y disfunción cardíaca estructurales que persisten durante la infancia, la adolescencia y la adultez. En un estudio, 80 bebés nacidos SGA antes de las 34 semanas de gestación se compararon a los 6 meses con 80 niños de crecimiento normal (Cruz-Lemini, 2016). El corazón de los niños SGA tenía un ventrículo más globular que resultó en disfunción sistólica y diastólica. En otro estudio, la ecocardiografía en 418 adolescentes demostró que el bajo peso al nacer estaba asociado con una pared posterior del ventrículo izquierdo más gruesa (Hietalampi, 2012). En su revisión, Cohen y colegas (2016) concluyeron, sin embargo que estos hallazgos no tienen una significación clara a largo plazo.

El crecimiento fetal deficiente también se asocia con cambios renales estructurales y funcionales posnatales. En una reseña de Luyckx y Brenner (2015), se evaluó el vínculo existente entre las anomalías de peso al nacer y los trastornos de nefrogénesis, disfunción renal, enfermedad renal crónica e hipertensión. El peso al nacer, tanto bajo como alto, así como la obesidad materna y la diabetes gestacional, afectan el desarrollo intrauterino del riñón y su salud en la adultez. Sin embargo, otras variables que incluyen la nutrición en la infancia, lesión renal aguda, ganancia excesiva de peso en la infancia y la obesidad también empeoran la función renal a largo plazo.

Sobrecrecimiento fetal

Particularmente en mujeres con diabetes y niveles elevados de IGF-1 en sangre del cordón umbilical, el sobrecrecimiento fetal se asocia con una mayor masa grasa neonatal y alteraciones morfológicas del corazón. Pedersen (1954) propuso por primera vez que la hiperglucemia conduce a hiperinsulinemia y sobrecrecimiento fetales. Esto se ha extendido a la dismorfia orgánica, por ejemplo, aumento del grosor del septo interventricular en neonatos de madres con diabetes gestacional (Aman, 2011; García-Flores, 2011). La vascularización cardiopulmonar también se ve afectada negativamente por la diabetes en el embarazo. En 3 277 casos de hipertensión pulmonar persistente en neonatos (PPHN, *persistent pulmonary hypertension of the newborn*), la obesidad materna, la diabetes y el crecimiento fetal deficiente y excesivo fueron factores de riesgo independientes (Steurer, 2017). Las consecuencias a largo plazo del sobrecrecimiento fetal por obesidad y diabetes se analizan en los capítulos 48 (p. 941) y 57 (p. 1097).

■ Maduración pulmonar acelerada

Numerosos informes han descrito la maduración pulmonar fetal acelerada en embarazos complicados asociados a la restricción del crecimiento (Perelman, 1985). Una posible explicación es que el feto responde a un ambiente estresado aumentando la secreción suprarrenal de glucocorticoides, que conduce a la maduración acelerada del pulmón fetal (Laatikainen, 1988). Aunque este concepto se extiende al pensamiento perinatal moderno, la evidencia para apoyarlo es insignificante.

Para examinar esta hipótesis, Owen y asociados (1990) analizaron los resultados perinatales en 178 mujeres con parto debido a hipertensión. Los compararon con los resultados en neonatos de 159 mujeres con parto prematuro espontáneo o por rotura de membranas. Concluyeron que un embarazo “estresado” no conferiría una ventaja apreciable de supervivencia. Friedman y sus colegas describieron hallazgos similares (1995) en mujeres con pre-

eclampsia severa. Dos estudios del Parkland Hospital también demuestran que el recién nacido prematuro no acumula ventajas aparentes de la restricción del crecimiento fetal (McIntire, 1999; Tyson, 1995).

■ Factores de riesgo y etiologías

Los factores de riesgo para el deterioro del crecimiento fetal incluyen anomalías potenciales en la madre, el feto y la placenta. Estos tres “compartimientos” se muestran en la **figura 44-4**. Algunos de estos factores son causas conocidas de restricción del crecimiento fetal y pueden afectar más de un compartimiento. Por ejemplo, las infecciones por citomegalovirus pueden afectar directamente al feto. Por el contrario, las infecciones bacterianas como la tuberculosis pueden tener efectos maternos importantes que conducen a un pobre crecimiento fetal. Del mismo modo, la malaria, una infección protozoaria, es una causa reconocida de restricción del crecimiento fetal. (Briand, 2016). Es importante destacar que muchas causas de disminución del crecimiento fetal son factores de riesgo considerados prospectivamente, porque el deterioro del crecimiento fetal no es consistente en todas las mujeres afectadas.

Madres constitucionalmente pequeñas

Es un axioma que las mujeres pequeñas típicamente tienen bebés más pequeños. Como se discute posteriormente, tanto el peso antes del embarazo como la ganancia de peso gestacional modulan este riesgo. Durie y colegas (2011) mostraron que el riesgo de parir un neonato SGA era mayor entre las mujeres con bajo peso que ganaron menos peso que el recomendado por el Instituto de Medicina (capítulo 9, p. 166). Además, el peso al nacer está influenciado por el tamaño tanto materno como paterno. En un estudio realizado en Suecia con 137 538 nacimientos a término, se estimó que los pesos maternos y paternos al momento del nacimiento explicaban 6 y 3% de la variación en el peso al nacer, respectivamente (Mattsson, 2013).

Aumento de peso gestacional y nutrición

En el estudio de Durie (2011) citado anteriormente, el aumento de peso gestacional durante el segundo y tercer trimestres que fue inferior al recomendado por el Instituto de Medicina estuvo

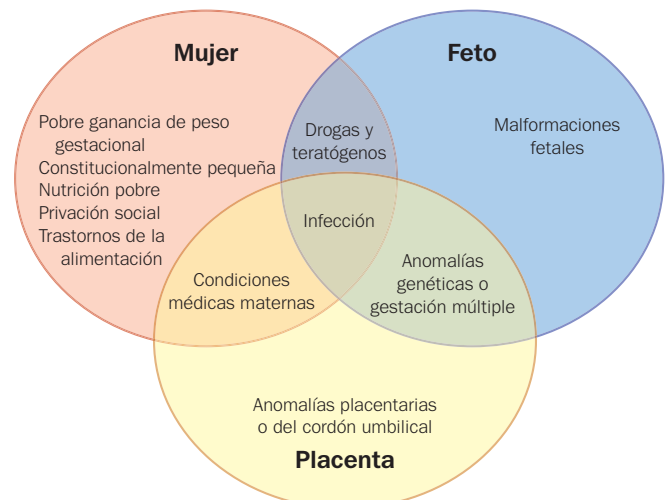


FIGURA 44-4 Factores de riesgo y causas de deterioro del crecimiento fetal centrándose en la madre, su feto y la placenta.

asociado con neonatos SGA en mujeres de todas las categorías de peso excepto obesidad clase II o III. Por el contrario, la ganancia excesiva de peso gestacional se asoció con un recién nacido demasiado crecido en todas las categorías de peso (Blackwell, 2016).

Como tal vez se esperaba, los trastornos de la alimentación están relacionados significativamente con mayores riesgos de bajo peso al nacer y parto prematuro (Micali, 2016). La restricción marcada del aumento de peso después del embarazo medio no debe fomentarse incluso en mujeres obesas (capítulo 48, p. 941). Aun así, parece que la restricción de alimentos a <1 500 kcal/día afecta negativamente el crecimiento fetal mínimamente (Lechtig, 1975). El efecto mejor documentado de la hambruna sobre el crecimiento fetal fue registrado en el *Invierno del Hambre* de 1944 en Holanda. Durante 6 meses, el ejército de ocupación alemán restringió la ingesta dietética a 500 kcal/día para los civiles, incluidas las mujeres embarazadas. Esto resultó en una disminución promedio del peso al nacer de sólo 250 g (Stein, 1975).

No está claro si las mujeres desnutridas pueden beneficiarse de los suplementos de micronutrientes. En un estudio, casi 32 000 mujeres indonesias fueron asignadas al azar para recibir suplementos de micronutrientes o sólo tabletas de hierro y folato (Prado, 2012). Los hijos de las que recibieron el suplemento tenían menos riesgos de mortalidad infantil temprana y bajo peso al nacer y habían mejorado las habilidades motoras y cognitivas de la infancia. A la inversa, Liu y colaboradores (2013) asignaron al azar 18 775 nulíparas al ácido fólico solo; ácido fólico y hierro; o ácido fólico, hierro y otros 13 micronutrientes. El ácido fólico y hierro, con o sin micronutrientes adicionales, dio lugar a una reducción del 30% del riesgo de anemia en el tercer trimestre. Pero, la suplementación no afectó otros resultados maternos o neonatales. Una revisión de la base de datos Cochrane de 19 ensayos con 138 538 mujeres concluyó que la suplementación de hierro y ácido fólico mejoraba los resultados del parto, incluyendo menos riesgos de bajo peso al nacer y SGA (Haider, 2017). La importancia de las vitaminas prenatales y las trazas de metales se discuten en el capítulo 9 (p. 168).

El ejercicio en el embarazo puede ser beneficioso para el óptimo crecimiento del feto. Un metaanálisis de 28 estudios con 5 322 mujeres concluyó que el ejercicio reduce el riesgo de sobrecrecimiento fetal sin aumentar el riesgo de crecimiento pobre (Wiebe, 2015). Otro metaanálisis concluyó que el ejercicio aeróbico no dio lugar a neonatos de bajo peso al nacer (Di Mascio, 2016).

Temas sociales

El efecto de la privación social sobre el peso al nacer está interconectado con factores de estilo de vida como fumar, alcohol o abuso de otras sustancias y mala nutrición. Con las intervenciones modificadoras adecuadas, las mujeres con factores psicosociales fueron significativamente menos propensas a dar a luz a un bebé de bajo peso al nacer y también tuvieron menos partos prematuros y otras complicaciones del embarazo (Coker, 2012).

Las mujeres inmigrantes pueden correr un riesgo particular de crecimiento fetal pobre. En un estudio de 56 443 embarazos únicos en Rotterdam, la privación social se asoció con resultados perinatales adversos que incluyeron neonatos SGA (Poeran, 2013). Dicho esto, no se encontró un vínculo similar en las mujeres socialmente privadas de origen no occidental. Sin embargo, el efecto de la inmigración es complejo y depende de la población estudiada (Howell, 2017; Sánchez-Vaznaugh, 2016).

Enfermedad vascular y renal

Especialmente cuando se complica con preeclampsia superpuesta, la enfermedad vascular crónica comúnmente causa restricción del

crecimiento (capítulo 50, p. 980). En un estudio de más de 2 000 mujeres, la enfermedad vascular como lo demuestra la velocimetría Doppler de la arteria uterina anormal en las primeras semanas del embarazo se asoció con mayores tasas de preeclampsia, neonatos SGA y parto antes de 34 semanas (Novio, 2009). Usando los datos del certificado de nacimiento del estado de Washington Leary y sus colegas (2012) encontraron que la enfermedad cardíaca isquémica materna estaba relacionada con los bebés SGA en 25% de 186 nacimientos. Roos-Hesselink y colaboradores (2013) describieron resultados similares del embarazo en 25 mujeres con cardiopatía isquémica.

La insuficiencia renal crónica se asocia frecuentemente con hipertensión subyacente y enfermedad vascular. Las nefropatías suelen ir acompañadas de un crecimiento fetal restringido (Cunningham, 1990; Feng, 2015; Saliem, 2016). Estas relaciones se considerarán más adelante en el capítulo 53 (p. 1034).

Diabetes pregestacional

La restricción del crecimiento fetal en los recién nacidos de mujeres con diabetes puede estar relacionada con malformaciones congénitas o puede seguir la privación de sustrato derivada de enfermedad vascular materna avanzada (capítulo 57, p. 1100). Además, la probabilidad de crecimiento restringido aumenta con el empeoramiento de la clasificación blanca, particularmente nefropatía (Klemetti, 2016). Dicho esto, la prevalencia de enfermedad vascular grave asociada con la diabetes en el embarazo es baja y el efecto primario de la diabetes manifiesta, especialmente el tipo 1, es un *crecimiento excesivo* del feto. Por ejemplo, en un estudio prospectivo de 682 embarazos consecutivos complicados por la diabetes, las mujeres con diabetes tipo 1 fueron significativamente más propensas que las mujeres con diabetes tipo 2 a tener un neonato con peso por encima de los percentiles 90 y 97.7 (Murphy, 2011). Adicionalmente, las mujeres con diabetes tipo 1 eran significativamente menos propensas a dar a luz un neonato SGA. En un estudio reciente de 375 embarazos únicos a término complicados por la diabetes tipo 1, el riesgo de crecimiento excesivo del feto se correlacionaba con el aumento de los valores glucémicos del tercer trimestre (Cyganek, 2017). Casi una cuarta parte de los neonatos fueron macrosómicos. Y, la hemoglobina A1c del tercer trimestre y los valores de glucosa en ayunas fueron predictores independientes del riesgo de macrosomía.

Hipoxia crónica

Las afecciones asociadas a la hipoxia uteroplacentaria crónica incluyen preeclampsia, hipertensión crónica, asma, cardiopatía cianótica materna, tabaquismo y altitud. Cuando están expuestos a un ambiente crónicamente hipóxico, algunos fetos reducen significativamente el peso al nacer. En más de 1.8 millones de nacimientos en Austria, el peso al nacer disminuyó 150 g por cada 1 000 metros de altitud (Waldhoer, 2015). En 63 620 nacimientos vivos en Perú el peso medio al nacer se redujo significativamente a mayor altitud en comparación con las más bajas: 3 065 g $\pm$ 475 g *versus* 3 280 g $\pm$ 525 g (Gonzales, 2009). En este estudio, la tasa de peso al nacer <2 500 g fue de 6.2% a bajas altitudes y de 9.2% a grandes alturas. Por el contrario, la tasa de peso al nacer >4 000 g fue de 6.3% a bajas altitudes y de 1.6% a altas altitudes.

Anemia

En la mayoría de los casos, la anemia materna no restringe el crecimiento fetal. Las excepciones incluyen la enfermedad de células falciformes y algunas otras anemias hereditarias (Desai, 2017; Thame, 2016). Es importante destacar que la expansión recortada del volumen sanguíneo materno está vinculada a la restricción del cre-

cimiento fetal (De Haas, 2017; Stott, 2017). Esto se discute más a fondo en el capítulo 40 (p. 718).

Síndrome antifosfolípido

Los resultados obstétricos adversos que incluyen restricción del crecimiento fetal se han asociado con tres especies de anticuerpos antifosfolípidos: *anticuerpos anticardiolipina*, *anticoagulante lúpico*, *anticuerpos anti-β2 glucoproteína-I*. Mecánicamente, la hipótesis de “dos golpes” sugiere que el daño endotelial inicial es entonces seguido de trombosis placentaria intervellosa. Más específicamente, al daño oxidativo a ciertas proteínas de membrana tales como glucoproteína β2 le sigue un enlace de anticuerpo antifosfolípido, lo que conduce a la formación de complejos inmunes y en última instancia a la trombosis (Giannakopoulos, 2013). Este síndrome se analiza detalladamente en los capítulos 52 (p. 1008) y 59 (p. 1143). Los resultados del embarazo en mujeres con estos anticuerpos pueden ser pobres e incluyen la restricción del crecimiento fetal y la desaparición fetal (Cervera, 2015). El autoanticuerpo primario que predice el síndrome antifosfolípido obstétrico parece ser el anticoagulante lúpico (Yelnik, 2016).

Esterilidad

Existen opiniones divergentes en cuanto a si los embarazos en mujeres con infertilidad con o sin tratamiento tienen un mayor riesgo de ocurrencia de neonatos SGA (Zhu, 2007). Dickey y sus colegas (2016) compararon las curvas de peso al nacer para partos únicos concebidos por fecundación *in vitro* con las curvas de peso al nacer de Duryea (2014), descritas en la página 846 y no observaron reducción en el crecimiento fetal. Kondapalli y Perales-Puchalt (2013) revisaron los posibles vínculos entre el bajo peso al nacer y la infertilidad con sus diversas intervenciones y concluyeron que cualquier asociación sigue siendo inexplicable para los partos únicos.

Anomalías placentarias, del cordón umbilical y uterinas

Varias anomalías placentarias pueden causar un crecimiento fetal deficiente. Las mismas se discuten más detalladamente a lo largo del capítulo 6 e incluyen desprendimiento crónico de placenta, infarto extenso, corioangioma, inserción del cordón umbilical, placenta previa y trombosis de la arteria umbilical. Se presume una falla de crecimiento en estos casos, secundaria a la insuficiencia uteroplacentaria. La implantación anormal de la placenta que conduce a disfunción endotelial también puede limitar el crecimiento fetal (Brosens, 2015). Esta patología está implicada en embarazos complicados por la preeclampsia (capítulo 40, p. 714). Si la placenta se implanta fuera del útero, el feto generalmente tiene un crecimiento restringido (capítulo 19, p. 383). Por último, algunas malformaciones uterinas se han relacionado con un deterioro del crecimiento fetal (capítulo 3, p. 44).

Gestación múltiple

El embarazo con dos o más fetos es más propenso a presentar complicaciones por crecimiento disminuido de uno o más fetos en comparación con el embarazo único normal. Esto se ilustra en la [figura 44-5](#) y se discute en el capítulo 45 (p. 872).

Fármacos con efectos teratogénicos y fetales

Varios medicamentos y sustancias químicas son capaces de limitar el crecimiento fetal. Algunos son teratogénicos y afectan al feto antes de completarse la organogénesis. Algunos ejercen, o conti-

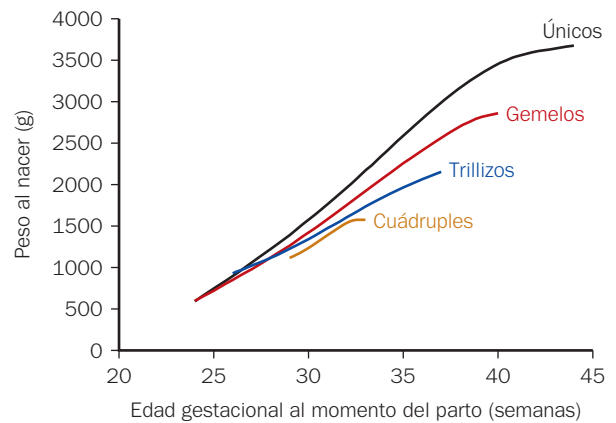


FIGURA 44-5 Relación entre el peso al nacer y la edad gestacional en embarazos múltiples sin malformaciones con parto realizado en el Hospital Parkland.

núan ejerciendo, efectos fetales después de que la embriogénesis termina a las 8 semanas. Muchos de ellos son considerados en detalle en el capítulo 12, y los ejemplos incluyen anticonvulsivos y agentes antineoplásicos. Fumar cigarrillos, opioides y drogas afines, el alcohol y la cocaína también pueden causar restricciones del crecimiento, ya sea primariamente o disminuyendo la ingesta de alimentos maternos. El vínculo del uso de cafeína y la restricción del crecimiento fetal se mantiene en el campo especulativo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b). En contraste, Cyganek y sus colegas (2014) estudiaron la restricción del crecimiento en embarazos complicados por trasplantes renales y de hígado y concluyeron que los medicamentos inmunosupresores comunes: prednisona, azatioprina, ciclosporina A y tacrolímus, no afectaban significativamente las tasas de crecimiento fetal.

Infecciones maternas y fetales

Las infecciones virales, bacterianas, por protozoos y espiroquetas han sido implicadas hasta en 5% de los casos de restricción del crecimiento fetal y se discuten a lo largo de los capítulos 64 y 65. Las más conocidas son la *infección por rubéola* y *citomegalovirus*. Ambas promueven las calcificaciones en el feto que están asociadas con la muerte celular, y la infección en los primeros estadios del embarazo se correlaciona con peores resultados. Toda y sus colegas (2015) describieron una epidemia en Vietnam en la que 39% de los 292 neonatos a término con el síndrome de rubéola congénita tuvieron bajo peso al nacer. En un estudio de 238 infecciones primarias por citomegalovirus, no se observaron casos graves cuando la infección ocurrió después de las 14 semanas de gestación (Picone, 2013). Estos investigadores identificaron posteriormente hallazgos por ecografía en 30 de 69 casos de infección congénita, y se observó restricción del crecimiento en 30% de estos 30 casos (Picone, 2014).

La *tuberculosis* y la *sífilis* también se han asociado con el crecimiento fetal pobre. Tuberculosis, tanto extrapulmonar como pulmonar, está relacionada con el bajo peso al nacer (capítulo 51, p. 995). Sobhy (2017) analizó 13 estudios que incluyeron un total de 3 384 mujeres con tuberculosis activa. La tasa de probabilidades fue de 1.7 para bajo peso al nacer. La etiología es incierta. Sin embargo, los efectos adversos para la salud materna, agravados por los efectos de una mala nutrición y la pobreza, son importantes (Jana, 2012). La sífilis congénita es más común y paradójicamente, la placenta es casi siempre más grande y más pesada debido a edema e

inflamación perivascular (capítulo 65, p. 1237). La sífilis congénita está muy vinculada con el nacimiento prematuro y, por tanto, con los neonatos de bajo peso al nacer (Sheffield, 2002).

El *Toxoplasma gondii* también puede causar infección congénita, y Paquet y Yudin (2013) describen su asociación clásica con la restricción del crecimiento fetal. Capobianco (2014) describió 31 embarazos brasileños complicados por toxoplasmosis congénita. Sólo 13% fue tratado antes de la toxoplasmosis, y el bajo peso al nacer complicó casi 40% de todos los embarazos. La *malaria congénita* también causa bajo peso al nacer y crecimiento fetal pobre. Briand y sus colegas (2016) enfatizan la importancia de la profilaxis en los primeros estadios del embarazo para mujeres en riesgo.

Malformaciones congénitas

En un estudio de más de 13 000 fetos con importantes anomalías estructurales, 22% tenía restricción de crecimiento acompañante (Khoury, 1988). En un estudio de 111 embarazos complicados por gastrosquisis fetal, un tercio tuvo peso al nacer <percentil 10 (Nelson, 2015a). Como regla general, cuanto más grave es la malformación, cuanto más probable es que el feto sea SGA. Esto es especialmente evidente en fetos con anomalías cromosómicas o en aquellos con malformaciones cardiovasculares graves.

Aneuploidías cromosómicas

Dependiendo de qué cromosoma es redundante, los fetos con trisomías autosómicas pueden mostrar un crecimiento fetal deficiente. Por ejemplo, en la *trisomía 21*, la restricción del crecimiento fetal es generalmente leve. En contraste, el crecimiento fetal en la *trisomía 18* es casi siempre significativamente limitado. La longitud coronilla rabadilla en los fetos con trisomía 18 y 13, a diferencia de lo que ocurre con la trisomía 21, suele ser más corta de lo esperado (Bahado-Singh, 1997; Schemmer, 1997). Para el segundo trimestre, las mediciones de huesos largos usualmente están por debajo del percentil 3. En un grupo de 174 niños con trisomía 13, el peso medio al nacer con trisomía 13 fue de 2 500 g y en 254 niños con trisomía 18, fue 1 800 g (Nelson, 2016).

El crecimiento fetal deficiente también complica el síndrome de Turner, y la gravedad se correlaciona con el aumento de la haploinsuficiencia del brazo corto del cromosoma X (Fiot, 2016). Por el contrario, el pobre crecimiento no es característico de un mayor número de cromosomas X (Ottesen, 2010; Wigby, 2016). Como se discutió en el capítulo 13 (p. 263), los parches aneuploides en la placenta —*mosaicismo placentario confinado* (CPM, *confined placental mosaicism*)— es una causa reconocida de restricción del crecimiento fetal. La evidencia sugiere que la aneuploidía que afecta tanto al citotrofoblasto como al núcleo mesenquimatoso de la placenta, que es CPM tipo 3, está asociada con la restricción del crecimiento fetal (Toutain, 2010).

Los programas prenatales para el primer trimestre que detectan aneuploidía fetal incidentalmente pueden identificar embarazos en riesgo de restricción del crecimiento fetal no relacionada con el cariotipo. En su análisis de 8 012 mujeres, el riesgo de restricción de crecimiento fue mayor en fetos con cariotipos normales con niveles de gonadotropina coriónica humana β extremadamente baja (β -hCG, β -human chorionic gonadotropin) y niveles de proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A, *pregnancy-associated plasma protein-A*) (Krantz, 2004). A partir de su reseña, Dugoff (2010) concluyó que el nivel bajo de PAPP-A está fuertemente asociado con un crecimiento fetal deficiente, pero los estudios de β -hCG libre son conflictivos.

Los análisis del segundo trimestre, incluyendo niveles elevados de alfafetoproteína de inhibina A y concentraciones bajas de estriol sérico no conjugado, se asocian significativamente con el

peso al nacer por debajo del percentil 5. Un riesgo aún mayor de crecimiento pobre es vinculado con ciertas combinaciones de estos análisis. Aún así, estos marcadores son herramientas de detección deficientes para complicaciones como la restricción del crecimiento fetal por baja sensibilidad y valores predictivos positivos (Dugoff, 2010). La translucidez nuchal tampoco es predictiva de la restricción del crecimiento fetal. El papel de todos estos marcadores en el examen de aneuploidía se describe en el capítulo 14 (p. 281).

Reconocimiento de la restricción del crecimiento fetal

La identificación del feto que crece inadecuadamente sigue siendo un reto. El establecimiento *precoz* de la edad gestacional, la determinación del aumento de peso materno y la medición cuidadosa del crecimiento del fondo uterino a lo largo del embarazo contribuye a identificar muchos casos de crecimiento fetal anormal en mujeres de bajo riesgo. Los factores de riesgo, incluyendo *un feto con restricción de crecimiento anterior*, aumenta el riesgo de recurrencia a casi 20% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015). En mujeres con factores de riesgo, se considera la evaluación ecográfica seriada. Aunque la frecuencia de examen varía dependiendo de las indicaciones, una cita inicial para examen precoz, seguido de un examen en las semanas 32 a 34, o cuando esté indicado clínicamente de otra manera, identificará muchos fetos con restricción del crecimiento. Aun así, con frecuencia no puede realizarse el *diagnóstico definitivo* hasta el parto.

Altura del fondo uterino

Según una revisión sistemática, la evidencia insuficiente apoya la utilidad de la medición de la altura del fondo uterino para detectar restricción del crecimiento fetal (Robert Peter, 2015). Sin embargo, se recomiendan mediciones cuidadosas seriadas de la altura del fondo como método de *pesquisaje* simple, seguro, barato y razonablemente preciso para detectar fetos con restricción de crecimiento. Como herramienta de *pesquisaje*, su principal inconveniente es la imprecisión. Haragan y colaboradores (2015) reportaron sensibilidades de 71 y 43% en la detección de crecimiento fetal excesivo o deficiente. Las especificidades fueron de 85 y 66%, respectivamente.

El método utilizado por la mayoría de los investigadores para medir la altura del fondo uterino se describe en el capítulo 9 (p. 164). Entre 18 y 30 semanas de gestación, la altura del fondo uterino en centímetros coincide con la de las 2 semanas de edad gestacional. Así, si la medida sobrepasa la altura esperada en más de 2 a 3 cm, se sospecha crecimiento fetal inadecuado y se considera la ecografía.

Medición ecográfica

Un punto de apoyo para la evaluación ecográfica rutinaria de todos los embarazos es la oportunidad de diagnosticar la restricción del crecimiento. Típicamente, tales exámenes de rutina incorporan un examen ecográfico inicial, generalmente a las 16 a 20 semanas de gestación. Cada vez más, se agrega un examen de primer trimestre para establecer la edad gestacional e identificar anomalías. Algunos entonces recomiendan repetir la evaluación ecográfica a las 32 a 34 semanas para evaluar el crecimiento fetal.

La ecografía del primer trimestre tiene una precisión limitada para predecir neonatos SGA. Por ejemplo, Crovetto y asociados (2017) reportaron tasas de detección de 35 y 42%, con tasas de falsos positivos de 5 y 10%, respectivamente. A partir de casi 9 000 embarazos examinados, Tuuli y colegas (2011) concluyeron que la ecografía del segundo trimestre es superior a la del primer trimestre.

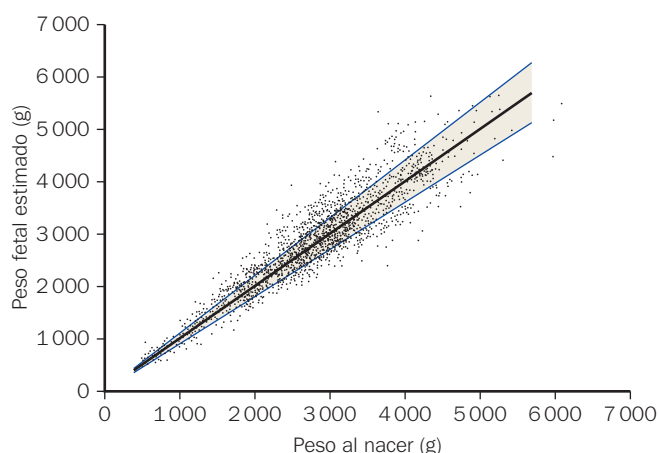


FIGURA 44-6 Correlación de la estimación ecográfica del peso fetal utilizando la circunferencia abdominal (AC, *abdominal circumference*) y el peso real al nacer. (Datos de Pregnancies Managed at Parkland Hospital.)

tre para predecir los neonatos SGA. En el Hospital Parkland, nosotros proporcionamos examen de detección ecográfica de embarazo medio para todos los embarazos. Se realizan evaluaciones ecográficas adicionales del crecimiento fetal según lo indicado clínicamente.

Con la ecografía, el método más común para identificar el crecimiento fetal deficiente es la estimación del peso utilizando múltiples mediciones biométricas fetales. Combinando cabeza, abdomen y las dimensiones del fémur se proporciona una precisión óptima, mientras que se obtiene poca mejora incremental mediante la adición de otras mediciones biométricas (Platz, 2008). De las dimensiones, la medición de la longitud del fémur es técnicamente la más fácil y la más reproducible. Las mediciones del diámetro biparietal y la circunferencia de la cabeza dependen del plano de sección y también pueden verse afectadas por presiones deformativas sobre el cráneo. Por último, las mediciones de la circunferencia abdominal son las más variables. Sin embargo, éstas son con mayor frecuencia anormales con la restricción del crecimiento fetal porque el tejido blando predomina en esta dimensión (figura 44-6). En la figura 44-7 se muestra un ejemplo de un neonato con restricción severa del crecimiento.

Algunos estudios han reportado un valor predictivo significativo para la circunferencia abdominal pequeña con respecto al rezago de crecimiento fetal. Un estudio evaluó casi 4 000 embarazos usando ecografía clínicamente indicada o universal en el tercer trimestre (Sovio, 2015). La ecografía universal elevó la tasa de detección de SGA de 20 a 57%. Y lo que es muy importante, la tasa de morbilidad neonatal se incrementaba, sin embargo, sólo si la velocidad de crecimiento de la circunferencia abdominal se encontraba en el décimo más bajo.

Las estimaciones ecográficas del peso fetal y del peso real pueden ser discordantes en un 20% o más, lo que lleva a resultados falso-positivos y falso-negativos. Dashe y asociados (2000) estudiaron 8 400 nacidos vivos en el Parkland Hospital a los cuales se les había realizado evaluación ecográfica fetal dentro de las 4 semanas siguientes al parto. Informaron que 30% de los fetos con crecimiento restringido no fueron detectados. En un estudio de 2 586 mujeres con embarazos de bajo riesgo asignados al azar a la ecografía a las 32 o 36 semanas de gestación, la sensibilidad para identificar la restricción de crecimiento fue mejor en la edad gestacional posterior (Roma, 2015). Aun así, casi 40% de los casos de restricción de crecimiento definidos como peso al nacer <3er. percentil se perdieron. Un análisis de la base de datos Cochrane de 13 ensayos con 34 980 mujeres concluyó que la ecografía de rutina del embarazo



FIGURA 44-7 Neonato de 36 semanas con restricción de crecimiento fetal severa. (Usada con permiso de la Dr. Roxane Holt.)

tardío para una población de bajo riesgo o no seleccionada no está asociada con beneficio materno o fetal (Bricker, 2015).

Medición de volumen de líquido amniótico

Desde hace mucho tiempo se reconoce la asociación entre restricción patológica del crecimiento fetal y los oligohidramnios. Petrozella y asociados (2011) informaron que la disminución del volumen de líquido amniótico entre 24 y 34 semanas de gestación estaba significativamente asociada a malformaciones. En ausencia de malformaciones, se observó un peso al nacer <3er. percentil en 37% de los embarazos con oligohidramnios, en 21% con volumen de líquido amniótico en el límite, pero sólo en 4% con volúmenes normales. Además, a partir de un reciente metaanálisis de 15 estudios con más de 35 000 embarazos, los embarazos de alto riesgo con oligohidramnios eran más propensos a ser complicados por bajo peso al nacer en comparación con los embarazos de bajo riesgo con oligohidramnios (Rabie, 2017). La hipoxia y la disminución del flujo sanguíneo renal son explicaciones propuestas para los oligohidramnios.

Velocimetría Doppler

Con esta técnica se detectan los primeros cambios en la restricción del crecimiento placentario en vasos periféricos como las arterias umbilicales y cerebrales medias. Los cambios tardíos se caracterizan por reversión del flujo de la arteria umbilical y por flujo anormal en el conducto venoso y vías de salida aórtica y pulmonar fetales.

De estos, los hallazgos anormales de la arteria umbilical mediante la velocimetría Doppler, caracterizados por la ausencia o la reversión del flujo diastólico están vinculados de manera única con la restricción del crecimiento fetal (capítulo 10, p. 213). Estas anoma-

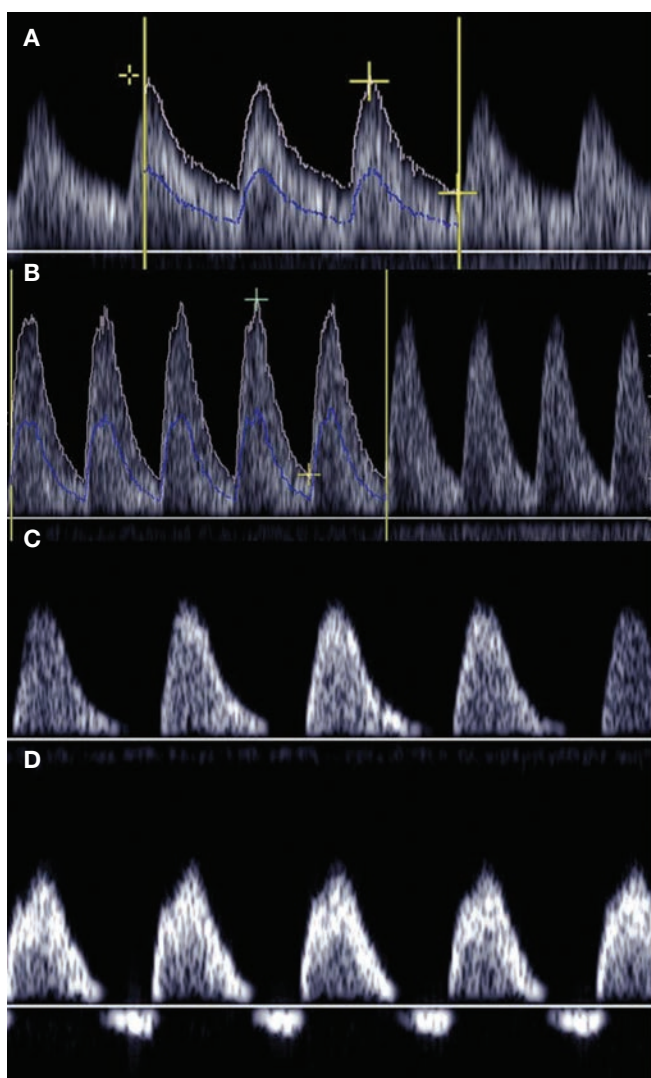


FIGURA 44-8 Formas de onda de velocidad Doppler. **A.** Forma de onda normal con una relación S/D normal. **B.** Incremento de la impedancia para fluir con relación S/D anormalmente elevada. **C.** Ausencia del flujo diastólico final. **D.** Flujo diastólico final invertido.

lías resaltan la restricción de crecimiento precoz *versus* restricción de crecimiento severa, y representan la transición de la adaptación fetal al fracaso. Así, el flujo diastólico final persistentemente ausente o revertido, como el que se muestra en la [figura 44-8](#), se ha correlacionado durante mucho tiempo con la hipoxia, acidosis y muerte fetal. En un examen ecográfico prospectivo de 1 116 fetos con peso fetal estimado <10o. percentil, sólo 1.3% de fetos con estudios de Doppler de la arteria umbilical normal tuvieron resultados adversos en comparación con 11.5% de esos con anomalías Doppler (O'Dwyer, 2014). Unterscheider y asociados (2013a) informaron que la velocimetría Doppler de arteria umbilical anormal combinada con un peso fetal estimado <3er. percentil está muy fuertemente asociada con resultados obstétricos malos.

Debido a estos hallazgos, la velocimetría Doppler de la arteria umbilical se considera como un estándar en la evaluación y manejo del feto de crecimiento restringido. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2015) ha concluido que la velocimetría Doppler de la arteria umbilical mejora los resultados clínicos. Se

recomienda en el manejo de la restricción del crecimiento fetal como complemento a las técnicas de vigilancia estándar tales como pruebas sin estrés y perfil biofísico.

Otras evaluaciones Doppler todavía están en fase de investigación. La interrogación del conducto venoso se evaluó en una serie de 604 fetos <33 semanas de gestación que tuvieron una circunferencia abdominal <5o. percentil (Baschat, 2007). Los parámetros Doppler del *ductus* venoso fueron el factor cardiovascular primario en la predicción del resultado neonatal. Se cree que estos cambios tardíos reflejan deterioro del miocardio y acidemia, que son los principales contribuyentes al resultado perinatal y neurológico adverso. En otro estudio de 46 fetos con restricción de crecimiento, las anomalías en el flujo Doppler del istmo de la válvula aórtica precedió a los del conducto venoso por 1 semana (Figueras, 2009). En su evaluación de varios vasos fetales, Turan y asociados (2008) describieron la secuencia de cambios característicos de la disfunción placentaria leve, disfunción placentaria progresiva y disfunción placentaria severa de inicio precoz. Sin embargo, Unterscheider y colegas (2013b) se cuestionan si realmente existe una progresión predecible de los índices Doppler en la restricción del crecimiento fetal.

■ Prevención

La prevención de la restricción del crecimiento fetal, idealmente, comienza antes de la concepción. Condiciones médicas maternas, medicamentos y nutrición están optimizados y el abandono del hábito de fumar es vital. Otros factores de riesgo se adaptan a la condición materna, como la profilaxis antipalúdica para mujeres que viven en áreas endémicas y la corrección de deficiencias nutricionales. Cabe destacar que el tratamiento de la hipertensión leve a moderada no reduce la incidencia de recién nacidos con restricción de crecimiento (capítulo 50, p. 981).

La datación precisa es esencial durante el embarazo temprano. Las evaluaciones ecográficas seriadas se utilizan normalmente, pero no se ha establecido claramente el mejor intervalo entre las evaluaciones. Dado que un neonato SGA previo se asocia con otros resultados adversos en un embarazo posterior, particularmente muerte fetal y nacimiento prematuro, la vigilancia durante un embarazo posterior puede ser beneficiosa (Mendez-Figueroa, 2016; Spong, 2012). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2015) señala que si el crecimiento es normal durante el embarazo después de un embarazo previo complicado por la restricción del crecimiento fetal, entonces la velocimetría Doppler y la vigilancia fetal no están indicadas. Un metaanálisis reciente de 45 ensayos con 20 909 mujeres informó que la administración de ácido acetilsalicílico de baja dosis iniciada antes de las 16 semanas de gestación se asocia con un riesgo significativamente menor de restricción del crecimiento fetal (Roberge, 2017). Además, describieron un efecto de respuesta a la dosis. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2015) no ha respaldado la profilaxis con dosis bajas de ácido acetilsalicílico para las mujeres con un feto con restricción previa de crecimiento.

■ Manejo

Si se sospecha restricción del crecimiento fetal, se hacen esfuerzos para confirmar el diagnóstico, evaluar la condición fetal y buscar posibles causas. La restricción del crecimiento de inicio temprano es especialmente problemática. En los embarazos en los que se sospechan anomalías fetales, se indican asesoramiento al paciente y pruebas de diagnóstico prenatal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015).

En la [figura 44-9](#) se muestra un algoritmo de manejo. En embarazos con sospecha de restricción del crecimiento fetal, la vigilancia fetal anteparto incluye la velocimetría Doppler periódica de las arterias umbilicales además de las pruebas fetales más frecuen-

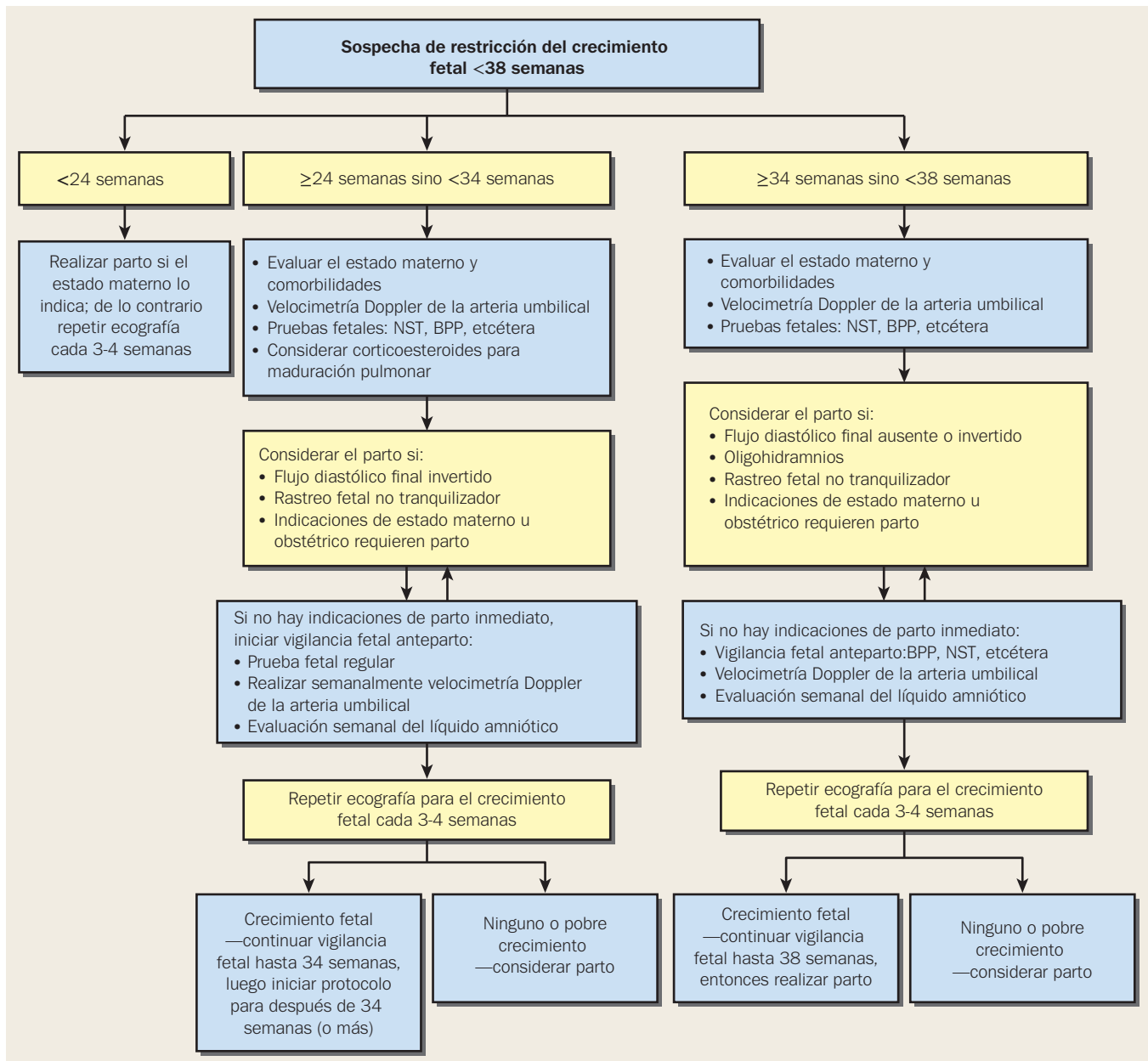


FIGURA 44-9 Algoritmo para el manejo de la restricción del crecimiento fetal en el Hospital Parkland. BPP (*biophysical profile*): perfil biofísico; NST (*nonstress test*): prueba sin estrés.

tes. En el Hospital Parkland, para mujeres cuyo feto se encuentra $\leq 3er.$ percentil y ha alcanzado una edad viable, fomentamos la hospitalización en nuestra Unidad de Embarazo de Alto Riesgo (High-Risk Pregnancy Unit Daily). Se inician las mediciones diarias de la frecuencia cardíaca fetal, la velocimetría Doppler semanal y la evaluación ecográfica del crecimiento fetal cada 3 a 4 semanas. Otras modalidades de la velocimetría Doppler, como la evaluación de las arterias cerebrales medias o del ductus venoso, se consideran experimentales. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2015) recomienda que los corticoesteroides prenatales para la maduración pulmonar se administrarán a los embarazos complicados por la restricción del crecimiento fetal y el riesgo de nacimiento antes de las 34 semanas gestación.

El momento del parto es crucial, y se debe considerar los riesgos de muerte fetal frente a los peligros del parto prematuro. Varios estudios multicéntricos abordan estos problemas, pero desafortunadamente, ninguno ha aclarado el momento óptimo del parto.

Para el feto prematuro, el único ensayo aleatorio del momento del parto es el ensayo de intervención de restricción de crecimiento (GRIT, Growth Restriction Intervention Trial) (Thornton, 2004). Este ensayo involucró a 548 mujeres entre 24 y 36 semanas de gestación con incertidumbre clínica respecto al momento del parto. Las mujeres fueron asignadas al azar al parto inmediato o al parto retardado hasta que la situación empeorara. El resultado primario fue muerte perinatal o discapacidad después de alcanzar la edad de 2 años. Las tasas de mortalidad no difieren hasta los 2 años de edad. Por otra parte, los niños de 6 a 13 años no presentaron diferencias clínicas significativas entre los dos grupos (Walker, 2011).

En la Prueba de Flujo Umbilical y Fetal Aleatoria en Europa (TRUFFLE, Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe), la evaluación Doppler del ductus venoso se comparó con el

monitoreo de la frecuencia cardíaca fetal. Hubo 310 embarazos entre 26 y 32 semanas de gestación con fetos que muestran una circunferencia abdominal <10o. percentil y un índice de pulsatilidad arterial umbilical >95o. percentil (Lees, 2015). El momento del parto se determinó por los resultados de tres evaluaciones fetales diferentes prenatales: variabilidad a corto plazo de la frecuencia cardíaca fetal, cambios tempranos de la velocimetría Doppler del conducto venoso, o cambios tardíos en el conducto. La proporción de niños con trastorno neuronal a los 2 años de edad no fue diferente entre los grupos. Es de destacar que sólo 32% de los recién nacidos en general fueron dados a luz de acuerdo con esta aleatorización. Los criterios de seguridad y otras indicaciones maternas/fetales provocaron estas desviaciones del protocolo (Visser, 2016). En un análisis *post-hoc*, estos autores concluyeron que antes de las 32 semanas, retrasar el parto hasta que ocurran anomalías en el Doppler del ductus venoso o en la tasa de calor fetal es probablemente seguro y posiblemente beneficie el resultado a largo plazo (Ganzevoort, 2017).

La prueba de intervención desproporcionada del crecimiento intrauterino a término (DIGITAT, Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial at Term) examinó el tiempo de parto de fetos con restricción de crecimiento que tenían 36 semanas o más de gestación. En estas 321 mujeres que fueron aleatorizadas a inducción o para el manejo expectante, la morbilidad neonatal compuesta no difirió, excepto que las admisiones neonatales fueron menores después de 38 semanas en un análisis secundario (Boers, 2010, 2012). Otro análisis secundario de DIGITAT no identificó un subgrupo claro que se beneficiara de la inducción del parto (Tayiko, 2014). Otros análisis secundarios incluyeron la evaluación de los resultados del desarrollo neurológico y de comportamiento a los 2 años, y estos también fueron similares entre los grupos aleatorizados (Van Wyk, 2012).

Manejo del feto cercano a término

Como se muestra en la figura 44-9, el parto de un feto con sospecha de crecimiento restringido con velocimetría Doppler de la arteria umbilical normal, volumen normal de líquido amniótico y prueba tranquilizadora de la frecuencia cardíaca fetal probablemente pueda aplazarse hasta las 38 semanas de gestación. Dicho de otra manera, la incertidumbre respecto al diagnóstico debe excluir la intervención hasta que se asegure la madurez pulmonar fetal. El manejo expectante puede ser guiado usando las técnicas de vigilancia fetal preparto descritas en el capítulo 17. La mayoría de los clínicos, sin embargo, recomiendan el parto a las 34 semanas o más si hay oligohidramnios clínicamente significativos. Las declaraciones consensuadas de la Sociedad para la Medicina Materno-fetal (Society for Maternal-Fetal Medicine) (Spong, 2011) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) son similares. Éstos recomiendan el parto entre 34 y 37 semanas cuando hay condiciones comórbidas como la presencia de oligohidramnios. Con un patrón de frecuencia cardíaca fetal tranquilizador, se planifica el parto vaginal. Cabe destacar que algunos de estos fetos no toleran el parto.

Manejo del feto alejado del término

Si la restricción de crecimiento se identifica en un feto anatómicamente normal antes de las 34 semanas, y si los hallazgos de la vigilancia del volumen de líquido amniótico y fetal son normales, se recomienda la observación. Algunos recomiendan el pesquaje de toxoplasmosis, infección por citomegalovirus, la rubéola, el herpes y otras infecciones. Sin embargo, nosotros y otros investigadores no consideramos que esto sea productivo (Yamamoto, 2013).

Mientras los resultados de la prueba de vigilancia fetal y del crecimiento fetal a intervalos sean normales, se permite que el embarazo continúe hasta que el feto alcance la madurez pulmonar (véase figura 44-9). La reevaluación del crecimiento fetal se hace

típicamente no antes de 3 a 4 semanas. La evaluación semanal de la velocimetría Doppler de la arteria umbilical y del volumen de líquido amniótico se combina con pruebas periódicas sin estrés, aunque no se ha determinado la frecuencia óptima. Como mencionamos, hospitalizamos a estas mujeres en nuestra Unidad de Embarazo de Alto Riesgo y monitorizamos sus fetos a diario. Si el intervalo de crecimiento, volumen de líquido amniótico y velocimetría Doppler de la arteria umbilical son normales, entonces la madre es dada de alta y se consulta de forma intermitente para la vigilancia ambulatoria.

Con restricción de crecimiento alejada del término, no hay tratamiento específico para mejorar la condición. Por ejemplo, la evidencia no respalda la disminución de actividad física o el reposo en cama para acelerar el crecimiento o mejorar los resultados. A pesar de esto, muchos clínicos intuitivamente aconsejan un programa de descanso modificado. La complementación de nutrientes, los intentos de expansión del volumen plasmático, la oxigenoterapia, los fármacos antihipertensivos, heparina y aspirina son todos ineficaces (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015).

En la mayoría de los casos diagnosticados antes de término, no hay una etiología, ni una terapia específica aparente. Las decisiones sobre el manejo penden de la evaluación de los riesgos relativos de muerte fetal durante el manejo expectante frente a los riesgos del parto prematuro. A pesar de que las pruebas fetales tranquilizadoras pueden permitir la observación con la maduración continuada, el resultado neurológico a largo plazo es una preocupación (Baschat, 2014; Lees, 2015; Thornton, 2004). Baschat y asociados (2009) mostraron que el resultado del desarrollo neurológico a los 2 años en fetos con restricción de crecimiento se predecía mejor por el peso al nacer y la edad gestacional. Las anomalías Doppler generalmente no son asociadas con puntuaciones deficientes en el desarrollo cognitivo infantil entre los fetos de bajo peso al nacer alumbrados en el tercer trimestre (Llurba, 2013). Estos hallazgos enfatizan que no siempre se puede predecir los resultados adversos del desarrollo neurológico.

■ Trabajo de parto y alumbramiento

La restricción del crecimiento fetal es comúnmente el resultado de insuficiencia placentaria debido a perfusión materna defectuosa, reducción de la placenta funcional, o ambas. Si están presentes, probablemente estas condiciones sean agravadas por el trabajo de parto. Igualmente importante, la disminución del volumen de líquido amniótico aumenta la probabilidad de compresión del cordón umbilical durante el parto. Por estas y otras razones, se incrementa la frecuencia de parto por cesárea. En consecuencia, una mujer con un feto con sospecha de crecimiento restringido debe someterse a un monitoreo de "alto riesgo" intraparto (capítulo 24, p. 478).

El riesgo de hipoxia neonatal o aspiración de meconio también es mayor. Por tanto, la atención para el recién nacido debe ser proporcionada inmediatamente por un asistente que pueda despejar hábilmente la vía respiratoria y ventilar al neonato según sea necesario (capítulo 32, p. 608). El neonato con crecimiento restringido severo es particularmente susceptible a la hipotermia y también puede desarrollar otros trastornos metabólicos como hipoglucemia, policitemia e hiperviscosidad. Además, los neonatos con bajo peso al nacer tienen un mayor riesgo de discapacidad motora y neurológica. El riesgo es mayor en los extremos más bajos de peso al nacer (Baschat, 2009, 2014; Llurba, 2013).

CRECIMIENTO FETAL EXCESIVO

El término *macrosomía* se usa de manera bastante imprecisa para describir un feto o un neonato muy grande. Aunque hay acuerdo

general entre los obstetras de que los neonatos que pesan <4 000 g no son excesivamente grandes, no se ha alcanzado un consenso similar para la definición de macrosomía. El peso del recién nacido rara vez supera 11 libras (5 000 g) y los bebés excesivamente grandes son una curiosidad. El neonato más grande citado en el *Libro Guinness de Records Mundiales* fue un niño de 23 lb y 12 onzas (10 800 g) nacido en 1879, hijo de una mujer canadiense (Barnes, 1957).

En Estados Unidos en 2015, de más de 4 millones de nacimientos, 6.9% pesaba entre 4 000 y 4 499 g; 1% pesaba 4 500 a 4 999 g; y 0.1% nacieron con un peso de 5 000 g o más (Martin, 2017). Sin duda, la incidencia de bebés excesivamente grandes aumentó durante el siglo xx. Según Williams (1903), a principios del siglo xx, la incidencia de peso al nacer >5 000 g fue de 1 a 2 por cada 10 000 nacimientos. Esta se compara con 16 por 10 000 nacimientos en el Parkland Hospital de 1988 hasta 2008 y con 11 por 10 000 en Estados Unidos en 2010. La influencia del aumento de las tasas de obesidad materna es abrumadora, y su asociación con la diabetes es bien conocida. Más del 15% de las madres atendidas en Parkland con neonatos que pesan >5 000 g, eran diabéticas.

Definición

Actualmente varios términos describen el sobrecrecimiento fetal patológico. El más común de éstos, la *macrosomía*, se define por el peso al nacer que excede ciertos percentiles para una población dada. Otro esquema comúnmente usado es definir la macrosomía por un umbral empírico de peso al nacer.

Distribución del peso al nacer

La macrosomía se define frecuentemente en base a distribuciones matemáticas del peso al nacer. Los neonatos que superan el 90o. percentil para una semana gestacional dada se utilizan generalmente como el umbral para la macrosomía o peso al nacer grande para la edad de gestación (LGA, *large-for-gestational age*). Por ejemplo, el percentil 90 a las 39 semanas es 4 000 g. Sin embargo, si se usa un peso al nacer que tenga dos desviaciones estándar por encima de la media, entonces el umbral se encuentra en el percentil 97. Así pues, los neonatos sustancialmente más grandes se consideran macrosómicos en comparación con los del percentil 90. Específicamente, el umbral de peso al nacer a las 39 semanas para ser considerado macrosómico sería aproximadamente 4 500 g para el percentil 97 en lugar de 4 000 g para el percentil 90.

Peso empírico al nacimiento

El peso del recién nacido que excede los 4 000 g (8 lb 13 oz) también es un umbral que se utiliza frecuentemente para definir la macrosomía. Otros usan 4 250 g o incluso 4 500 g (10 lb). Como se muestra en el **cuadro 44-2**, el peso al nacer $\geq 4 500$ g es infrecuente. Durante un periodo de 30 años en el Parkland Hospital, durante el cual hubo más de 350 000 nacimientos únicos, sólo 1.4% de los neonatos pesaron 4 500 g o más. Somos de la opinión de que el límite superior del crecimiento fetal, por encima del cual el crecimiento puede considerarse anormal, probablemente sea dos desviaciones estándar por encima de la media, que representan quizás 3% de los nacimientos. A las 40 semanas, tal umbral correspondería aproximadamente a 4 500 g. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a) concluye que el término *macrosomía* era una denominación apropiada para los neonatos que pesan 4 500 g o más al nacer.

Factores de riesgo

Algunos factores asociados con el sobrecrecimiento fetal se enumeran en el **cuadro 44-3**. Muchos están interrelacionados y por

CUADRO 44-2 Distribución del peso al nacer de 354 509 recién nacidos vivos en el Parkland Hospital entre 1988 y 2012

Peso al nacer (g)	Nacimientos		Diabetes materna	
	Núm.	%	Núm.	%
500-3 999	322 074	90.9	13 365	4
4 000-4 249	19 106	5.4	1 043	5
4 250-4 499	8 391	2.4	573	7
4 500-4 649	3 221	0.9	284	9
4 750-4 999	1 146	0.3	134	12
5 000-5 249	3 85	0.1	57	15
5 250-5 499	127	0.04	31	24
5 500 o más	59	0.02	14	24
Total	354 509		15 501	

tanto son probablemente aditivos. Por ejemplo, la edad avanzada está generalmente relacionada con la multiparidad y la diabetes, y la obesidad está relacionada con la diabetes. En un estudio, la incidencia de macrosomía superó 24% en China entre las mujeres obesas, y las tasas de macrosomía también fueron significativamente más altas (aproximadamente 2.5 veces) para el embarazo prolongado y la diabetes gestacional (Wang, 2017). De estos, la diabetes materna es un factor de riesgo importante para el crecimiento excesivo del feto (capítulo 57, p. 1100). Como se muestra en el cuadro 44-2, la incidencia de la diabetes materna crece a medida que aumentan los pesos de nacimiento >4 000 g. Se debe enfatizar, sin embargo, que la diabetes materna está asociada sólo con un pequeño porcentaje del número total de dichos neonatos grandes.

Morbilidad materna y perinatal

Las consecuencias adversas del crecimiento fetal excesivo son considerables. Los neonatos con un peso al nacer de al menos 4 000 g tienen tasas de parto por cesárea >50%. Esto es particularmente válido para la obesidad materna, o la diabetes o con peso al nacer >5 000 g (Cordero, 2015; Crosby, 2017; Gaudet, 2014; Hehir, 2015). En un estudio se observó un mayor riesgo de morbilidad neonatal traumática en los neonatos LGA en comparación con los de peso normal (Chauhan, 2017). Las tasas de distocia de hombros varían mucho y pueden llegar casi en 30% de los neonatos macrosómicos cuando la diabetes materna es comórbida (Cordero, 2015). En las poblaciones obstétricas generales que incluyen madres diabéticas, las tasas de distocia son de al menos 5% para neonatos con peso al nacer $\geq 5 000$ g (Crosby, 2017; Hehir, 2015).

CUADRO 44-3 Factores de riesgo para el sobrecrecimiento fetal

Obesidad
Diabetes
Gestación postérmino
Multiparidad
El gran tamaño de los padres
Edad materna avanzada
Infante macrosómico anterior
Factores raciales y étnicos

CUADRO 44-4 Resultados maternos y fetales para 208 090 embarazos atendidos en el Parkland Hospital desde 1998 hasta el 2012

Resultado ^a	<4 000 g n = 187 119	4 000-4 499 g n = 17 750	4 500-4 999 g n = 2 849	≥5 000 g n = 372	Valor p
Cesárea total	46 577 (25)	5 362 (30)	1 204 (42)	224 (60)	<0.001
Programada	12 564 (7)	1,481 (8)	316 (11)	65 (17)	<0.001
Distocia	7 589 (4)	1388 (8)	337 (12)	46 (12)	<0.001
Distocia de hombros	437 (0)	366 (2)	192 (7)	56 (15)	<0.001
Laceración de 3o. y 4o. grado	7 296 (4)	932 (5)	190 (7)	37 (10)	<0.001
Inducción del parto	26 118 (13)	2 499 (14)	420 (15)	39 (10)	0.141
Segunda fase prolongada	6 905 (4)	899 (5)	147 (5)	14 (4)	<0.001
Corioamnionitis	13 448 (7)	1 778 (10)	295 (10)	35 (9)	<0.001
pH <7.0	925 (0.5)	96 (0.6)	20 (0.7)	4 (1.1)	0.039
Apgar <7 @ 5 minutos	1 898 (1.0)	80 (0.5)	22 (0.8)	10 (2.7)	<0.001
Admisión en ICN	4 266 (2.2)	123 (0.7)	36 (1.3)	9 (2.4)	<0.001
Clavícula fracturada	1 880 (1.0)	616 (3.5)	125 (4.4)	16 (4.3)	<0.001
Ventilación mecánica	2 305 (1.2)	54 (0.3)	11 (0.4)	9 (2.4)	<0.001
Hipoglucemia	480 (0.2)	89 (0.5)	31 (1.1)	12 (3.2)	<0.001
Hiperbilirubinemia	5 829 (3.0)	305 (1.7)	60 (2.1)	12 (3.2)	<0.001
Parálisis de Erb	470 (0.2)	224 (1.3)	74 (2.6)	22 (5.9)	<0.001
Muerte neonatal	402 (0.2)	3 (0)	2 (0.1)	1 (0.3)	<0.001

^a Datos externos presentados como n (%).ICN (*intensive care nursery*): enfermería de cuidados intensivos.

Las tasas de hemorragia posparto, laceración perineal y la infección materna que son complicaciones relacionadas, también son más altas en las madres que dan a luz recién nacidos demasiado grandes. Los resultados maternos y neonatales por peso al nacer para bebés grandes >4 000 g nacidos en el Parkland Hospital se muestran en el [cuadro 44-4](#).

■ Diagnóstico

Debido a que los métodos actuales no estiman con precisión el tamaño fetal excesivo, la macrosomía no puede ser diagnosticada definitivamente hasta el parto. La inexactitud en las estimaciones clínicas del peso fetal mediante el examen físico es a menudo atribuible, al menos en parte, a la obesidad materna. Se han hecho numerosos intentos para mejorar la precisión de la estimación ecográfica del peso fetal. Se han propuesto varias fórmulas para calcular el peso fetal usando medidas de la cabeza, fémur y abdomen. Los estimados proporcionados por estos cálculos son razonablemente precisos para predecir el peso de fetos prematuros pequeños, pero son menos válidos para predecir el peso de fetos grandes. En un estudio de 248 neonatos LGA y 655 neonatos no LGA de embarazos complicados por la diabetes, sólo 23% de las mujeres diagnosticadas con un feto LGA antes del parto realmente tuvo un bebé LGA (Scifres, 2015). Esto dio lugar a un aumento de más de tres en la tasa de partos por cesárea por sospecha de peso de nacimiento LGA.

Con base en lo anterior, es evidente que la estimación ecográfica del peso fetal no es confiable, y no se recomienda su uso rutinario para identificar macrosomía. De hecho, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a) concluye que las estimaciones clínicas del peso fetal son tan precisas como las ecográficas.

■ Manejo

Se han propuesto varias intervenciones para interrumpir el crecimiento fetal. Algunos incluyen la inducción profiláctica del parto para indicaciones mal definidas como la “macrosomía inminente”

o parto electivo por cesárea para evitar un parto difícil y la distocia de hombro. Para las mujeres con diabetes en el embarazo, la terapia con insulina y la atención estrecha al buen control glucémico reduce el peso al nacer. Sin embargo, esto no se ha traducido constantemente en reducción de las tasas de parto por cesárea. Además, como se señaló anteriormente, el diagnóstico erróneo de sobrecrecimiento fetal en mujeres con diabetes aumenta las tasas de parto por cesárea (Scifres, 2015). También mencionado anteriormente, el sobrecrecimiento fetal independientemente del diagnóstico de la diabetes mellitus está fuertemente asociado con la obesidad materna y el aumento excesivo de peso gestacional (Durie, 2011; Durst, 2016; Harper, 2015). La intervención dietética para limitar el crecimiento excesivo del feto al frenar el aumento de peso gestacional, por ejemplo, es un área activa de investigación. Las ganancias de peso recomendadas actualmente para el embarazo según el BMI materno se describen en el capítulo 9 (p. 165).

Inducción “profiláctica” del parto

Algunos médicos inducen el parto cuando se sospecha macrosomía fetal en mujeres no diabéticas. Se sugiere este enfoque para evitar un mayor crecimiento fetal y reducir así el potencial de complicaciones en el parto. Dicha inducción profiláctica debe reducir, en teoría, el riesgo de distocia de hombros y parto por cesárea. En una revisión sistemática de 11 estudios de manejo expectante *versus* inducción del parto por sospecha de macrosomía, la inducción del parto aumentó las tasas de parto por cesárea sin mejorar los resultados perinatales (Sanchez-Ramos, 2002). En contraste, Magro-Malosso y sus colegas (2017) realizaron un metaanálisis de cuatro ensayos aleatorios con 1 190 mujeres y concluyeron que la inducción del parto a las 38 semanas o más por sospecha de macrosomía reduce significativamente la frecuencia de sobrecrecimiento fetal y de fracturas. En uno de estos estudios, 822 mujeres con sospecha de fetos LGA fueron asignadas al azar ya sea para parto precoz (37^{0/7} a 38^{6/7} semanas) o para manejo expectante (Boulvain, 2015). Hubo una mayor tasa de parto vaginal marginal-

mente significativa y menor medida compuesta de morbilidad. Estos autores advirtieron que cualquier beneficio debe ser sopesado con los riesgos de inducción del trabajo de parto y el parto precoces. A saber, una revisión de los nacimientos precoces indica que el parto electivo antes de las 39 semanas de gestación no mejora los resultados maternos y se asocia con peores resultados neonatales (Tita, 2016). Estamos de acuerdo con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a, 2017a, b) de que la evidencia actual no apoya una política para la inducción o el parto prematuros antes de las 39 semanas de gestación. No queda claro si el parto o la inducción por sospecha de macrosomía a término son mejor que el manejo expectante.

Parto por cesárea electiva

Con el parto de lactantes macrosómicos, la distocia de hombros y los riesgos asociados descritos en el capítulo 27 (p. 520) son preocupaciones importantes. Dicho esto, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b) concluye que menos del 10% de todos los casos de distocia de hombros dan como resultado lesiones del plexo braquial persistente, y 4% de estas lesiones todavía siguen al parto por cesárea. Para la prevención, la cesárea planificada sobre la base de sospecha de macrosomía para prevenir la plexopatía braquial es una estrategia irrazonable en la población general (Chauhan, 2005). Ecker y colaboradores (1997) analizaron 80 casos de lesión braquial del plexo en 77 616 bebés consecutivos nacidos en Brigham y Hospital Materno y llegaron a la conclusión de que un número excesivo de cesáreas, por lo demás innecesarias, serían necesarias para prevenir una lesión única del plexo braquial en los neonatos de mujeres sin diabetes. Rouse y sus colegas (1996) se hicieron eco de estos sentimientos en su análisis de las madres no diabéticas.

Por el contrario, la cesárea planificada puede ser una estrategia razonable para mujeres diabéticas con un peso fetal estimado >4 250 o >4 500 g. Conway y Langer (1998) describieron un protocolo de parto por cesárea de rutina para estimaciones ecográficas de $\geq 4 250$ g en mujeres diabéticas. Este manejo redujo significativamente la tasa de distocia de hombros de 2.4 a 1.1%.

En resumen, estamos de acuerdo con el Colegio en que el parto electivo para el feto que se sospecha que es demasiado grande no es aconsejable, particularmente antes de las 39 semanas de gestación. Finalmente, también concluimos que la cesárea electiva no está indicada cuando el peso fetal estimado es <5 000 g entre las mujeres sin diabetes y <4 500 g entre las mujeres con diabetes (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016a, 2017b).

REFERENCIAS

Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, et al. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996;87:163.

Aman J, Hansson U, Ostlund I, et al. Increased fat mass and cardiac septal hypertrophy in newborn infants of mothers with well-controlled diabetes during pregnancy. *Neonatology* 2011;100(2):147.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal growth restriction. *Practice Bulletin* núm. 134, May 2013, Reaffirmed 2015.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal macrosomia. *Practice Bulletin* núm. 173, November 2016a.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Moderate caffeine consumption during pregnancy. *Committee Opinion* núm. 462, August 2010, Reaffirmed 2016b.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Nonmedically indicated early-term deliveries. *Committee Opinion* núm. 561, April 2013, Reaffirmed 2017a.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Shoulder dystocia. *Practice Bulletin* núm. 178, May 2017b.

Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, et al. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(5):976.

Barker DJ (ed.). *Fetal and Infant Origins of Adult Disease*. London: BMJ Publishing; 1992.

Barnes AC. An obstetric record from the medical record. *Obstet Gynecol* 1957;9(2):237.

Baschat AA. Neurodevelopment after fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:136.

Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007;109(2, pt 1):253.

Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, et al. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33(1):44.

Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967;71(2):1591.

Begemann M, Zirn B, Santen G, et al. Paternally inherited IGF2 mutation and growth restriction. *N Engl J Med* 2015;373:349.

Blackwell SC, Landon MB, Mele L, et al. Relationship between excessive gestational weight gain and neonatal adiposity in women with mild gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2016;128:1325.

Boers KE, van Wyk L, van der Post JA, et al. Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:344.e1.

Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010;341:c7087.

Boulvain M, Senat MV, Perrotin F, et al. Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2600.

Breij LM, Kerkhof GF, Hokken-Koelega AC, et al. Accelerated infant weight gain and risk for nonalcoholic fatty liver disease in early adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1189.

Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH, et al. A standard of fetal growth for the United States of America. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:555.

Briand V, Saal J, Ghafari C, et al. Fetal growth restriction is associated with malaria in pregnancy: a prospective longitudinal study in Benin. *J Infect Dis* 2016;214:417.

Bricker L, Medley N, Pratt JJ, et al. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD001451.

Briffa JF, McAinch AJ, Romano T, et al. Leptin in pregnancy and development: a contributor to adulthood disease? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015;308:E335.

Brosens I, Benagiano G, Brosens JJ, et al. The potential perinatal origin of placental disorders in the young primigravida. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:580.

Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL, et al. Placental origins of chronic disease. *Physiol Rev* 2016;96:1509.

Calabuig-Navarro V, Puchowicz M, Glazebrook P, et al. Effect of ω -3 supplementation on placental lipid metabolism in overweight and obese women. *Am J Clin Nutr* 2016;103:1064.

Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *BJOG* 1977;84(3):165.

Capobianco JD, Breganó RM, Navarro IT, et al. Congenital toxoplasmosis in a reference center of Paraná, Southern Brazil. *Braz J Infect Dis* 2014;18:364.

Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6):479.

Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1 000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1011.

Chauhan SP, Grobman WA, Gherman RA, et al. Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(2):332.

Chauhan SP, Rice MM, Grobman WA, et al. Neonatal morbidity of small- and large-for-gestational-age neonates born at term in uncomplicated pregnancies. *Obstet Gynecol* 2017;130(3):511.

Chen S, Cao P, Dong N, et al. PCSK6-mediated corin activation is essential for normal blood pressure. *Nat Med* 2015a;21:1048.

Chen Z, He P, Ding X, et al. PPAR γ stimulates expression of I-type amino acid and taurine transporters in human placentas: the evidence of PPAR γ regulating fetal growth. *Sci Rep* 2015b;5:12650.

Chiossi G, Pedroza C, Costantine MM, et al. Customized versus population-based growth charts to identify neonates at risk of adverse outcomes: a systematic review and Bayesian meta-analysis of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(2):156.

Cohen E, Wong FY, Horne RS, Yiallourou SR, et al. Intrauterine growth restriction: impact on cardiovascular development and function throughout infancy. *Pediatr Res* 2016;79:821.

- Coker AL, Garcia LS, Williams CM, *et al.* Universal psychosocial screening and adverse pregnancy outcomes in an academic obstetric clinic. *Obstet Gynecol* 2012;119(6):1180.
- Conway DL, Langer O. Elective delivery of infants with macrosomia in diabetic women: reduced shoulder dystocia *versus* increased cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(5):922.
- Cordero L, Paetow P, Landon MB, *et al.* Neonatal outcomes of macrosomic infants of diabetic and non-diabetic mothers. *J Neonatal Perinatal Med* 2015;8:105.
- Costantine MM, Mele L, Landon MB, *et al.* Customized *versus* population approach for evaluation of fetal overgrowth. *Am J Perinatol* 2013;30:565.
- Crosby DA, Ahmed S, Razley A, *et al.* Obstetric and neonatal characteristics of pregnancy and delivery for infant birthweight ≥ 5.0 kg. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(24):2961.
- Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, *et al.* Differential performance of first trimester screening in predicting small for gestational age neonates or fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49(3):349.
- Crume TL, Shapiro AL, Brinton JT, *et al.* Maternal fuels and metabolic measures during pregnancy and neonatal body composition: the healthy start study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1672.
- Cruz-Lemini M, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, *et al.* Fetal cardiovascular remodeling persists at 6 months in infants with intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:349.
- Cui Y, Wang W, Dong N, *et al.* Role of corin in trophoblast invasion and uterine spiral artery remodelling in pregnancy. *Nature* 2012;484(7393):246.
- Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, *et al.* Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(2):453.
- Cyganek A, Pietrzak B, Kociszewska-Najman B, *et al.* Intrauterine growth restriction in pregnant renal and liver transplant recipients: risk factors assessment. *Transplant Proc* 2014;46:2794.
- Cyganek K, Skupien J, Katra B, *et al.* Risk of macrosomia remains glucose-dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemic control. *Endocrine* 2017;55(2):447.
- Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, *et al.* Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2000;96(3):321.
- de Haas S, Ghossein-Doha C, van Kuijk SM, *et al.* Physiologic adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49(2):177.
- De Jesus LC, Pappas A, Shankaran S, *et al.* Outcomes of small for gestational age infants born at <27 weeks' gestation. *J Pediatr* 2013;163:55.e1.
- Desai G, Anand A, Shah P, *et al.* Sickle cell disease and pregnancy outcomes: a study of the community-based hospital in a tribal block of Gujarat, India. *J Health Popul Nutr* 2017;36:3.
- Dickey RP, Xiong X, Pridjian G, *et al.* Singleton birthweight by gestational age following *in vitro* fertilization in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:101.e1.
- Diderholm B, Stridsberg M, Ewald U, *et al.* Increased lipolysis in non-obese pregnant women studied in the third trimester. *BJOG* 2005;112(6):713.
- Di Mascio D, Magro-Malosso R, Saccone G, *et al.* Exercise during pregnancy in normal-weight women and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(5):561.
- Dugoff L, Society for Maternal-Fetal Medicine. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 2010;115(5):1052.
- Durie DE, Thornburg LL, Glantz JC, *et al.* Effect of second-trimester and third-trimester rate of gestational weight gain on maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2011;118(3):569.
- Durst JK, Sutton AL, Cliver SP, *et al.* Impact of gestational weight gain on perinatal outcomes in obese women. *Am J Perinatol* 2016;33:849.
- Duryea EL, Hawkins JS, McIntire DD, *et al.* A revised birth weight reference for the United States. *Obstet Gynecol* 2014;124:16.
- Ecker JL, Greenberg JA, Norwitz ER, *et al.* Birthweight as a predictor of brachial plexus injury. *Obstet Gynecol* 1997;89(5 pt 1):643.
- Feng Z, Minard C, Raghavan R, *et al.* Pregnancy outcomes in advanced kidney disease. *Clin Nephrol* 2015;83:272.
- Figueras F, Benavides A, Del Rio M, *et al.* Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33(1):39.
- Figueras F, Cruz-Martinez R, Sanz-Cortes M, *et al.* Neurobehavioral outcomes in preterm, growth-restricted infants with and without prenatal advanced signs of brain-sparing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38(3):288.
- Fiot E, Zenaty D, Boizeau P, *et al.* X-chromosome gene dosage as a determinant of impaired pre and postnatal growth and adult height in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2016;174:281.
- Friedman SA, Schiff E, Kao L, *et al.* Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(6):1785.
- Ganzevoort W, Mensing Van Charante N, *et al.* How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49(6):769.
- Garcia-Flores J, Jañez M, Gonzalez MC, *et al.* Fetal myocardial morphological and functional changes associated with well-controlled gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;154(1):24.
- Gaudet L, Wen SW, Walker M. The combined effect of maternal obesity and fetal macrosomia on pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:776.
- Gauster M, Hiden U, Blaschitz A, *et al.* Dysregulation of placental endothelial lipase and lipoprotein lipase in intrauterine growth-restricted pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2256.
- Gauster M, Hiden U, van Poppel M, *et al.* Dysregulation of placental endothelial lipase in obese women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2011;60(10):2457.
- Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(11):1033.
- Gil-Sánchez A, Koletzko B, Larqué E, *et al.* Current understanding of placental fatty acid transport. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15(3):265.
- Gonzales GF, Tapia V. Birth weight charts for gestational age in 63,620 healthy infants born in Peruvian public hospitals at low and at high altitude. *Acta Paediatr* 2009;98(3):454.
- Greer LG, Ziadie MS, Casey BM, *et al.* An immunologic basis for placental insufficiency in fetal growth restriction. *Am J Perinatol* 2012;29(7):533.
- Griffin IJ, Lee HC, Profit J, *et al.* The smallest of the small: short-term outcomes of profoundly growth restricted and profoundly low birth weight preterm infants. *J Perinatol* 2015;35:503.
- Grobman WA, Lai Y, Rouse DJ, *et al.* The association of cerebral palsy and death with small-for-gestational-age birthweight in preterm neonates by individualized and population-based percentiles. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(4):340.e1.
- Groom KM, North RA, Stone PR, *et al.* Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2009;113(2 pt 1):332.
- HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358(19):1991.
- Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD004905.
- Hanson M, Kiserud T, Visser GH, *et al.* Optimal fetal growth: a misconception? *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:332.e1.
- Haragan AF, Hulse TC, Hawk AF, *et al.* Diagnostic accuracy of fundal height and handheld ultrasound-measured abdominal circumference to screen for fetal growth abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:820.e1.
- Harper LM, Tita A, Biggio JR, *et al.* The Institute of Medicine guidelines for gestational weight gain after a diagnosis of gestational diabetes and pregnancy outcomes. *Am J Perinatol* 2015;32:239.
- Hehir MP, Mchugh AF, Maguire PJ, *et al.* Extreme macrosomia—obstetric outcomes and complications in birthweights $>5\,000$ g. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015;55:42.
- Hietalampi H, Pakkala K, Jokinen E, *et al.* Left ventricular mass and geometry in adolescence: early childhood determinants. *Hypertension* 2012;60(5):1266.
- Higa R, Javerbaum A. Intrauterine effects of impaired lipid homeostasis in pregnancy diseases. *Curr Med Chem* 2013;20(18):2338.
- Howell EA, Egorova NN, Janevic T, *et al.* Severe maternal morbidity among Hispanic women in New York City: investigation of health disparities. *Obstet Gynecol* 2017;129(2):285.
- Jana N, Barik S, Arora N, *et al.* Tuberculosis in pregnancy: the challenges for South Asian countries. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38(9):1125.
- Jansson N, Rosario FJ, Gaccioli F, *et al.* Activation of placental mTOR signaling and amino acid transporters in obese women giving birth to large babies. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(1):105.
- Jeyabalan A, McGonigal S, Gilmour C, *et al.* Circulating and placental endoglin concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Placenta* 2008;29(6):555.
- Jornayvaz FR, Vollenweider P, Bochud M, *et al.* Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus study. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:73.
- Kerkhof GF, Willemsen RH, Leunissen RW, *et al.* Health profile of young adults born preterm: negative effects of rapid weight gain in early life. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(12):4498.
- Khouri MJ, Erickson JD, Cordero JF, *et al.* Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 1988;82(1):83.

- Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P, *et al.* Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 2015;221(3):S53.
- Klemetti MM, Laivuori H, Tikkanen M, *et al.* White's classification and pregnancy outcome in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2016;59(1):92.
- Kondapalli LA, Perales-Puchalt A. Low birth weight: is it related to assisted reproductive technology or underlying infertility?. *Fertil Steril* 2013;99(2):303.
- Krantz D, Goetzl L, Simpson J, *et al.* Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin- β , pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1452.
- Laatikainen TJ, Raisanen IJ, Salminen KR, *et al.* Corticotrophin-releasing hormone in amniotic fluid during gestation and labor and in relation to fetal lung maturation. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(4):891.
- Leary PJ, Leary SE, Stout KK, *et al.* Maternal, perinatal, and post neonatal outcomes in women with chronic heart disease in Washington State. *Obstet Gynecol* 2012;120:1283.
- Lechtig A, Delgado H, Lasky RE, *et al.* Maternal nutrition and fetal growth in developing societies. *Am J Dis Child* 1975;129(5):434.
- Lees CC, Marlow N, van Wassenae-Leemhuis A, *et al.* 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015;385:2162.
- Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, *et al.* Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics* 2015;135:126.
- Liu JM, Mei Z, Ye R, *et al.* Micronutrient supplementation and pregnancy outcomes: double-blind randomized controlled trial in China. *JAMA Intern Med* 2013;173(4):276.
- Llurba E, Baschat AA, Turan OM, *et al.* Childhood cognitive development after fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(4):383.
- Logan CA, Bornemann R, Koenig W, *et al.* Gestational weight gain and fetal-maternal adiponectin, leptin, and CRP: results of two birth cohorts studies. *Sci Rep* 2017;7:41847.
- Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, *et al.* Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963;32:793.
- Luo ZC, Nuyt AM, Delvin E, *et al.* Maternal and fetal IGF-I and IGF-II levels, fetal growth, and gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):1720.
- Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes—a global concern. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:135.
- Magro-Malosso ER, Saccone G, Chen M, *et al.* Induction of labour for suspected macrosomia at term in non-diabetic women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJOG* 2017;124:414.
- Manning FA (ed.). Intrauterine growth retardation. In *Fetal Medicine Principles and Practice*. Norwalk: Appleton & Lange; 1995.
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, *et al.* Births: final data for 2015. *Natl Vital Stat Rep* 2017;66(1):1.
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, *et al.* Births: final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep* 2012;61(1):1.
- Mattsson K, Rylander L. Influence of maternal and paternal birthweight on offspring birthweight—a population-based intergenerational study. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2013;27(2):138.
- Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(2):136.
- McCloskey K, Burgner D, Carlin JB, *et al.* Infant adiposity at birth and early postnatal weight gain predict increased aortic intima-media thickness at 6 weeks of age: a population-derived cohort study. *Clin Sci* 2016;130:443.
- McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, *et al.* Birthweight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999;340(16):1234.
- Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN, *et al.* Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:398.
- Mendez-Figueroa H, Truong VT, Pedroza C, *et al.* Small-for-gestational-age infants among uncomplicated pregnancies at term: a secondary analysis of 9 Maternal-Fetal Medicine Units Network studies. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:628.e1.
- Micali N, Stemmann Larsen P, Strandberg-Larsen K, *et al.* Size at birth and preterm birth in women with lifetime eating disorders: a prospective population-based study. *BJOG* 2016;123:1301.
- Miller SL, Huppi PS, Mallard C, *et al.* The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol* 2016;594:807.
- Milovanovic I, Njuieyon F, Deghmoun S, *et al.* Innate small babies are metabolically healthy children. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(12):4407.
- Mitteroecker P, Huttegger SM, Fischer B, *et al.* Cliff-edge model of obstetric selection in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:14680.
- Morisaki N, Esplin MS, Varner MW, *et al.* Declines in birth weight and fetal growth independent of gestational length. *Obstet Gynecol* 2013;121(1):51.
- Murphy HR, Steel SA, Roland JM, *et al.* East Anglia Study Group for Improving Pregnancy Outcomes in Women with Diabetes (EASIPOD). Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Type 1 and Type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage. *Diabet Med* 2011;28(9):1060.
- Myatt L, Maloyan A. Obesity and placental function. *Semin Reprod Med* 2016;34:42.
- Nawathe AR, Christian M, Kim SH, *et al.* Insulin-like growth factor axis in pregnancies affected by fetal growth disorders. *Clin Epigenetics* 2016;8:11.
- Nelson DB, Martin R, Twickler DM, *et al.* Sonographic detection and clinical importance of growth restriction in pregnancies with gastroschisis. *J Ultrasound Med* 2015a;34:2217.
- Nelson KB, Blair E. Prenatal factors in singletons with cerebral palsy born at or near term. *N Engl J Med* 2015b;373:946.
- Nelson KE, Rosella LC, Mahant S, *et al.* Survival and surgical interventions for children with trisomy 13 and 18. *JAMA* 2016;316:420.
- Nicolaides KH, Snijders RJ, Noble P, *et al.* Cordocentesis in the study of growth-retarded fetuses. In Divon MY (ed.). *Abnormal Fetal Growth*. New York: Elsevier; 1991.
- O'Dwyer V, Burke G, Unterscheider J, *et al.* Defining the residual risk of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with normal umbilical artery blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:420.e1.
- Ott W. Intrauterine growth retardation and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:710.
- Ottesen AM, Aksglaede L, Garn I, *et al.* Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: a study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet A* 2010;152A:1206.
- Overpeck MD, Hediger ML, Zhang J, *et al.* Birthweight for gestational age of Mexican American infants born in the United States. *Obstet Gynecol* 1999;93:943.
- Owen J, Baker SL, Hauth JC, *et al.* Is indicated or spontaneous preterm delivery more advantageous for the fetus? *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(3):868.
- Paquet C, Yudin MH. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(1):78.
- Pardi G, Cetin I. Human fetal growth and organ development: 50 years of discoveries. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(4):1008.
- Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1954;16:330.
- Perelman RH, Farrell PM, Engle MJ, *et al.* Development aspects of lung lipids. *Annu Rev Physiol* 1985;47:803.
- Petrozella LN, Dashe JS, McIntire DD, *et al.* Clinical significance of borderline amniotic fluid index and oligohydramnios in preterm pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;117(2 Pt 1):338.
- Picone O, Teissier N, Cordier AG, *et al.* Detailed in utero ultrasound description of 30 cases of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn* 2014;34:518.
- Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, *et al.* A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn* 2013;2:1.
- Poeran J, Maas AF, Birnie E, *et al.* Social deprivation and adverse perinatal outcomes among Western and non-Western pregnant women in a Dutch urban population. *Soc Sci Med* 2013;83:42.
- Rabie N, Magann E, Steelman S, *et al.* Oligohydramnios in complicated and uncomplicated pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49(4):442.
- Radaelli T, Lepercq J, Varastehpour A, *et al.* Differential regulation of genes for fetoplacental lipid pathways in pregnancy with gestational and type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:209.e1.
- Richards JL, Kramer MS, Deb-Rinker P, *et al.* Temporal trends in late preterm and early term birth rates in 6 high income countries in North American and Europe and association with clinician-initiated obstetric interventions. *JAMA* 2016;316:410.
- Roberge S, Nicolaides K, Demers S, *et al.* The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(2):110.
- Robert Peter J, Ho JJ, Valliappan J, *et al.* Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD008136.
- Rogers BB, Bloom SL, Leveno KJ, *et al.* Atherosclerosis revisited: current concepts on the pathophysiology of implantation site disorders. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54(3):189.

- Rogne T, Engström AA, Jacobsen GW, *et al.* Fetal growth, cognitive function, and brain volumes in childhood and adolescence. *Obstet Gynecol* 2015;125:673.
- Roma E, Arnau A, Berdala R, *et al.* Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 vs 32 weeks' gestation: a randomized trial (ROUTE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:391.
- Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JL, *et al.* Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(9):657.
- Rosario FJ, Kanai Y, Powell TL, *et al.* Mammalian target of rapamycin signaling modulates amino acid uptake by regulating transporter cell surface abundance in primary human trophoblast cells. *J Physiol* 2013;591:609.
- Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, *et al.* The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA* 1996;276(2):1480.
- Roza SJ, Steegers EA, Verburg BO, *et al.* What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. *Am J Epidemiol* 2008;168(10):1145.
- Rudzinski E, Gilroy M, Newbill C, *et al.* Positive C4d immunostaining of placental villous syncytiotrophoblasts supports host-versus-graft rejection in villitis of unknown etiology. *Pediatr Dev Pathol* 2013;16(1):7.
- Salafia CM, Miniur VK, Pezzullo JC, *et al.* Intrauterine growth restriction in infants of less than 32 weeks' gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(4):1049.
- Saliem S, Patenaude V, Abenhaim HA, *et al.* Pregnancy outcomes among renal transplant recipients and patients with end-stage renal disease on dialysis. *J Perinat Med* 2016;44:321.
- Sanchez-Ramos L, Bernstein S, Kaunitz AM, *et al.* Expectant management versus labor induction for suspected fetal macrosomia: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2002;100(5 pt 1):997.
- Sanchez-Vaznaugh EV, Braveman PA, Egerter S, *et al.* Latina birth outcomes in California: not so paradoxical. *Matern Child Health J* 2016;20:1849.
- Schemmer G, Wapner RJ, Johnson A, *et al.* First-trimester growth patterns of aneuploid fetuses. *Prenat Diagn* 1997;17(2):155.
- Scifres CM, Chen B, Nelson DM, *et al.* Fatty acid binding protein 4 regulates intracellular lipid accumulation in human trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1083.
- Scifres CM, Feghali M, Dumont T, *et al.* Large for gestational age ultrasound diagnosis and risk for cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2015;126:978.
- Sheffield JS, Sánchez PJ, Morris G, *et al.* Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(3):569.
- Simpson J, Smith AD, Fraser A, *et al.* Programming of adiposity in childhood and adolescence: associations with birth weight and cord blood adipokines. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(2):499.
- Sobhy S, Babiker Z, Zamora J, *et al.* Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2017;124(5):727.
- Sovio U, White IR, Dacey A, *et al.* Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet* 2015;386:2089.
- Spong CY. Add stillbirth to the list of outcomes to worry about in a pregnant woman with a history of preterm birth or fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2012;119(3):495.
- Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, *et al.* Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 2011;118(2 Pt 1):323.
- Stein Z, Susser M, Saenger G, *et al.* *Famine and Human Development: The Dutch Hunger Winter of 1944–1945*. New York: Oxford University Press; 1975.
- Stott D, IP, Paraschiv D, *et al.* Longitudinal maternal haemodynamics in fetal growth restriction in pregnancies at high risk for placental insufficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49(6):761.
- Tajik P, van Wyk L, Boers KE, *et al.* Which intrauterine growth restricted fetuses at term benefit from early labour induction? A secondary analysis of the DIGITAT randomised trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;172:20.
- Thame MM, Singh-Minott I, Osmond C, *et al.* Pregnancy in sickle cell-haemoglobin C (SC) disease. A retrospective study of birth size and maternal weight gain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;203:16.
- Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, *et al.* Infant well-being at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364(9433):513.
- Tita AT. What we have learned about scheduling elective repeat cesarean delivery at term. *Semin Perinatol* 2016;40:287.
- Toda K, Reef S, Tsuruoka M, *et al.* Congenital rubella syndrome (CRS) in Vietnam 2011–2012–CRS epidemic after rubella epidemic in 2010–2011. *Vaccine* 2015;33:3673.
- Toutain J, Labeau-Gaüzere C, Barnette T, *et al.* Confined placental mosaicism and pregnancy outcome: a distinction needs to be made between types 2 and 3. *Prenat Diagn* 2010;30:1155.
- Turan OM, Turan S, Gungor S, *et al.* Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(2):160.
- Tuuli MG, Cahill A, Stamilio D, *et al.* Comparative efficiency of measures of early fetal growth restriction for predicting adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2011;117(6):1331.
- Tyson JE, Kennedy K, Broyles S, *et al.* The small for gestational age infant: accelerated or delayed pulmonary maturation? Increased or decreased survival? *Pediatrics* 1995;95(4):534.
- Unterscheider J, Daly S, Geary MP, *et al.* Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO study. *Am J Obstet Gynecol* 2013a;208(4):290.e1.
- Unterscheider J, Daly S, Geary MP, *et al.* Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? *Am J Obstet Gynecol* 2013b;209:539. e1.
- Unterscheider J, O'Donoghue K, Malone FD, *et al.* Guidelines of fetal growth restriction: a comparison of recent national publications. *Am J Perinatol* 2015;32:307.
- Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks' gestation. *J Pediatr* 1969;74(6):901.
- van Wyk L, Boers KE, van der Post JA, *et al.* Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(5):406.e1.
- Villar J, Papageorgiou AT, Pang R, *et al.* The likeness of fetal growth and newborn size across non-isolated populations in the INTERGROW-21st Project: the Fetal Growth Longitudinal Study and Newborn Cross-Sectional Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:781.
- Visser GH, Bilardo CM, Derks JB, *et al.* The TRUFFLE study: fetal monitoring indications for delivery in 310 IUGR infants with 2 year's outcome delivered before 32 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016 November 11 [Epub ahead of print].
- Waldhoer T, Klebermass-Schrehof K. The impact of altitude on birth weight depends on further mother and infant-related factors: a population-based study in an altitude range up to 1600 m in Austria between 1984 and 2013. *J Perinatol* 2015;35:689.
- Walker DM, Marlow N, Upstone L, *et al.* The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(1):34.e1.
- Wang D, Hong Y, Zhu L, *et al.* Risk factors and outcomes of macrosomia in China: a multicentric survey based on birth data. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:623.
- Wiebe HW, Boulé NG, Chari R, *et al.* The effect of supervised prenatal exercise on fetal growth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125:1185.
- Wigby K, D'Epagnier C, Howell S, *et al.* Expanding the phenotype of Triple X syndrome: a comparison of prenatal versus postnatal diagnosis. *Am J Med Genet A* 2016;170:2870.
- Williams JW. *Williams Obstetrics*. New York: D. Appleton and Co; 1903.
- Williams RL. Intrauterine growth curves. Intra and international comparisons with different ethnic groups in California. *Prev Med* 1975;4:163.
- Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, *et al.* Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 1982;59:624.
- Yamamoto R, Ishii K, Shimada M, *et al.* Significance of maternal screening for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in cases of fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39(3):653.
- Yang X, Li M, Haghiac M, Catalano PM, *et al.* Causal relationship between obesity-related traits and TLR4-driven responses at the maternal-fetal interface. *Diabetologia* 2016;59:2459.
- Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF, *et al.* Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med* 2016;3:e000131.
- Zhang J, Meriaudi M, Platt LD, *et al.* Defining normal and abnormal fetal growth: promises and challenges. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(6):522.
- Zhang J, Mikolajczyk R, Grewal J, *et al.* Prenatal application of the individualized fetal growth reference. *Am J Epidemiol* 2011;173(5):539.
- Zhu JL, Obel C, Hammer Bech B, *et al.* Infertility, infertility treatment, and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2007;110(6):1326.
- Zhu MY, Milligan N, Keating S, *et al.* The hemodynamics of late-onset intrauterine growth restriction by MRI. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:367.e1.

CAPÍTULO 45

Embarazo múltiple

MECANISMOS DE GESTACIONES MÚLTIPLES	864
DIAGNÓSTICO DE LA GESTACIÓN MÚLTIPLE	869
ADAPTACIONES FISIOLÓGICAS MATERNAS	870
COMPLICACIONES DEL EMBARAZO	871
COMPLICACIONES FETALES ÚNICAS	873
CRECIMIENTO DISCORDANTE DE DOS FETOS	881
MUERTE FETAL	882
CUIDADO PRENATAL	884
PARTO PREMATURO	885
TRABAJO DE PARTO Y PARTO	887
REDUCCIÓN SELECTIVA O TERMINACIÓN	891

En los gemelos de un solo óvulo, siempre hay un área determinada de la placenta en la que hay anastomosis entre los sistemas vasculares, la cual nunca está presente en la placenta fusionada de los gemelos de doble óvulo. Por tanto, si en un periodo temprano el corazón de un embrión es considerablemente más fuerte que el del otro, un área que aumenta de manera gradual de la porción comunicante de la placenta está monopolizada por el primero, de modo que su corazón aumenta rápidamente de tamaño, mientras que el de este último recibe menos sangre y finalmente se atrofia.

—J. Whitridge Williams (1903)

En la época de Williams, se desconocía mucho sobre el desarrollo embriológico y morfológico de los embarazos múltiples. Estos em-

barazos pueden ser el resultado de dos o más eventos de fertilización, de una fertilización única seguida de una división del cigoto o de una combinación de ambas. Las gestaciones múltiples fueron problemáticas durante esos tiempos y siguen siéndolo hoy tanto para la madre como para sus fetos. Por ejemplo, en Estados Unidos, aproximadamente una cuarta parte de los neonatos de muy bajo peso al nacer —aquellos nacidos con un peso <1 500 g, son de gestaciones múltiples (Martin, 2017).

Alimentado en gran medida por la terapia de infertilidad, tanto la tasa como la cantidad de gemelos y los partos múltiples de orden superior aumentaron dramáticamente durante las décadas de 1980 y 1990 en Estados Unidos. Los datos nacionales de Martin y colaboradores (2017) presentados aquí, son informativos. La tasa de hermanamiento aumentó un 76%, de 18.9 por 1 000 nacidos vivos en 1980 a 33.2 en 2009. Durante el mismo periodo, el número de nacimientos múltiples de orden superior alcanzó su punto máximo en 1998 a una tasa de 1.9 por 1 000 nacimientos totales. Sin embargo, desde entonces, la evolución de la gestión de la infertilidad ha reducido las tasas de nacimientos multifetales de orden superior —en especial entre las mujeres blancas no hispanas. Por ejemplo, la tasa de trillizos o más disminuyó en más de 50% del 1998 al 2015 en este grupo demográfico. Y, en el 2015, la tasa de natalidad multifetal total fue de 34.5 por 1 000, con gemelos que representan casi 97% de estos nacimientos.

Estas tasas de embarazos múltiples tienen un efecto directo sobre las tasas de nacimientos prematuros y sus comorbilidades. Además, los riesgos de malformación congénita y sus consecuencias son mayores con las gestaciones múltiples. Es importante destacar que este mayor riesgo se aplica a *cada* feto y no es simplemente el resultado de más fetos. En resumen, en 2013 en Estados Unidos, los nacimientos múltiples representaron 3% de todos los nacidos vivos, pero 15% de todas las muertes infantiles. Además, el riesgo de muerte infantil aumentó proporcionalmente con el número de fetos en el embarazo (Matthews, 2015). En particular, la tasa de mortalidad infantil de los gemelos fue más de cuatro veces la tasa de nacimientos únicos. En el mismo año, la tasa de mortalidad infantil de los trillizos fue casi 12 veces mayor que la de los nacimientos únicos, y para los cuatrillizos, ¡fue asombrosamente 26 veces más que la de los nacimientos únicos! En el Hospital Parkland, se muestra una comparación de resultados de nacimientos únicos y gemelares

CUADRO 45-1 Resultados seleccionados en embarazos únicos y gemelares nacidos en el Parkland Hospital desde 1988 hasta 2016

Resultado	Únicos (Núm.)	Gemelos (Núm.)
Embarazos	202 306	2 412
Nacimientos ^a	202 306	4 824
Nacimientos muertos	1 011 (5.0)	114 (23.6)
Muertes neonatales	590 (2.9)	92 (19.5)
Muertes perinatales	1 601 (7.9)	206 (42.7)
Muy bajo peso al nacer (<1 500 g)	1 927 (9.6)	507 (107.6)

^a Los datos de nacimiento se representan como número (por 1 000).
^b Denominador de muertes neonatales y bebés nacidos vivos con muy bajo peso.
Datos del Dr. Don McIntire.

en el **cuadro 45-1**. Estos riesgos se magnifican aún más con los nacimientos de orden superior.

La madre también puede experimentar mayores tasas de morbilidad y mortalidad obstétrica. Estas tasas también aumentan con el número de fetos (Mhyre, 2012; Young, 2012). En un estudio de más de 44 000 embarazos múltiples, los riesgos de preeclampsia, hemorragia posparto y muerte materna fueron dos veces mayores que estas tasas en gestaciones únicas (Walker, 2004). El riesgo de histerectomía periparto también es mayor. Francois y asociados (2005) informaron que esto era triple para los gemelos y 24 veces para los trillizos o cuádruples. Por último, en comparación con las mujeres con un embarazo único, estas madres tienen un mayor riesgo de depresión, así como de divorcio familiar (Choi, 2009; Jenna, 2011).

MECANISMOS DE GESTACIONES MÚLTIPLES

Los fetos gemelos generalmente resultan de la fertilización de dos óvulos separados, que producen *gemelos dicigóticos* o *fraternos*. Con menos frecuencia, los gemelos surgen de un solo óvulo fertilizado que luego se divide para crear *gemelos monocigóticos* o *idénticos*. Cualquiera o ambos procesos pueden estar involucrados en la formación de números más altos. Los cuatrillizos, por ejemplo, pueden surgir desde tan solo uno hasta cuatro óvulos. Estos modelos tradicionales de hermanamiento discutidos en las siguientes secciones han sido enseñados por más de 50 años y siguen siendo las teorías más aceptadas. Recientemente, Herranz (2015) ofreció una hipótesis alternativa provocativa la cual postula que el hermanamiento monocigótico se produce al dividirse en la etapa de dos células poscigótica. En particular, los datos no son sólidos para respaldar el modelo tradicional o el nuevo propuesto (Denker, 2015).

■ Hermanamiento dicigótico versus monocigótico

Los gemelos dicigóticos no son, en un sentido estricto, gemelos verdaderos porque son el resultado de la maduración y fertilización de dos óvulos durante un solo ciclo ovulatorio. Además, desde una perspectiva genética, los gemelos dicigóticos son como cualquier otro par de hermanos.

Por otro lado, los gemelos monocigóticos o idénticos, aunque tienen prácticamente la misma herencia genética, no suelen ser idénticas. Es decir, la división de un cigoto fertilizado en dos no

resulta necesariamente en una distribución equitativa del material protoplasmático. Los gemelos monocigóticos pueden en realidad ser discordantes con respecto a las mutaciones genéticas debido a una mutación poscigótica, o pueden tener la misma enfermedad genética, pero con una marcada variabilidad en la expresión. En los fetos femeninos, la ionización sesgada puede producir la expresión diferencial de los rasgos o enfermedades ligados a X. Además, el proceso de hermanamiento monocigótico es, en cierto sentido, un evento teratogénico y los gemelos monocigóticos tienen una mayor incidencia de malformaciones a menudo discordantes (Glianaia, 2008). Por ejemplo, en un estudio de 926 gemelos monocigóticos, la prevalencia de defectos cardíacos congénitos fue 12 veces mayor que la tasa de la población general, pero 68% de los bebés afectados tenía un hermano normal (Pettit, 2013). Desde cualquiera de estos mecanismos los gemelos dicigóticos del mismo sexo pueden parecer casi idénticos al nacer, más que los gemelos monocigóticos.

■ Génesis de los gemelos monocigóticos

Los mecanismos de desarrollo que subyacen al hermanamiento monocigótico son poco conocidos. La incidencia de gemelos monocigóticos se incrementa de dos a cinco veces en los embarazos concebidos utilizando tecnología de reproducción asistida (ART, *assisted reproductive technology*). La predisposición a la división puede provenir del manejo de la muestra, los medios de crecimiento o la microinyección del DNA del espermatozoides o puede surgir de anomalías intrínsecas asociadas con la infertilidad (McNamara, 2016).

El resultado del proceso de hermanamiento monocigótico depende de cuándo ocurre la división. Si los cigotos se dividen dentro de las primeras 72 horas después de la fertilización se desarrollan dos embriones, dos amnios y dos coriones y evoluciona un embarazo gemelar dicoriónico diamniónico (**figura 45-1**). Se pueden desarrollar dos placentas distintas o una placenta fusionada. Si se produce una división entre el cuarto y el octavo día se origina un embarazo gemelar monocoriónico y diamniónico. Aproximadamente 8 días después de la fertilización, el corion y el amnios ya se han diferenciado, y la división da como resultado dos embriones dentro de un saco amniótico común, es decir, un embarazo gemelar monoamniónico y monocoriónico. Los gemelos siameses resultan si el hermanamiento se inicia más tarde.

Durante mucho tiempo se ha aceptado que la monocorionicidad indica indiscutiblemente monocigosis. Sin embargo, en raras ocasiones, los gemelos monocoriónicos pueden, de hecho, ser dicigóticos (Hackmon, 2009). Los mecanismos para esto son especulativos, pero en una revisión de 14 casos, casi todos habían sido concebidos después de los procedimientos ART (Ekelund, 2008). McNamara y colegas (2016) ofrecen una excelente revisión de los mecanismos y la evidencia para los hermanamientos típicos y atípicos.

■ Superfetación y superfecundación

En la *superfetación*, un intervalo tan largo o más que un ciclo menstrual interviene entre las fertilizaciones. La superfetación requiere ovulación y fertilización durante el transcurso de un embarazo establecido, lo cual es teóricamente posible hasta que la cavidad uterina se borra por fusión de la decidua capsular a la parietal. Aunque se sabe que ocurre en las yeguas, no se conoce que la superfetación ocurra espontáneamente en los humanos. Lantieri y colaboradores (2010) informaron un caso después de una hiperestimulación ovárica e inseminación intrauterina en presencia de un embarazo tubárico no diagnosticado. La mayoría de las autoridades creen que los supuestos casos de superfetación humana resul-

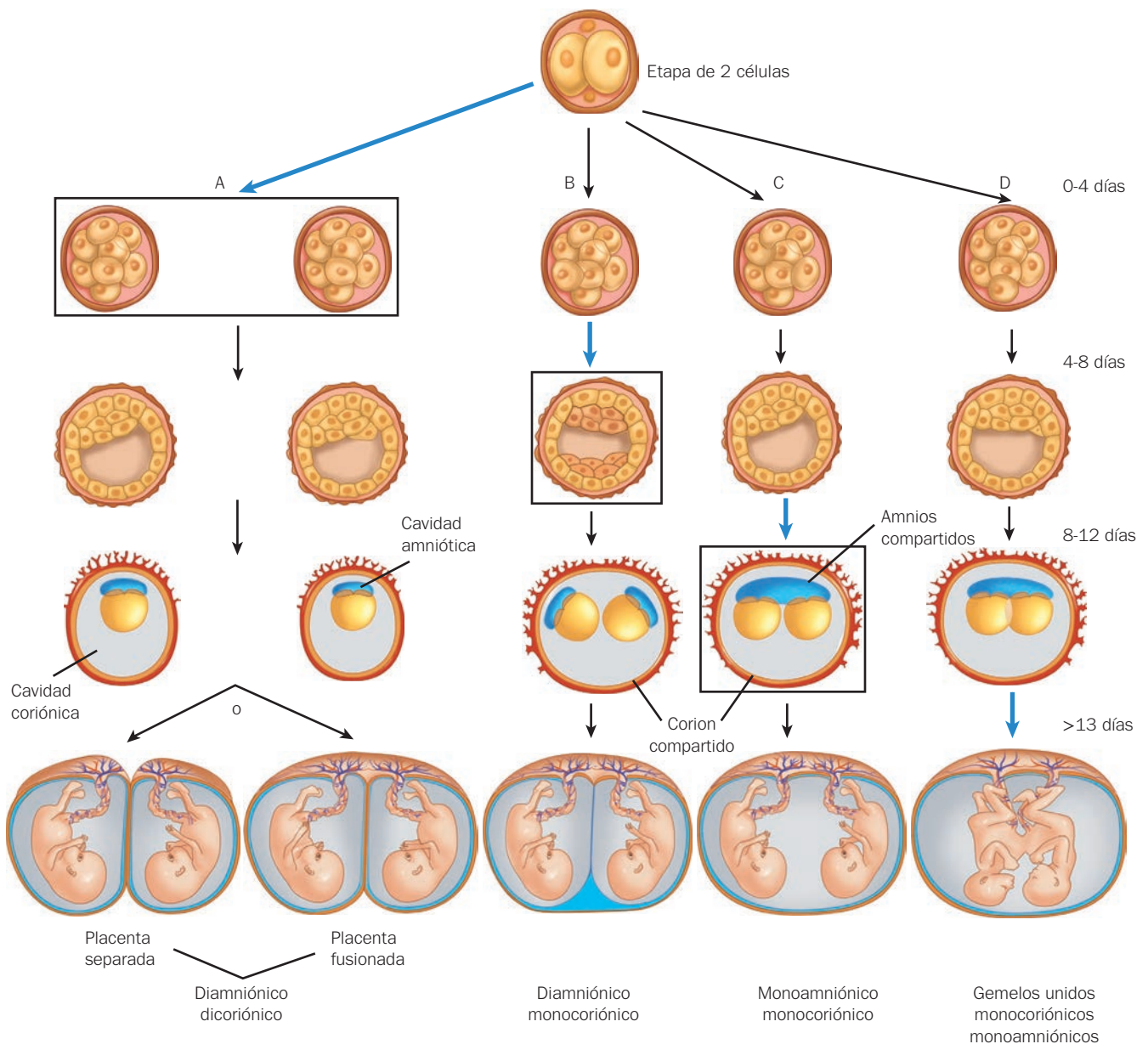


FIGURA 45-1 Mecanismo de hermanamiento monocigótico. El cuadro negro y las flechas azules en las columnas A, B y C indican el momento de la división. **A.** De 0 a 4 días después de la fertilización, un producto temprano puede dividirse en dos. La división en esta etapa temprana crea dos coriones y dos amnios (dicoriónico, diamniónico). Las placentas pueden estar separadas o fusionadas. **B.** La división entre 4 y 8 días conduce a la formación de un blastocisto con dos embrioblastos separados (masas celulares internas). Cada embrioblasto formará su propio amnios dentro de un corion compartido (monocoriónico, diamniónico). **C.** Entre 8 y 12 días, el amnios y la cavidad amniótica se forman sobre el disco germinal. La división embrionaria conduce a dos embriones con un amnios y un corion compartido (monoamniónico, monocoriónico). **D.** Diferentes teorías explican el desarrollo de gemelos unidos. Uno describe una división incompleta de un embrión en dos. El otro describe la fusión de una porción de un embrión de un par monocigótico a otro.

tan de un crecimiento y desarrollo notablemente desigual de fetos gemelos con la misma edad gestacional.

La *superfecundación* se refiere a la fertilización de dos óvulos dentro del mismo ciclo menstrual pero no en el mismo coito, ni necesariamente por espermatozoides del mismo hombre. En la [figura 45-2](#) se muestra un ejemplo de superfecundación o heteropatridad, documentado por Harris (1982). La madre recibió un recién nacido negro cuyo tipo de sangre era A y un recién nacido blanco cuyo tipo de sangre era O. El tipo de sangre de la madre y su esposo era O. Se han notificado casos más recientes en el contexto de juicios

de paternidad (Girela, 1997). Dado que también puede ocurrir una superfecundación con la ART, se debe recomendar a las pacientes que consideren evitar las relaciones sexuales después de la transferencia de embriones (McNamara, 2016; Peigné, 2011).

■ Factores que afectan el hermanamiento

El hermanamiento dicigótico es mucho más común que la división monocigótica de un solo ovocito, y su incidencia está influenciada por la raza, la herencia, la edad materna, la paridad y, en especial,



FIGURA 45-2 Un ejemplo de gemelos dicigóticos como consecuencia de la superfecundación.

el tratamiento de fertilidad. Por el contrario, la frecuencia de nacimientos de gemelos monocigóticos es relativamente constante en todo el mundo: aproximadamente 1 por 250 nacimientos, y esta incidencia por lo general es independiente de los factores demográficos. Una excepción es que las tasas de división cigótica aumentan después de la ART (Aston, 2008).

Demografía

Entre las diferentes razas y grupos étnicos, la frecuencia de nacimientos múltiples varía significativamente. En un análisis de más de 8 millones de nacimientos en Estados Unidos entre 2004 y 2008, la tasa de hermanamiento fue de 3.5% en mujeres negras y de 3% en blancas (Abel, 2012). Las mujeres hispanas, asiáticas y nativas americanas tuvieron tasas comparativamente más bajas que las mujeres blancas. En una comunidad rural en Nigeria ¡el hermanamiento ocurrió una vez en cada 20 nacimientos! (Knox, 1960). Estas marcadas diferencias en la frecuencia de hermanamiento pueden ser la consecuencia de variaciones raciales en los niveles de hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) (Nylander, 1973).

La *edad materna* es otro factor de riesgo importante para los embarazos múltiples (figura 45-3). La frecuencia de gemelos dicigóticos aumenta casi cuatro veces entre las edades de 15 y 37 años (Painter, 2010). Como tal, existe una paradoja de la disminución de la fertilidad, pero el aumento de las tasas de hermanamiento con el avance de la edad materna (Beemsterboer, 2006). Otra explicación del aumento dramático en el hermanamiento con el avance de la edad materna puede ser un mayor uso de la ART en las pacientes mayores (Ananth, 2012). La edad paterna también se ha relacionado con la frecuencia de hermanamiento, pero se considera que su efecto es pequeño (Abel, 2012). Aunque el embarazo de gemelos está asociado con mayores riesgos para la mayoría de los resultados perinatales adversos, McLennan y colaboradores (2017) no encontraron que la edad materna avanzada sea un factor de riesgo adicional para la muerte fetal e infantil. A partir de este estudio poblacional de Estados Unidos, llegaron a la conclusión de que a las mujeres en sus 30 años se les puede aconsejar que su edad no es un factor de riesgo adicional importante para los resultados obstétricos adversos en el contexto del embarazo de gemelos.

El *aumento de la paridad* aumenta de manera independiente la incidencia de hermanamiento en todas las poblaciones estudiadas. Durante un periodo de 30 años, Antsaklis y colaboradores

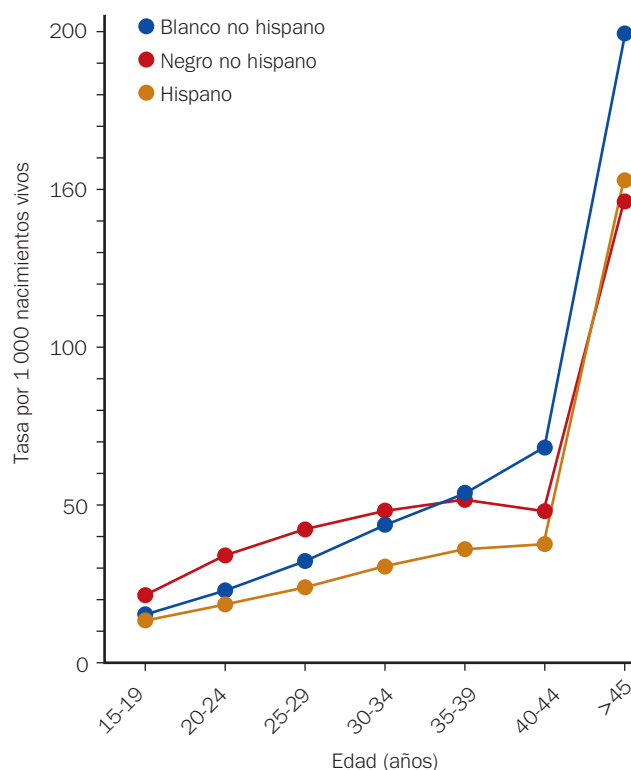


FIGURA 45-3 Tasas de nacimientos multifetales en Estados Unidos según edad materna y raza, 2015. (Datos de Martin, 2017.)

(2013) observaron una correlación positiva cada vez mayor entre la multiparidad y el hermanamiento. Sin embargo, advirtieron que un mayor uso de ART podría ser parcialmente contributivo. En un estudio de dos años en Nigeria, donde dicha tecnología no está disponible comúnmente, Olusanya (2012) calculó los efectos de la multiparidad en comparación con la primiparidad. Ellos encontraron un aumento de ocho veces en las tasas de gestación múltiple cuando la paridad era ≤ 4 , y un aumento de 20 veces cuando la paridad era ≥ 5 .

Herencia

Como determinante del hermanamiento, la historia familiar de la madre reemplaza a la del padre. Un estudio de 4 000 registros genealógicos mostró que las mujeres que eran ellas mismas un gemelo dicigótico dieron a luz gemelos a una tasa de 1 serie por 58 nacimientos (White, 1964). Las mujeres que no eran gemelas, pero cuyos maridos eran gemelos dicigóticos, dieron a luz mellizas a una tasa de 1 parto por 116 embarazos. Painter y asociados (2010) realizaron análisis de vinculación del genoma en más de 500 familias de madres de gemelos dicigóticos e identificaron cuatro picos de vinculación potenciales. El pico más alto estaba en el brazo largo del cromosoma 6, y otros picos sugestivos estaban en los cromosomas 7, 9 y 16. Dicho esto, la contribución de estas variantes a la incidencia general del hermanamiento es probablemente pequeña (Hoekstra, 2008).

Nutrición

En los animales, el número de tamaño de la camada crece en proporción a la suficiencia nutricional. La evidencia de varias fuentes indica que esto también ocurre en los humanos. Nylander (1971) mostró un gradiente creciente en la tasa de hermanamiento relacionada con un mayor estado nutricional según lo reflejado por el

tamaño materno. Las mujeres más altas y pesadas tenían una tasa de hermanamiento de 25 a 30% mayor que aquellas cortas y nutricionalmente desfavorecidas. Del mismo modo, Reddy y asociados (2005) encontraron una asociación de peso materno y hermanamiento dicigótico en Estados Unidos, en ausencia de medicamentos para la fertilidad. De hecho, la influencia del peso materno como factor para el hermanamiento seguirá aumentando en importancia a medida que el porcentaje de mujeres obesas en Estados Unidos continúe creciendo.

La evidencia adquirida durante y después de la Segunda Guerra Mundial sugirió que el hermanamiento se correlacionaba más con la nutrición que con el tamaño corporal. La desnutrición generalizada en Europa durante esos años se asoció con una marcada caída en la tasa de hermanamiento dicigótico (Bulmer, 1959). Varios investigadores han informado una mayor prevalencia de hermanamiento entre las mujeres que han tomado ácido fólico suplementario (Ericson, 2001; Haggarty, 2006). A la inversa, en una revisión sistemática, Muggli y Halliday (2007) no pudieron demostrar una asociación significativa. El análisis de la tasa de hermanamiento en Texas después de la fortificación con ácido fólico de los productos de cereales de granos tampoco demostró un aumento independiente en las tasas de hermanamiento (Waller, 2003).

Gonadotropina hipofisaria

El factor común que vincula la raza, la edad, el peso y la fertilidad con la gestación múltiple puede ser los niveles de FSH (Benirschke, 1973). Esta teoría se apoya en el hecho de que se ha informado de una mayor fecundidad y una mayor tasa de hermanamiento dicigótico en mujeres que conciben dentro de 1 mes después de suspender los anticonceptivos orales, pero no durante los meses posteriores (Rothman, 1977). Esto puede deberse a la liberación repentina de gonadotropina hipofisaria en cantidades mayores de lo habitual durante el primer ciclo espontáneo después de suspender la anticoncepción hormonal. De hecho, la paradoja de disminuir la fertilidad, pero aumentar el hermanamiento con el avance de la edad materna puede explicarse por una exagerada liberación de FSH en la hipófisis, en respuesta a la disminución de la retroalimentación negativa de la inminente insuficiencia ovárica (Beemsterboer, 2006).

Terapia de infertilidad

La inducción de la ovulación con FSH más gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) o citrato de clomifeno aumenta notablemente la probabilidad de ovulaciones simultáneas múltiples. En su revisión de esta práctica, McClamrock y colegas (2012) informaron tasas de embarazos múltiples de gemelos y de orden superior tan altas como 28.6 y 9.3%, respectivamente. Tasas tan altas siguen siendo una gran preocupación. Dos ensayos multicéntricos en curso —Evaluación de Gestaciones Múltiples a partir de la Estimulación Ovárica (AMIGOS, Assessment of Multiple Gestations from Ovarian Stimulation) y el Embarazo en el Síndrome de Ovario Poliquístico II (PPCOSII, Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II), están diseñados para brindar orientación sobre cómo alcanzar las tasas de embarazo máximas y minimizar las tasas de gestación múltiple (Diamond, 2015; Legro, 2014).

En general, con la fertilización *in vitro* (IVF, *in vitro fertilization*), cuanto mayor es el número de embriones que se transfieren, mayor es el riesgo de mellizos y otras gestaciones múltiples. En 2014, ART contribuyó con 1.6% de todos los recién nacidos en Estados Unidos y con 18.3% de todos los recién nacidos en gestaciones múltiples (Sunderam, 2017). La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (2017) recientemente revisó sus pautas relacionadas con la edad con respecto al número de embriones o blastocistos en fase de escisión para transferir durante la IVF. Este

esfuerzo tiene como objetivo reducir la incidencia de embarazos múltiples de orden superior. Según estas nuevas recomendaciones, se alienta a las mujeres menores de 35 años a recibir una transferencia de un solo embrión, independientemente de la etapa del embrión. Estas prácticas han reducido efectivamente las tasas multifetales, y la tasa de embarazos triples o múltiples de orden superior ha disminuido cada año desde 2009 (Kulkarni, 2013; Martin, 2017).

Tasas por sexos en embarazos múltiples

En los seres humanos, a medida que aumenta el número de fetos por embarazo, el porcentaje de concebidos masculinos disminuye. Strandskov y colaboradores (1946) encontraron que el porcentaje de hombres en 31 millones de nacimientos únicos en Estados Unidos fue de 51.6%. Para los gemelos, fue 50.9%; para los trillizos, 49.5%; y para los cuatrillizos, 46.5%. Los datos de nacimientos suecos que abarcan 135 años revelan que el número de varones por cada 100 recién nacidos mujeres era de 106 entre los hijos únicos, 103 entre los gemelos y 99 entre los trillizos (Fellman, 2010). Las mujeres predominan aún más en los gemelos de los eventos de hermanamiento tardío. Por ejemplo, 68% de los gemelos unidos toracópagos son mujeres (Mutchinick, 2011). Se han ofrecido dos explicaciones. Primero, comenzando en el útero y extendiéndose a lo largo del ciclo vital, las tasas de mortalidad son más bajas en las mujeres. En segundo lugar, los cigotos femeninos tienen una mayor tendencia a dividirse.

Determinación de la cigosidad

Las gemelas del sexo opuesto son casi siempre dicigóticas. En raras ocasiones, debido a mutaciones somáticas o aberraciones cromosómicas, el cariotipo o fenotipo de una gestación gemela monocigótica puede ser diferente (Turpin, 1961). La mayoría de los casos reportados describen la pérdida poscigótica del cromosoma Y en un gemelo 46,XY, que resulta en un gemelo fenotípicamente femenino con síndrome de Turner (45,X). Zech y colaboradores (2008) encontraron un caso raro de un cigoto 47,XXY que sufrió una pérdida poscigótica del cromosoma X en algunas células y una pérdida del cromosoma Y en otras células. El fenotipo de los gemelos resultantes era un hombre y una mujer. Los análisis de cariotipo revelaron que ambos eran mosaicos genéticos 46,XX/46,XY.

Determinación de la corionicidad

El riesgo de complicaciones específicas de los gemelos varía en relación con la cigosidad y la corionicidad —el número de coriones. En el **cuadro 45-2**, este último es el determinante más importante. Específicamente, las tasas de mortalidad perinatal y de lesiones neurológicas son mayores en los gemelos diamnióticos monocoriónicos en comparación con los pares diamnióticos dicoriónicos (Hack, 2008; Lee, 2008). En un análisis retrospectivo de más de 2 000 gemelos, el riesgo de muerte fetal en uno o ambos gemelos monocoriónicos fue el doble que en las gestaciones múltiples dicoriónicas (McPherson, 2012). Además, el riesgo prospectivo de muerte fetal antes del parto es mayor para las gemelas monocoriónicas que para las dicoriónicas en todas las edades gestacionales prematuras. El mayor riesgo es antes de las 28 semanas de gestación (Clinianaia, 2011). En contraste, las diferencias de corionicidad no afectan significativamente los resultados maternos (Carter, 2015).

Determinación ecográfica

Esto se ha convertido en una herramienta integral para ayudar en el manejo del embarazo múltiple. De hecho, el diagnóstico y la evaluación de una gestación múltiple se consideran ahora una indicación reconocida para la ecografía en el primer trimestre (Reddy, 2014). Además, la Red de Terapia Fetal de América del Norte

CUADRO 45-2 Resumen de la incidencia de la cigosidad del embarazo gemelar y las correspondientes complicaciones específicas de los gemelos

Tipo de hermanamiento	Gemelos	Tasas de complicaciones específicas de gemelos en porcentaje			
		Restricción de crecimiento fetal	Nacimiento pretérmino ^a	Anastomosis placentaria vascular	Mortalidad perinatal
Dicigótico	80	25	40	0	10-12
Monocigótico	20	40	50		15-18
Diamniónico/dicoriónico	6-7	30	40	0	18-20
Diamniónico/monocoriónico	13-14	50	60	100	30-40
Monoamniónico/monocoriónico	<1	40	60-70	80-90	58-60
Siameses	0.002 a 0.008	—	70-80	100	70-90

^a Un nacimiento antes de las 37 semanas.
Datos de Manning, 1995.

(NAFTNet, North American Fetal Therapy Network) —un consorcio de 30 instituciones médicas en Estados Unidos y Canadá— ha proporcionado recomendaciones para la determinación de la corionicidad mediante ecografía (Emery, 2015).

Las características ecográficas utilizadas para evaluar la corionicidad varían según la edad gestacional. La precisión es mayor en el primer trimestre y disminuye a medida que avanza la edad gestacional. Es decir, la corionicidad se puede determinar ecográficamente con una precisión de 98% en el primer trimestre, pero puede ser incorrecta en hasta 10% de los exámenes del segundo trimestre (Emery, 2015; Lee, 2006). Además, para las evaluaciones ecográficas entre las 15 y las 20 semanas de gestación, las probabilidades de clasificación errónea de la corionicidad aumentan en aproximadamente un 10% por cada semana de avance de la edad gestacional en los embarazos en comparación con las completadas antes de las 14 semanas (Blumenfeld, 2014). En general, la corionicidad se puede determinar correctamente con la ecografía antes de las 24 semanas en alrededor de 95% de los casos (Lee, 2006).

A principios del primer trimestre, el número de coriones equivale al número de sacos gestacionales. Una banda gruesa de corion que separa dos sacos gestacionales señala un embarazo dicoriónico, mientras que los gemelos monocoriónicos tienen un solo saco gestacional. Si la gestación es diamniónica monocoriónica, puede ser difícil visualizar el amnios intermedio delgado antes de las 8 semanas de gestación (Emery, 2015). Si la membrana intermedia es difícil de visualizar, el número de sacos vitelinos *usualmente* se correlaciona con el número de amnios. Sin embargo, la cantidad de sacos vitelinos como predictores de amnionicidad no siempre es exacta (Shen, 2006). Aunque rara vez se ve temprano, el enredo del cordón identifica una gestación monoamniónica. Cuando la corionicidad es incierta, se realizan exámenes ecográficos adicionales posteriores.

Después de 10 a 14 semanas de gestación, la evaluación ecográfica de la corionicidad se puede determinar utilizando cuatro características. Éstas son el número de masas placentarias, el grosor de la membrana que divide los sacos, la presencia de una membrana intermedia y el género fetal (Emery, 2015). Primero, dos placentas separadas sugieren dicorionicidad. Lo contrario no es necesariamente cierto, como en los casos con una sola masa placentaria fusionada. En segundo lugar, la identificación de una membrana divisoria gruesa —por lo general ≥ 2 mm— apoya un diagnóstico presuntivo de dicorionicidad. En un embarazo dicoriónico, esta membrana visualizada se compone de un total de cuatro capas —dos amnios y dos coriones. Además, el *signo del pico doble* también llamado *signo lambda o delta*— se observa al examinar el punto de origen de la membrana divisoria en la superficie placentaria. El pico

aparece como una proyección triangular de tejido placentario que se extiende a corta distancia entre las capas de la membrana divisoria (*figura 45-4*).

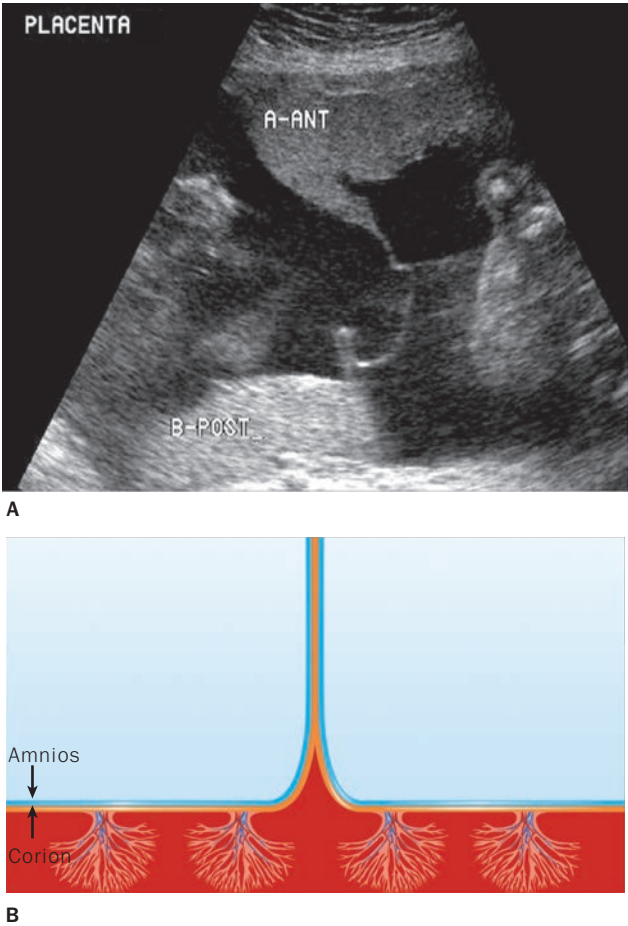
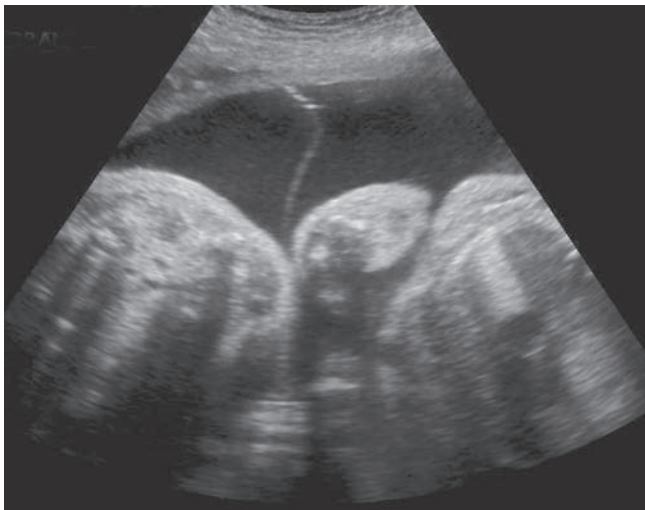
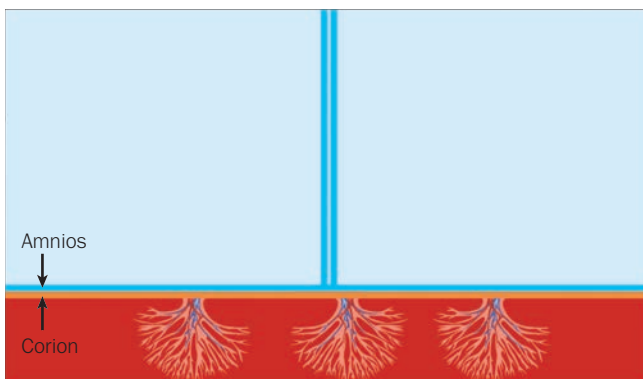


FIGURA 45-4 A. Imagen ecográfica del signo del “pico doble”, también denominado “signo lambda”, en una gestación de 24 semanas. En la parte superior de esta ecografía, se ve tejido de la placenta anterior que se extiende hacia abajo entre las capas de amnios. Este signo confirma el hermanamiento dicoriónico. **B.** El signo de “pico doble” se ve en la parte inferior de este diagrama esquemático. La porción triangular de la placenta se insinúa entre las capas de amniocorion.



A



B

FIGURA 45-5 **A.** Imagen ecográfica del signo "T" en una gestación diamniónica monocoriónica a las 30 semanas. **B.** Diagrama esquemático del signo "T". Los gemelos están separados sólo por una membrana creada por el amnios yuxtapuesto de cada gemelo. Se forma una "T" en el punto en que los amnios se encuentran con la placenta.

En contraste, los embarazos monocoriónicos tienen una membrana divisoria que es tan delgada —por lo regular <2 mm— que puede no verse hasta el segundo trimestre. La relación entre las membranas y la placenta sin una extensión aparente de la placenta entre las membranas en división se llama el *signo T* (figura 45-5). La evaluación de la membrana divisora puede establecer corionicidad en más de 99% de los embarazos en el primer trimestre (Miller, 2012). La falta de una membrana divisoria señala una gestación monoamniónica monocoriónica.

Por último, los gemelos con diferente sexo indican una gestación dicoriónica (y dicigótica) (Emery, 2015). Una rara excepción a este escenario sería una gestación monocoriónica heterocariotípica, descrita anteriormente (p. 867). Si ambos gemelos son del mismo género, se necesitan medidas adicionales.

Examen placentario

Un examen visual cuidadosamente realizado de la placenta y las membranas después del parto sirve para establecer la cigosidad y la corionicidad con rapidez en alrededor de dos tercios de los casos. Se recomienda el siguiente examen sistemático. A medida que nace el primer neonato, se coloca una pinza en una parte de su cordón. La sangre del cordón umbilical por lo regular no se

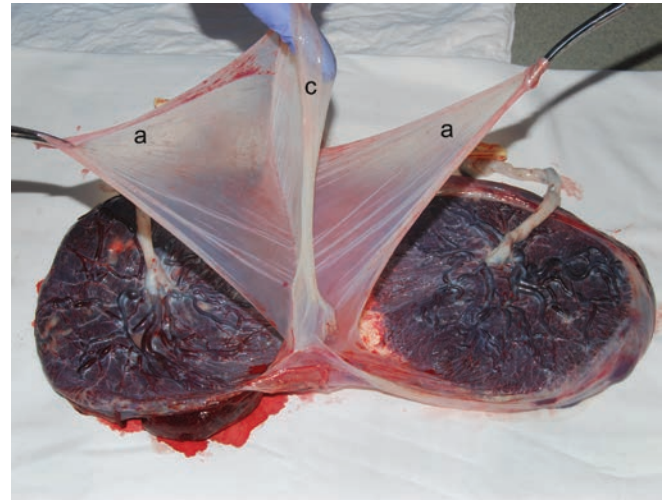


FIGURA 45-6 Placenta doble diamniónica dicoriónica. La partición de membrana que separa a los fetos gemelos está elevada y consiste en un corion (c) entre dos amnios (a).

recolecta hasta después del parto del otro gemelo. A medida que nace el segundo neonato, se colocan dos pinzas en ese cordón, y así sucesivamente, según sea necesario. De manera alternativa, en nacimientos de orden superior, las pinzas con etiquetas de color pueden ser más simples. Hasta la salida del último feto, cada segmento del cordón debe permanecer sujeto para prevenir la hipovolemia fetal y la anemia causada por la sangre que sale de la placenta a través de anastomosis y luego a través de un cordón sin pinzar. En este momento, la evidencia es insuficiente para recomendar a favor o en contra el retraso del pinzamiento del cordón umbilical en gestaciones múltiples (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a). En el Hospital Parkland, actualmente no realizamos retrasamiento de los pinzamientos de cordón en estos embarazos.

La placenta se alumbra con mucho cuidado para preservar el acoplamiento del amnios y el corion. Con un saco amniótico común o con amnios yuxtapuestos no separados por corion, los fetos son monocigóticos (véase figura 45-1). Si los amnios adyacentes están separados por corion, los fetos podrían ser dicigóticos o monocigóticos, pero la dicigosidad es más común (figura 45-6). Si los recién nacidos son del mismo sexo, puede ser útil el análisis de sangre de las muestras de sangre del cordón umbilical. Diferentes tipos de sangre confirman la dicigosidad, aunque demostrar el mismo tipo de sangre en cada feto no confirma la monocigosidad. Para el diagnóstico definitivo, se pueden utilizar técnicas más complicadas, como la toma de huellas dactilares de DNA. Sin embargo, estas pruebas generalmente no se realizan al nacer a menos que las indicaciones médicas dicten una necesidad.

DIAGNÓSTICO DE LA GESTACIÓN MÚLTIPLE

■ Evaluación clínica

Durante el examen físico, es esencial la medición precisa de la altura del fondo, descrita en el capítulo 9 (p. 164). En los embarazos múltiples, el tamaño uterino suele ser mayor durante el segundo trimestre del que se espera para un bebé. Rouse y asociados (1993) informaron alturas de fondo en 336 embarazos de gemelos bien fechados. Entre las 20 y las 30 semanas de gestación, las alturas de los fondos promediaron aproximadamente 5 cm más que lo esperado para los embarazos únicos de la misma edad fetal.

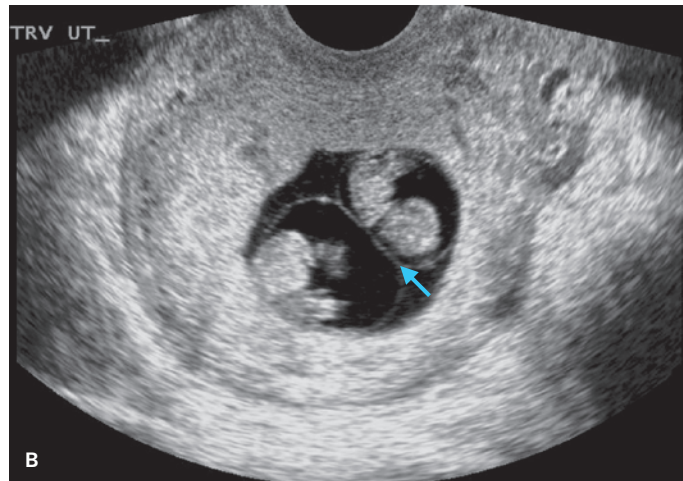
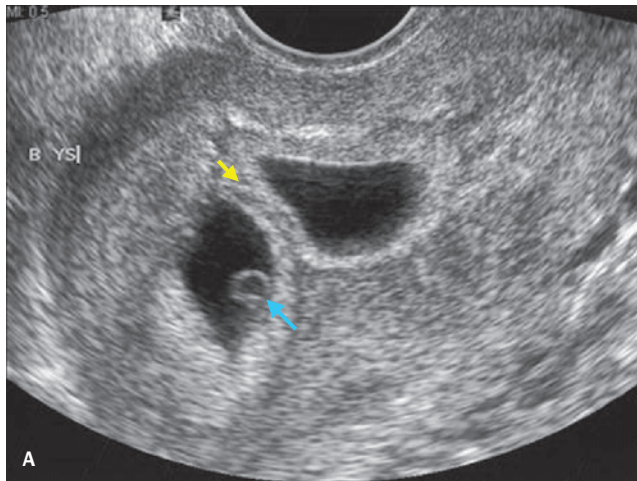


FIGURA 45-7 Ecografías de gemelos del primer trimestre. **A.** Embarazo gemelar diamniótico dicoriónico a las 6 semanas de gestación. Tenga en cuenta el grueso corion divisor (*flecha amarilla*). Se indica uno de los sacos vitelinos (*flecha azul*). **B.** Embarazo gemelar diamniótico monocoriónico a las 8 semanas de gestación. Téngase en cuenta el fino amnios que rodea cada embrión, lo que da como resultado una membrana delgada que se divide (*flecha azul*).

El diagnóstico de gemelos por palpación de partes fetales antes del tercer trimestre es difícil. Incluso al final del embarazo, esto puede ser desafiante, especialmente si un gemelo se superpone al otro, si la mujer es obesa o si hay hidramnios. Palpando dos cabezas fetales, a menudo en diferentes cuadrantes uterinos, apoya firmemente un diagnóstico de gemelo. Al final del primer trimestre, se pueden diferenciar dos latidos fetales con el equipo de ultrasonido Doppler si sus frecuencias son claramente distintas entre sí y con las de la madre.

En general, sin embargo, el uso de criterios clínicos sólo para diagnosticar gestaciones múltiples no es confiable. Por ejemplo, en el ensayo de diagnóstico por imágenes de diagnóstico prenatal de rutina con ultrasonido (RADIUS, Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound), para 37% de las mujeres que no se sometieron a un examen de ultrasonido de detección, sus embarazos de gemelos no se diagnosticaron hasta las 26 semanas de gestación. Y, en 13% de las mujeres sin escanear, sus gestaciones múltiples sólo se diagnosticaron durante su admisión para el parto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016; Le Fevre, 1993).

■ Ecografía

El examen ecográfico debe detectar prácticamente todos los grupos de gemelos. Y, dada la mayor frecuencia de los exámenes ecográficos durante el primer trimestre, la detección temprana de un embarazo gemelar es común. La ecografía también se puede usar para determinar el número fetal, la edad gestacional estimada, la corionicidad y la amnionicidad. Con un examen cuidadoso, los sacos gestacionales separados, si están presentes, pueden identificarse temprano en el embarazo de gemelos (*figura 45-7*). Posteriormente, cada cabeza fetal debe verse en dos planos perpendiculares para no confundir una sección transversal del tronco fetal con una segunda cabeza fetal. Lo ideal sería ver dos cabezas fetales o dos *abdomenes en el mismo plano de imagen* para evitar escanear el mismo feto dos veces e interpretarlo como gemelos.

Las gestaciones múltiples de orden superior son más difíciles de evaluar. Incluso en el primer trimestre, puede ser difícil identificar el número real de fetos y su posición. Esta determinación es especialmente importante si se considera la reducción del embarazo o la interrupción selectiva (p. 891).

■ Otras ayudas de diagnóstico

Se puede usar una radiografía abdominal si el número fetal en una gestación múltiple de orden superior es incierto. Sin embargo, las radiografías generalmente tienen una utilidad limitada y pueden llevar a un diagnóstico incorrecto si los fetos se mueven durante la exposición o si el tiempo de exposición es inadecuado. Además, los esqueletos fetales antes de las 18 semanas de gestación no son radiopacos y pueden verse poco.

Aunque no se usa por lo regular para diagnosticar el embarazo múltiple, la resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*) puede ayudar a delinear las complicaciones en los gemelos monocoriónicos (Hu, 2006). En una revisión de 17 gestaciones gemelas complicadas evaluadas tanto por ecografía como por MR, esta última proporcionó una evaluación más detallada de la patología gemelar (Bekiesinska-Figatowska, 2013). Esto fue particularmente útil en casos de gemelos unidos.

Ninguna prueba bioquímica identifica de manera confiable las gestaciones múltiples. Los niveles séricos y urinarios de β -hCG y los niveles séricos maternos de alfa-fetoproteína (MSAFP, *maternal serum levels of alpha-fetoprotein*) son por lo general más altos con los gemelos en comparación con los de embarazos únicos. Sin embargo, los niveles pueden variar considerablemente y superponerse con aquellos de casos únicos.

ADAPTACIONES FISIOLÓGICAS MATERNAS

Las diversas cargas fisiológicas del embarazo y la probabilidad de complicaciones maternas graves suelen ser mayores con las gestaciones múltiples que con un embarazo único. Esto se considera sobre todo cuando se aconseja a una mujer cuya salud se ve comprometida y en la que se reconoce temprano una gestación múltiple. Se da una consideración similar a aquella que no está embarazada pero que evalúa un tratamiento para la infertilidad.

A partir del primer trimestre, y asociada temporalmente con niveles séricos más altos de β -hCG, las pacientes con gestación múltiple a menudo tienen más náuseas y vómitos que con un embarazo único. En quienes tienen más de un feto, la expansión del volumen sanguíneo es mayor y promedia de 50 a 60% en comparación con 40 a 50% en aquellas con un feto único (Pritchard, 1965).

Esta hipervolemia aumentada teleológicamente compensa la pérdida de sangre con el parto vaginal de gemelos, que es el doble que con un solo feto. Aunque la masa de glóbulos rojos también se acumula, lo hace proporcionalmente menos en los embarazos de gemelos. Combinado con mayores requerimientos de hierro y folato, esto predispone a la anemia.

Las pacientes que tienen gemelos también tienen un patrón típico de cambio en la presión arterial. MacDonald-Wallis y colegas (2012) analizaron las presiones sanguíneas seriadas en más de 13 000 embarazos gemelares y únicos. A las 8 semanas de gestación, la presión arterial diastólica en las mujeres con mellizos era más baja que la de los embarazos únicos, pero en general aumentó en mayor medida al término. Un estudio anterior demostró que este aumento fue de al menos 15 mm Hg en 95% de las mujeres con mellizos, en comparación con sólo 54% de las mujeres con uno único (Campbell, 1986).

La hipervolemia junto con la disminución de la resistencia vascular tiene un efecto impresionante sobre la función cardíaca. En un estudio de 119 mujeres con un embarazo gemelar, el gasto cardíaco aumentó otro 20% por encima de las grávidas con un embarazo único (Kametas, 2003). De manera similar, Kuleva y colegas (2011) que utilizaron ecocardiografía seriada encontraron un aumento mayor en el gasto cardíaco en 20 mujeres con embarazos de gemelos sin complicaciones. Ambos estudios encontraron que el gasto cardíaco aumentado se debió predominantemente a un mayor volumen de accidente cerebrovascular en lugar de una mayor frecuencia cardíaca. La resistencia vascular fue significativamente menor en las gestaciones gemelares durante el embarazo en comparación con las únicas. En un estudio de 30 embarazos de gemelos sin complicaciones, este mismo grupo de investigadores que utilizaron la ecocardiografía identificaron posteriormente una disfunción diastólica progresiva desde el primer hasta el tercer trimestre. La disfunción se normalizó ulteriormente después del parto (Ghi, 2015).

El crecimiento uterino en una gestación múltiple es sustancialmente mayor que en un embarazo único. El útero y su contenido no fetal pueden alcanzar un volumen de 10 L o más y pesar más de 9 kg. En especial con los gemelos monocigóticos, pueden acumularse con rapidez cantidades excesivas de líquido amniótico. En estas circunstancias, las vísceras abdominales maternas y los pulmones pueden comprimirse y desplazarse de manera apreciable por la expansión del útero. Como resultado, el tamaño y el peso del útero grande pueden impedir más que una existencia sedentaria para estas mujeres.

Si se desarrolla hidramnios, la función renal materna puede verse seriamente afectada, muy probablemente como consecuencia de la uropatía obstructiva (Quigley, 1977). Con hidramnios severos, la amniocentesis terapéutica puede brindar alivio a la madre, mejorar la uropatía obstructiva y posiblemente disminuir el riesgo de parto prematuro que sigue al trabajo de parto prematuro o la ruptura prematura de las membranas. Desafortunadamente, los hidramnios a menudo se caracterizan por un inicio agudo a distancia del término y por una rápida reacumulación a pesar de la amniocentesis.

COMPLICACIONES DEL EMBARAZO

■ Aborto espontáneo

El aborto espontáneo es más probable con la gestación múltiple. En un estudio de 16 años, la tasa de aborto espontáneo por nacimiento vivo en embarazos únicos fue de 0.9% en comparación con 7.3% en los embarazos múltiples (Joó, 2012). Además, los gemelos logrados a través de ART tienen un mayor riesgo de aborto en comparación con los concebidos naturalmente (Szymusik, 2012).

En algunos casos, un feto puede perderse de manera espontánea en lugar de la gestación completa. Como resultado, la incidencia de gemelos en el primer trimestre es mucho mayor que la incidencia de gemelos al nacer. Se ha estimado que 1 de cada 80 nacimientos es múltiple, mientras que 1 de cada 8 embarazos comienza como múltiple, pero se reduce naturalmente (Corsello, 2010). Los estudios de ecografía en el primer trimestre han demostrado que un gemelo se reduce espontáneamente o “desaparece” antes del segundo trimestre en hasta un 10 a 40% de todos los embarazos de gemelos (Brady, 2013). La incidencia es mayor después de la concepción de ART. Además, los gemelos monocoriónicos tienen un riesgo significativamente mayor de reducción espontánea que los gemelos dicoriónicos (Sperling, 2006). Sin lugar a dudas, algunas amenazas de abortos son el resultado de la muerte y reabsorción de un embrión de una gestación gemela no reconocida.

Dickey y asociados (2002) describieron la reducción espontánea en 709 embarazos múltiples. Antes de las 12 semanas, uno o más embriones murieron en 36% de los embarazos de gemelos, en 53% de los embarazos triples y en 65% de los embarazos cuádruples. De manera interesante, la duración máxima del embarazo y el peso al nacer se relacionaron de modo inversamente con el número de sacos gestacionales iniciales, con independencia del número final de fetos en el momento del parto. Este efecto fue más pronunciado en los gemelos que comenzaron como cuádruples. Chasen y colaboradores (2006) informaron que la reducción espontánea de un embarazo de gemelos por IVF a un embarazo único se asoció con resultados perinatales intermedios entre los embarazos únicos por IVF y los embarazos gemelares por IVF que no experimentaron una reducción espontánea. La evidencia de efectos adversos inmediatos y a largo plazo de la reducción espontánea de gemelos en el embarazo restante es conflictiva (McNamara, 2016).

Cabe destacar que la reducción espontánea de una gestación gemela puede afectar los resultados del examen prenatal. En un estudio de gestaciones concebidas por ART, Gjerris y colegas (2009) compararon 56 embarazos de gemelos con un solo fallecimiento prematuro y 897 gestaciones únicas. No encontraron diferencias en las concentraciones séricas de marcadores en el primer trimestre siempre que la pérdida embrionaria se identificara antes de las 9 semanas de gestación. Si se diagnosticaron después de 9 semanas, los marcadores séricos fueron más altos y menos precisos en las gestaciones con la desaparición temprana de un gemelo que en las gestaciones únicas. Con un gemelo desaparecido, los niveles séricos maternos durante el primer trimestre de la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A, *pregnancy associated plasma protein-A*) pueden elevarse. Los niveles de MSAFP en el segundo trimestre y de inhibina A dimérica también pueden ser más altos (Huang, 2015). Este fenómeno también puede afectar las pruebas prenatales no invasivas utilizando DNA libre de células (cfDNA, *cell-free DNA*). En un informe, se pensó que este efecto era responsable de 15% de los resultados falsos positivos de los métodos de conteo cuantitativos (Futch, 2013). El reciente desarrollo de la tecnología de polimorfismo de un solo nucleótido por las pruebas de cfDNA parece ser prometedor para identificar mejor estos casos (Curnow, 2015). En cualquier caso, el diagnóstico de un aborto espontáneamente reducido se excluye de manera ideal para ayudar a evitar confusiones con los resultados de la aneuploidía y la detección de defectos del tubo neural.

■ Malformaciones congénitas

Como se señaló con anterioridad, la incidencia de malformaciones congénitas es sensiblemente mayor en las gestaciones múltiples en comparación con la de los embarazos únicos. En un estudio basado en una encuesta, la tasa de malformación congénita fue de 406 por 10 000 gemelos en comparación con 238 por 10 000 úni-

cos (Glinianaia, 2008). La tasa de malformación en gemelos monocoriónicos fue casi el doble que la de las gestaciones gemelares dicoriónicas. Este aumento se ha atribuido a la mayor incidencia de defectos estructurales en gemelos monocigóticos. De hecho, un gran estudio basado en la población entre 1998 y 2010 encontró que los gemelos tenían un riesgo 73% mayor de enfermedad cardíaca congénita que los nacimientos únicos. El riesgo fue sustancialmente mayor entre los gemelos monocoriónicos (Best, 2015). Sin embargo, a partir de un registro europeo de 30 años de nacimientos múltiples, las tasas de anomalías estructurales aumentaron de manera constante de 2.16% en 1987 a 3.26% en el 2007 (Boyle, 2013). Sin embargo, durante este tiempo, la proporción de gemelos dicigóticos creció en un 30%, mientras que la proporción de gemelos monocigóticos se mantuvo estable. Este mayor riesgo de malformaciones congénitas en gemelos dicigóticos a lo largo del tiempo se correlacionó con una mayor disponibilidad de ART. Se ha informado repetidamente un aumento en las tasas de defectos al nacimiento relacionados con la ART (Boulet, 2016; Talauliker, 2012).

■ Bajo peso al nacer

Las gestaciones múltiples tienen más probabilidades de tener bajo peso al nacer que los embarazos únicos debido al crecimiento fetal restringido y el parto prematuro. Desde 1988 hasta 2012 en el Hospital Parkland, se recopilaban datos de 357 205 neonatos únicos sin malformaciones y de 3 714 gemelos normales que nacieron vivos. Los pesos al nacer en gemelos fueron muy similares a los de neonatos únicos hasta las 28 a 30 semanas de gestación. A partir de entonces, los pesos de nacimiento gemelares se retrasaron progresivamente (figura 45-8). A partir de las 35 a las 36 semanas de gestación, los pesos al nacimiento de los gemelos se diferencian claramente de los de los únicos.

En general, el grado de restricción del crecimiento aumenta con el número fetal. La advertencia es que esta evaluación se basa en curvas de crecimiento establecidas para embarazos únicos. Varias autoridades argumentan que el crecimiento fetal en los gemelos es diferente al de los embarazos únicos. Y, por tanto, el crecimiento anormal se debe diagnosticar sólo cuando el tamaño fetal es menor al esperado para la *gestación múltiple*. En consecuencia, se han desarrollado curvas de crecimiento de gemelos y tripletes (Kim, 2010; Odibo, 2013; Vora, 2006). En Parkland, utilizamos los

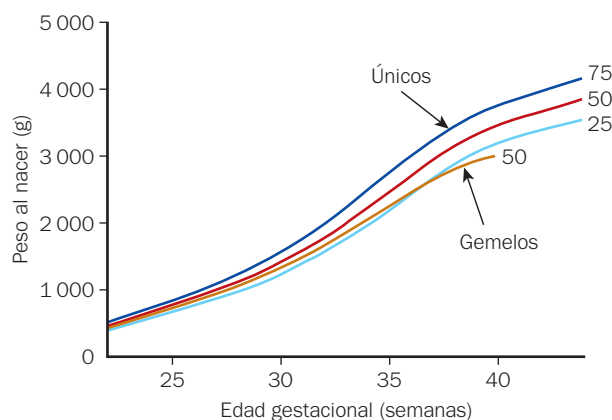


FIGURA 45-8 Percentiles de peso al nacer (de 25 a 75) para 357 205 neonatos únicos en comparación con el percentil 50 de peso al nacer para 3 714 gemelos, Parkland Hospital 1988-2012. También se excluyeron los bebés con malformaciones importantes, embarazos complicados por muerte fetal y gestaciones gemelas con >25% de discordancia. (Datos del Dr. Don McIntire.)



FIGURA 45-9 Discordancia de crecimiento marcada en gemelos monocoriónicos. (Usada con permiso de la Dra. Laura Greer.)

estándares de peso al nacer en gestaciones gemelares estratificadas por corionicidad placentaria para identificar presuntas restricciones de crecimiento fetal (Ananth, 1998).

Es probable que el grado de restricción del crecimiento en los gemelos monocigóticos sea mayor que en los pares dicigóticos (figura 45-9). Con los embriones monocoriónicos, la asignación de blastómeros puede no ser igual, las anastomosis vasculares dentro de la placenta pueden causar una distribución desigual de nutrientes y oxígeno y las anomalías estructurales discordantes resultantes del evento de hermanamiento pueden afectar el crecimiento. Por ejemplo, los quintillizos que se muestran en la figura 45-10 representan tres fetos dicigóticos y dos fetos monocigóticos. Cuando nacieron a las 31 semanas, los tres neonatos de óvulos separados pesaron 1 420, 1 530 y 1 440 g, mientras que los dos derivados del mismo óvulo pesaron 990 y 860 g.

En el tercer trimestre, la masa fetal más grande conduce a la maduración placentaria acelerada y la insuficiencia placentaria relativa. En los embarazos dicigóticos, la discordancia marcada por el tamaño generalmente se debe a una placentación desigual, con un sitio placentario que recibe más perfusión que el otro. Las diferencias de tamaño también pueden reflejar diferentes potenciales genéticos de crecimiento fetal. La discordancia también puede deberse a malformaciones fetales, síndromes genéticos, infección o anomalías del cordón umbilical, como la inserción velamentosa, la inserción marginal o la vasa previa (capítulo 44, p. 849).

■ Hipertensión

Los trastornos hipertensivos relacionados con el embarazo son más propensos a desarrollarse con gestaciones múltiples. La incidencia exacta atribuible al embarazo de gemelos es difícil de determinar porque estas gestaciones son más propensas a tener un parto prematuro generalmente antes del desarrollo de la preeclampsia. Además, las mujeres con embarazos de gemelos suelen ser mayores y multiparas, cualidades asociadas con tasas más bajas de preeclampsia (Francisco, 2017). La incidencia de la hipertensión relacionada con el embarazo en grávidas con gemelos es de 20% en el Hospital Parkland. En su análisis de 513 embarazos de gemelos, Fox y colegas (2014) identificaron 15% de las parturientas con preeclampsia. Otro estudio comparó a 257 mujeres con mellizos y diabetes gestacional frente a 277 no diabéticas con mellizos. Estos investigadores



FIGURA 45-10 Quintillizos de Davis a las 3 semanas posteriores al parto. El primero, el segundo y el cuarto recién nacidos de la izquierda se formaron cada uno de óvulos separados, mientras que el tercero y el quinto recién nacidos proceden del mismo óvulo.

encontraron un riesgo doble mayor de preeclampsia en pacientes diagnosticadas con diabetes gestacional (Gonzalez, 2012). Por el contrario, ninguna cigosidad específica confiere una mayor tasa de trastorno hipertensivo en los embarazos de gemelos (Lučovnik, 2016). Finalmente, del Centro Nacional de Estadísticas de Salud, Luke y asociados (2008) analizaron 316 696 embarazos de gemelos, 12 193 tripletes y 778 cuádruples. Estos investigadores observaron que el riesgo de hipertensión asociada con el embarazo se incrementó significativamente para los trillizos y los cuatrillizos (11 y 12%, respectivamente) en comparación con el de los gemelos (8%).

Estos datos sugieren que el número fetal y la masa placentaria están involucrados en la patogénesis de la preeclampsia. Las mujeres con embarazos gemelares tienen niveles de *fms* soluble antiangiogénica similar a tirosina cinasa 1 (sFlt-1, *soluble fms-like tyrosine kinase-1*), que son el doble que las de los únicos. Apparently, los niveles están relacionados con una masa placentaria mayor en lugar de una patología placentaria primaria (Bdolah, 2008; Maynard, 2008). Rana y colaboradores (2012) midieron sFlt-1 antiangiogénica y el factor de crecimiento placentario proangiogénico (PIGF, *proangiogenic placental growth factor*) en 79 mujeres con gemelos remitidos para la evaluación de la preeclampsia. En las 58 mujeres identificadas con hipertensión gestacional o preeclampsia, hubo un aumento incremental en las concentraciones de sFlt-1, una disminución en los niveles de PIGF y un aumento en las proporciones de sFlt-1/PIGF en comparación con los embarazos de gemelos normotensos. Con la gestación múltiple, la hipertensión no sólo se desarrolla con más frecuencia, sino que también tiende a desarrollarse antes y ser más grave. En el análisis de los factores angiogénicos mencionados anteriormente, más de la mitad de las mujeres afectadas se presentaron antes de las 34 semanas, y el aumento de la relación sFlt-1/PIGF fue más sorprendente (Rana, 2012). Esta relación se discute en el capítulo 40 (p. 716).

■ Parto prematuro

La duración de la gestación se acorta con el número fetal acumulado. Más de cinco de cada 10 gemelos y nueve de 10 trillizos nacidos en Estados Unidos en 2015 fueron nacimientos prematuros (Martin, 2017). La prematuridad es seis veces y diez veces mayor

en gemelos y trillizos, respectivamente (Giuffre, 2012). Una revisión mostró que están indicados los nacimientos prematuros en los gemelos en alrededor de 60%, un tercio producto de un parto espontáneo, y 10% sigue a la ruptura prematura de membranas (Chauhan, 2010). En otro análisis de casi 300 000 nacidos vivos, la proporción de nacimientos prematuros asociados con ruptura prematura de la membrana aumentó con la pluralidad gestacional de 13% con embarazos únicos a 20% con trillizos o más (Pakrashi, 2013).

Aunque las causas del parto prematuro en gemelos y únicos pueden ser diferentes, el resultado neonatal generalmente es el mismo en edades gestacionales similares (Kilpatrick, 1996; Ray, 2009; Salem, 2017). Sin embargo, los resultados para los gemelos prematuros que son marcadamente discordantes pueden no ser comparables con los de los únicos, ya que todo lo que causó la discordancia puede tener efectos duraderos (Yinon, 2005).

■ Desarrollo infantil a largo plazo

Históricamente, los gemelos se han considerado con retraso cognitivo en comparación con los únicos (Record, 1970; Ronalds, 2005). Sin embargo, en los estudios de cohorte que evalúan a los recién nacidos a término de peso normal al nacer, los resultados cognitivos entre gemelos y únicos son similares (Lorenz, 2012). Christensen y asociados (2006) encontraron puntajes similares de exámenes estandarizados nacionales en el noveno grado en 3 411 gemelos y 7 796 únicos nacidos entre 1986 y 1988.

En contraste, entre los recién nacidos con peso normal al nacimiento, el riesgo de parálisis cerebral es mayor entre los gemelos y los múltiples de orden superior. Por ejemplo, se ha informado que la tasa de parálisis cerebral es 2.3 por 1 000 en los nacidos únicos, 12.6 por 1 000 en gemelos y 44.8 por 1 000 en los trillizos (Giuffre, 2012). Los mayores riesgos de restricción del crecimiento fetal, anomalías congénitas, síndrome de transfusión de gemelos a gemelos y muerte fetal de un cogemelo se sugieren como contribuyentes a estas diferencias (Lorenz, 2012).

COMPLICACIONES FETALES ÚNICAS

Varias complicaciones únicas surgen en embarazos múltiples. Estos se describen en gemelos, pero se pueden encontrar en gestaciones múltiples de orden superior. La mayoría de las complicaciones fetales debidas al proceso de hermanamiento en sí se observan con gemelos monocigóticos. Su patogenia se comprende mejor después de revisar las posibilidades que se muestran en la figura 45-1.

■ Gemelos monoamniónicos

Sólo alrededor de 1% de todas las gestaciones gemelares monocigóticas compartirán un saco amniótico, y alrededor de 1 de cada 20 gestaciones gemelares monocoriales son monoamniónicas (Hall, 2003; Lewi, 2013). Los gemelos diamniónicos pueden volverse monoamniónicos si la membrana divisoria se rompe espontánea o iatrogénicamente. Sus tasas de morbilidad y mortalidad reflejan las de los gemelos monoamniónicos.

Se ha informado que las tasas de mortalidad histórica en gemelos monoamniónicos eran tan altas como 70%. Los resultados contemporáneos mejoran, sin embargo, la tasa de desaparición tras la viabilidad sigue siendo elevada (Post, 2015). De esos fetos

vivos antes de las 16 semanas de gestación, menos de la mitad sobreviven hasta el periodo neonatal. Las anomalías fetales y el aborto espontáneo contribuyen a la mayoría de las pérdidas (Pre-fumo, 2015). Después de 20 semanas, la tasa de mortalidad perinatal para embarazos gemelares monoamnióticos se aproxima a 15% (Shub, 2015). Una alta tasa de mortalidad fetal es atribuible al parto prematuro, anomalías congénitas, síndrome de transfusión de gemelo a gemelo o enredo del cordón umbilical.

Las tasas de anomalías congénitas en gemelos monoamnióticos alcanzan de 18 a 28% (Post, 2015). Dado que la concordancia de anomalías se encuentra en alrededor de sólo un cuarto de los casos, el hallazgo de anatomía normal en un gemelo no niega la necesidad de una evaluación exhaustiva en el segundo. Además, debido al mayor riesgo de anomalías cardíacas, la ecocardiografía fetal está indicada en estos embarazos. Es de destacar que los gemelos monoamnióticos son, por definición, monocigóticos y, por tanto, se presume que son genéticamente idénticos. En consecuencia, ambos o ninguno de los fetos tienen anomalías cromosómicas, excepto en casos raros de discordancia (Zwijnenburg, 2010). De hecho, el riesgo para el síndrome de Down en cada feto del par monocigótico es similar o inferior al riesgo en nacimientos únicos maternos pareados por edad (Sparks, 2016). Se pueden aplicar los métodos estándar para la detección del síndrome de Down en estos embarazos (capítulo 14, p. 281).

La tasa de síndrome de transfusión de gemelo a gemelo en gemelos monoamnióticos es más baja que la tasa reportada en embarazos diamnióticos monocoriónicos. Esto puede deberse a la presencia casi universal en gemelos monoamnióticos de anastomosis arterioarteriales, que se presume que son protectoras (Hack, 2009b; Post, 2015). No obstante, la vigilancia del síndrome de transfusión de gemelo a gemelo se recomienda y describe en la página 879.

Los cordones umbilicales se enredan con frecuencia (figura 45-11). El enredo del cordón mórbido parece ocurrir temprano, y los embarazos monoamnióticos que han alcanzado con éxito las 30 a 32 semanas de gestación tienen un riesgo reducido. En una serie holandesa, la incidencia de muerte intrauterina se redujo de 15% después de 20 semanas a 4% en edades gestacionales >32 semanas (Hack, 2009a). Si bien la ecografía Doppler con flujo de color se utiliza para diagnosticar el enredo (figura 45-12), los factores que conducen a la constricción patológica del vaso umbilical

son desconocidos. Una consecuencia es que la muerte fetal por enredo del cordón es impredecible. Desafortunadamente, el monitoreo de esto es relativamente inefectivo. En un estudio, después del análisis de más de 10 000 horas de rastreo fetal de 17 grupos de gemelos monoamnióticos, Quinn y colegas (2011) con-

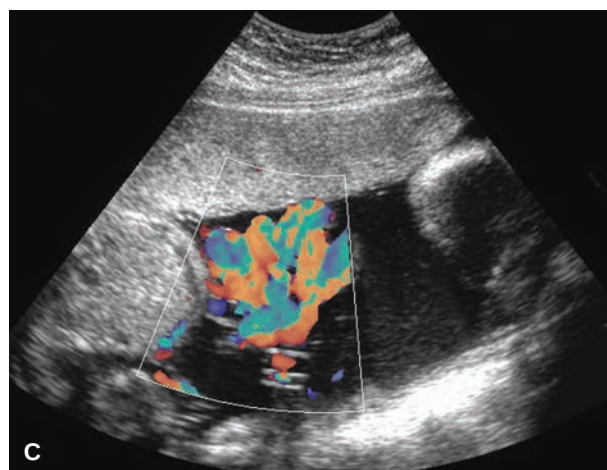
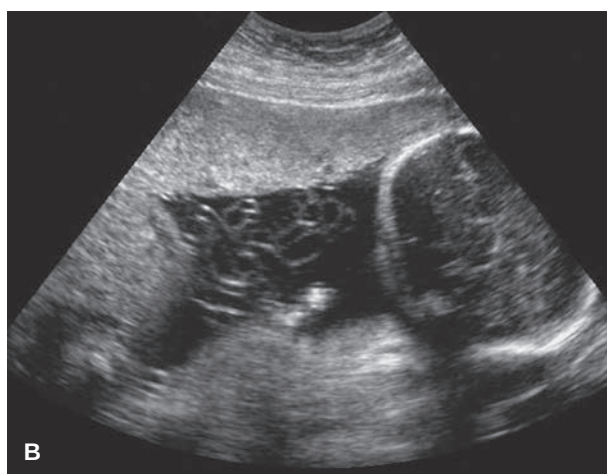
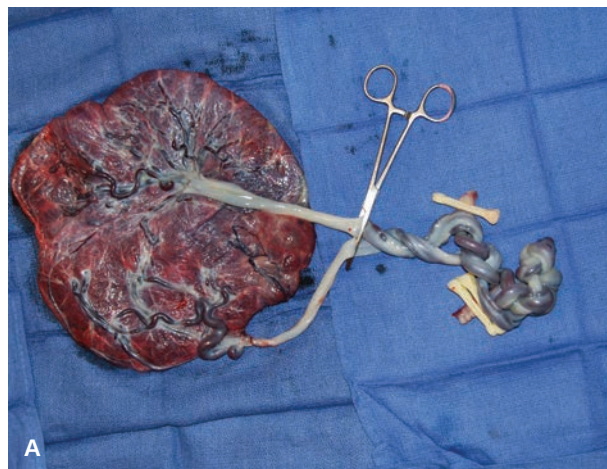


FIGURA 45-11 Gemelos monocigóticos en un solo saco amniótico. El feto más pequeño aparentemente murió primero, y el segundo posteriormente sucumbió cuando los cordones umbilicales se entrelazaron.

FIGURA 45-12 Enredo del cordón monoamniótico monocoriónico. **A.** A pesar de la marcada anudación de los cordones, los gemelos vigorosos fueron nacidos por cesárea. **B.** La ecografía preoperatoria de este embarazo muestra cuerdas entrelazadas. **C.** Este hallazgo se acentúa con la aplicación de Doppler de color. (Usada con permiso de la Dra. Julie Lo.)

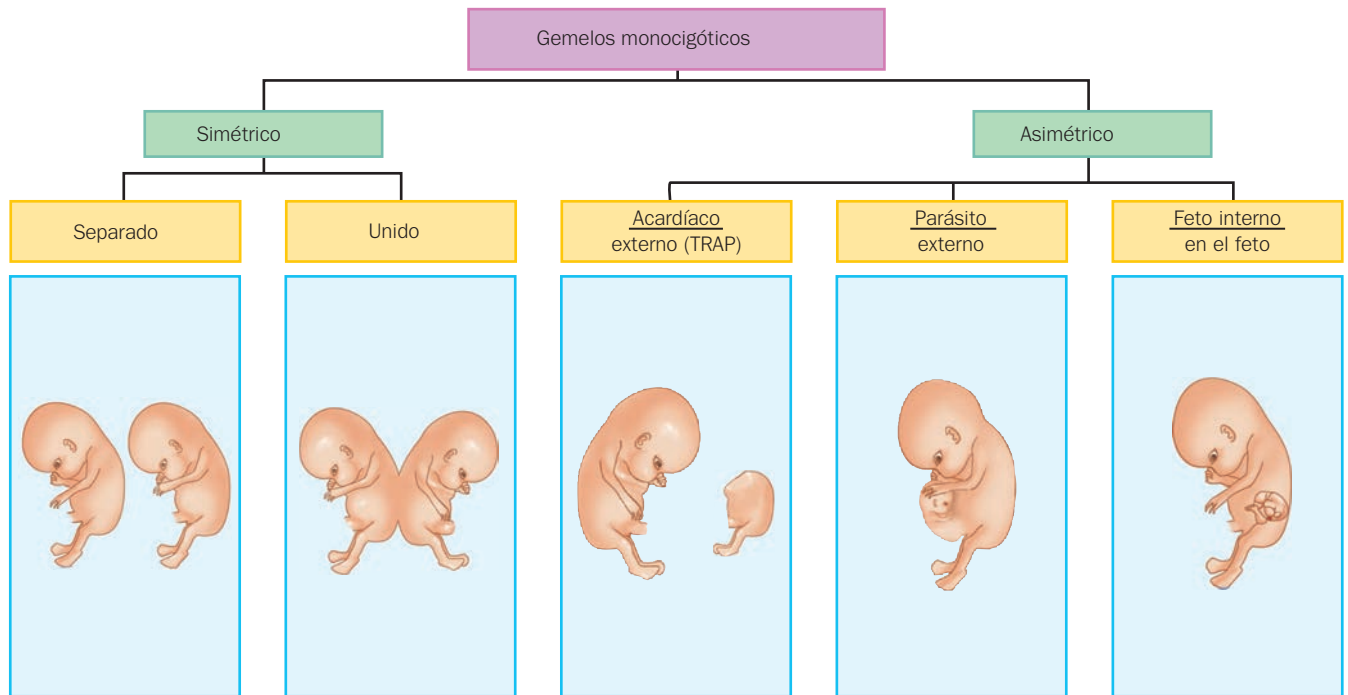


FIGURA 45-13 Posibles resultados del hermanamiento monocigótico. La categoría asimétrica contiene tipos de hermanamiento en los que un gemelo complementario es sustancialmente más pequeño e incompleto.

cluyeron que el monitoreo era físicamente posible en sólo 50% de los casos. Un rastreo anormal de la frecuencia cardíaca fetal provocó el parto en sólo seis casos.

Un esquema de manejo propuesto se basa en un estudio realizado por Heyborne y colegas (2005), quienes informaron que no hubo muertes fetales en 43 embarazos gemelares de pacientes ingresadas entre las 26 y 27 semanas de gestación para la vigilancia fetal diaria. Sin embargo, en 44 mujeres tratadas como pacientes ambulatorias y admitidas sólo por indicaciones obstétricas, hubo 13 muertes fetales. Debido a este informe, se recomienda que las mujeres con gemelos monoamniónicos se sometan a una hora de monitoreo diario de la frecuencia cardíaca fetal, ya sea como paciente ambulatoria o interna, a partir de las 26 a las 28 semanas de gestación. Con las pruebas iniciales, se administra un ciclo de la betametasona para promover la maduración pulmonar (capítulo 42, p. 823). Si las pruebas fetales siguen siendo tranquilizadoras y no surgen otras indicaciones intermedias, el parto por cesárea se realiza de 32 a 34 semanas. Un segundo curso de betametasona se puede dar antes de esto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016). Este esquema de manejo se usa en el Parkland Hospital y dio como resultado el nacimiento exitoso de las mellizas representadas en la figura 45-12 a las 34 semanas.

■ Hermanamiento único y aberrante

De los gemelos monoamniónicos que se acaban de describir, un subconjunto interesante deriva de la división embrionaria en el día 9 posfertilización. Estos “gemelos de imagen espejo” son genéticamente idénticos, pero tienen características de imagen espejo, como la dureza y las arrugas del cabello (Post, 2015).

Más seriamente, varias aberraciones en el hermanamiento monocigótico dan como resultado un espectro de malformaciones fetales. Estos se atribuyen tradicionalmente a la división incompleta de un embrión en dos gemelos separados. Sin embargo, es posible que resulten de una fusión secundaria temprana de dos embriones separados. Estos embriones separados son simétricos o

asimétricos, y el espectro de anomalías se muestra en la [figura 45-13](#).

Siameses

En Estados Unidos, a los gemelos unidos se les ha llamado *gemelos siameses* —después de Chang y Eng Bunker de Siam (Tailandia), que fueron exhibidos en todo el mundo por P. T. Barnum—. La unión de los gemelos puede comenzar en cualquiera de los polos y producir formas características según las partes del cuerpo que se unen o comparten ([figura 45-14](#)). De estos, el toracópago es el más común (Mutchinick, 2011). La frecuencia de gemelos unidos no está bien establecida. En Singapur, Tan y colaboradores (1971) identificaron siete casos de gemelos unidos entre más de 400 000 partos —una incidencia de 1 en 60 000.

Los gemelos unidos pueden identificarse con frecuencia mediante la ecografía en la mitad del embarazo (McHugh, 2006). Esto proporciona una oportunidad para que los padres decidan si continua el embarazo. Como se muestra en la [figura 45-15](#), la identificación de casos durante el primer trimestre también es posible. Durante la interrogación ecográfica, los polos fetales están estrechamente asociados y no cambian de posición relativa entre sí. Es necesario realizar un examen específico, incluida una evaluación cuidadosa de los órganos involucrados, antes de poder brindar asesoramiento. Como se muestra en la [figura 45-16](#), la MR es un complemento valioso para aclarar los órganos compartidos. En comparación con la ecografía, la MR puede proporcionar vistas superiores, especialmente en el embarazo tardío cuando el líquido amniótico disminuye y el apiñamiento fetal es mayor (Hibbeln, 2012).

La separación quirúrgica de un par de gemelos casi completamente unidos puede ser exitosa si no se comparten los órganos esenciales (O'Brien, 2015; Tannuri, 2013). Los gemelos unidos pueden tener anomalías estructurales discordantes que complican aún más las decisiones sobre si continuar con el embarazo. La consulta con un cirujano pediátrico a menudo ayuda a la toma de

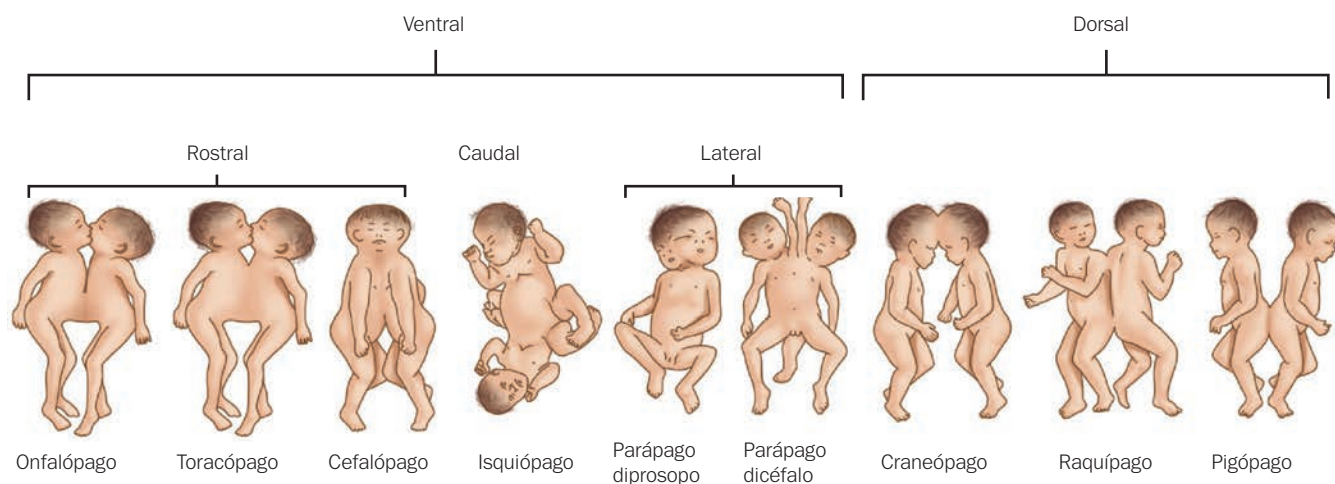


FIGURA 45-14 Tipos de gemelos unidos. (Modificada con permiso de Spencer R. Theoretical and analytical embryology of conjoined twins: part I: embryogenesis. *Clin Anat* 2000;13(1):36-53.)

decisiones de los padres. Un resumen de *Seminarios en Cirugía Pediátrica* con un prefacio de Spitz (2015) proporciona una excelente referencia sobre el manejo posnatal.

Los gemelos unidos viables deben ser paridos por cesárea. Sin embargo, para fines de la interrupción del embarazo, el parto vaginal es posible porque la unión suele ser flexible (figura 45-17). Aun así, la distocia es común, y si los fetos están maduros, el parto vaginal puede ser traumático para el útero o el cuello uterino.

Gemelos parasitarios externos

Éste es un feto muy defectuoso o simplemente partes fetales, unidas de modo externo a un gemelo relativamente normal. Un gemelo parásito por lo regular consiste en miembros supernumerarios unidos, a menudo con algunas vísceras. Clásicamente, sin embargo, un corazón o cerebro funcional está ausente. El adjunto refleja los sitios descritos con anterioridad para gemelos unidos (véase figura 45-14). Se cree que los parásitos son el resultado de la desaparición del gemelo defectuoso. Su tejido sobreviviente se adhiere y recibe la vascularización del cogemelo normal (Spencer, 2001). En un gran estudio epidemiológico, los gemelos parasitarios representaron 4% de todos los gemelos unidos y ocurrieron con más frecuencia en los fetos masculinos (Mutchinick, 2011).



FIGURA 45-15 Ecografía de un embarazo de gemelos unidos a las 13 semanas de gestación. Estos gemelos toracoonfalópagos tienen dos cabezas, pero comparten un pecho y un abdomen.

Fetos en feto

Al principio del desarrollo, un embrión puede estar envuelto dentro de su gemelo. El desarrollo normal de este gemelo parásito raro por lo general se detiene en el primer trimestre. Como resultado, se pierde la disposición espacial normal y la presencia de muchos órganos. Clásicamente, los huesos vertebrales o axiales se encuentran en la masa fetiforme, mientras que el corazón y el cerebro están ausentes. Se cree que estas masas representan una gestación gemela diamniónica monocigótica y monocoriónica, y suelen ser soportadas por grandes vasos parasitarios al huésped (McNamara, 2016; Spencer, 2000). La degeneración maligna es rara (Kaufman, 2007).

■ Gemelos monocoriónicos y anastomosis vasculares

Todas las placentas monocoriónicas quizás comparten algunas conexiones anastomóticas. Y, con raras excepciones, las anastomo-



FIGURA 45-16 Imágenes de resonancia magnética de gemelos unidos. Esta imagen sagital HASTE ponderada en T2 demuestra la fusión desde el nivel de los procesos xifoides hasta justo debajo del nivel del ombligo, es decir, los gemelos onfalópagos. Debajo del hígado fusionado (L), hay una masa quística en la línea media (flecha) dentro del tejido que conecta a los gemelos. Se favoreció un quiste onfalomesentérico dada la ubicación dentro del tejido compartido. (Usada con permiso del Dr. April Bailey.)



FIGURA 45-17 Gemelos unidos abortados a las 17 semanas de gestación. (Usada con permiso del Dr. Jonathan Willms.)

sis entre los gemelos son exclusivas de las placentas gemelares monocoriónicas. Sin embargo, el número, el tamaño y la dirección de estas conexiones aparentemente aleatorias varían de manera notable (figura 45-18). En un análisis de más de 200 placentas monocoriónicas, el número medio de anastomosis fue de 8, con un rango intercuartil de 4 a 14 (Zhao, 2013).

Las anastomosis arteria a arteria son más frecuentes y se identifican en la superficie coriónica de la placenta hasta en 75% de las placentas gemelas monocoriónicas. Las comunicaciones de vena a vena y de arteria a vena se encuentran en aproximadamente la mitad. Un vaso puede tener varias conexiones, a veces con ambas arterias y venas. En contraste con estas conexiones vasculares superficiales en la superficie del corion, las comunicaciones profundas de arteria a vena pueden extenderse a través del lecho capilar de una vellosidad dada (figura 45-19). Estas anastomosis arterio-venosas profundas crean un compartimiento vellososo o “tercera circulación” común que se ha identificado en aproximadamente la mitad de las placentas gemelares monocoriónicas.

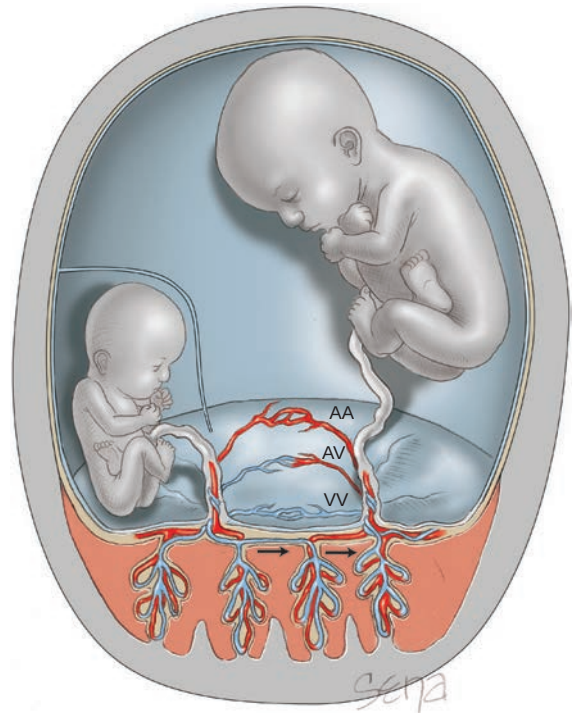


FIGURA 45-19 Las anastomosis entre gemelos pueden ser arteria a vena (AV), arteria a arteria (AA) o vena a vena (VV). Representación esquemática de una anastomosis AV en el síndrome de transfusión de gemelo a gemelo que forma un “distrito vellososo común” o “tercera circulación” en el interior del tejido vellososo. La sangre de un gemelo donante se puede transferir a un gemelo receptor a través de esta circulación compartida. Esta transferencia conduce a un gemelo donante discordante con crecimiento restringido con un líquido amniótico notablemente reducido, lo que hace que se “atasque”.

Si estas anastomosis son peligrosas para cualquiera de los gemelos depende del grado en que estén hemodinámicamente equilibrados. En aquellos con gradientes de presión o flujo significativos, se desarrollará una derivación entre los fetos. Esta transfusión

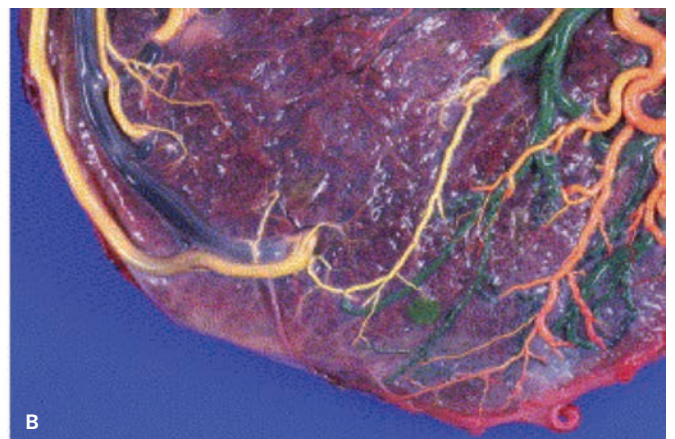
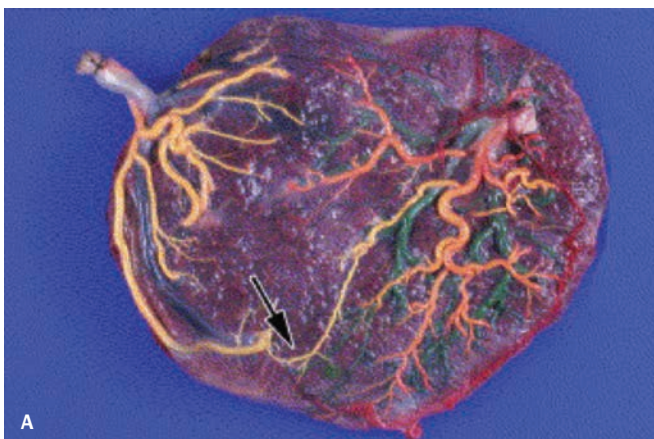


FIGURA 45-18 Placenta compartida del embarazo complicado por el síndrome de transfusión de gemelo a gemelo. El siguiente código de color fue aplicado para inyección. Gemelo izquierdo: amarillo = arteria, azul = vena; gemelo derecho: rojo = arteria, verde = vena. **A.** Parte de la red arterial del gemelo derecho está llena de un tinte amarillo, debido a la presencia de una pequeña anastomosis arteria a arteria (flecha). **B.** El primer plano de la porción inferior de la placenta muestra la anastomosis llena de tinte amarillo. (Reproducida con permiso de De Paepe ME, DeKoninck P, Friedman RM, et al. Vascular distribution patterns in mono chorionic twin placentas. *Placenta* 2005 Jul;26(6):471-475.)

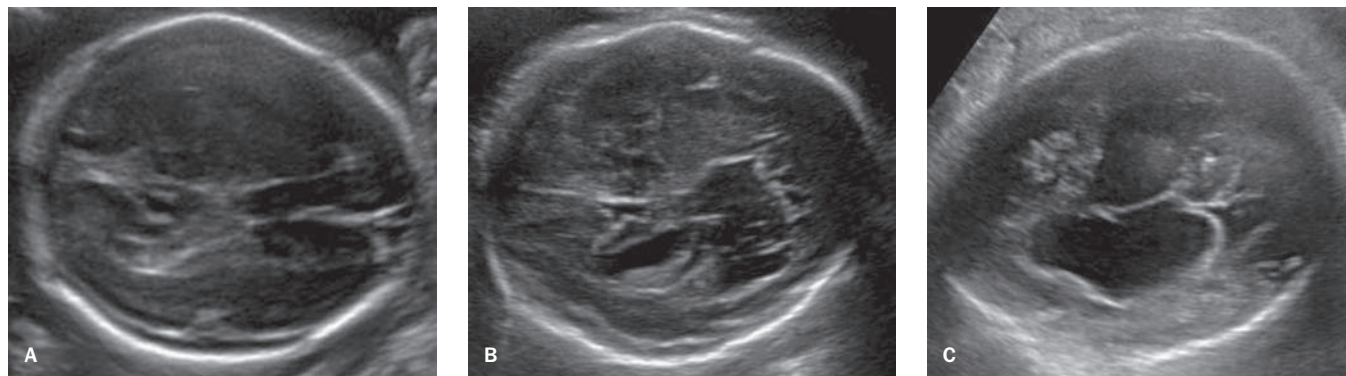


FIGURA 45-20 Estas ecografías en serie representan una hemorragia interventricular con extensión parenquimatosa y porencefalia eventual que se desarrolló después de la muerte de cogemelo en un embarazo monocoriónico. De izquierda a derecha, estas imágenes se obtuvieron 1 semana, 5 semanas y 8 semanas después de la desaparición del cogemelo.

fetal crónica puede dar lugar a varios síndromes clínicos que incluyen el *síndrome de transfusión de gemelo a gemelo* (TTTS, *twin-twin transfusion syndrome*), la *secuencia de policitemia de la anemia de gemelo* (TAPS, *twin anemia polycythemia sequence*) y el *hermanamiento acardiaco*.

Síndrome de transfusión gemelo-gemelo

En este síndrome, la sangre se transfunde de un gemelo donante a su hermano receptor, de modo que el donante eventualmente se vuelva anémico y su crecimiento se vea restringido. Por contrario, el receptor se vuelve policitémico y puede desarrollar una sobrecarga circulatoria manifestada como hidropesía. Clásicamente, el gemelo donante está pálido y su hermano receptor es pletórico. Del mismo modo, una parte de la placenta a menudo aparece pálida en comparación con el resto. El recién nacido receptor también puede tener sobrecarga circulatoria por insuficiencia cardíaca e hipervolemia grave e hiperviscosidad. La trombosis oclusiva es otra preocupación. Finalmente, la policitemia en el gemelo receptor puede provocar hiperbilirrubinemia grave y kernícterus (capítulo 33, p. 626). La prevalencia de TTTS se aproxima a 1 a 3 casos por cada 10 000 nacimientos (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013).

El TTTS crónico es el resultado del flujo unidireccional a través de anastomosis arteriovenosas profundas. La sangre desoxigenada de una arteria placentaria del *donante* se bombea a un cotiledón compartido por el receptor (véase figura 45-19). Una vez que se completa el intercambio de oxígeno en las vellosidades coriónicas, la sangre oxigenada abandona el cotiledón a través de una vena placentaria del gemelo *receptor*. A menos que se compense, por lo general a través de anastomosis arterioarteriales superficiales, este flujo unidireccional conduce a un desequilibrio en los volúmenes de sangre (Lewi, 2013). Los TTTS clínicamente importantes con frecuencia son crónicos y resultan de diferencias significativas en el volumen vascular entre los gemelos. Aun así, la patogenia es más compleja que una transferencia neta de glóbulos rojos de un gemelo a otro. De hecho, en la mayoría de los embarazos de gemelos monocoriónicos con el síndrome, las concentraciones de hemoglobina entre el donante y el gemelo receptor no difieren (Lewi, 2013).

El TTTS se presenta típicamente en la mitad del embarazo cuando el feto donante se vuelve oligúrico debido a la disminución de la perfusión renal (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013). Este feto desarrolla oligohidramnios, y el feto receptor desarrolla hidramnios severos, probablemente debido al aumento de la producción de orina. La ausencia virtual de líquido amniótico en el saco donante previene el movimiento fetal, dando lugar al término descriptivo de *gemelo pegado* o del *síndrome polihidramnios-oligo-*

hidramnios: “*poli-oli*”. Este desequilibrio del líquido amniótico se asocia con restricción del crecimiento, contracturas e hipoplasia pulmonar en el gemelo donante, y rotura prematura de las membranas e insuficiencia cardíaca en el receptor.

Daño cerebral fetal. La parálisis cerebral, la microcefalia, la porencefalia y la encefalomalacia multiquística son complicaciones graves asociadas con las anastomosis vasculares de la placenta en la gestación múltiple. La patogenia exacta del daño neurológico no se comprende completamente, pero es probable que sea causada por necrosis isquémica que conduce a lesiones cerebrales cavitarias (figura 45-20). En el gemelo donante, la isquemia se debe a hipotensión, anemia o ambos. En el receptor, la isquemia se desarrolla a partir de la inestabilidad de la presión arterial y los episodios de hipotensión profunda (Lopriore, 2011). Las lesiones cerebrales también pueden deberse a una lesión posnatal asociada con el parto prematuro (capítulo 34, p. 639). En una revisión de 315 fetos nacidos vivos de embarazos con TTTS, se encontraron anomalías cerebrales en 8% (Quarello, 2007).

Si muere un gemelo de un embarazo afectado, la patología cerebral en el sobreviviente probablemente se deba a hipotensión aguda. Una causa menos probable es la embolia de material trombotico originado en el feto muerto. Fusi y colaboradores (1990, 1991) observaron que, con la muerte de un gemelo, la transfusión anastomótica aguda de gemelo a gemelo de los vasos de alta presión del gemelo vivo a los vasos de baja resistencia del gemelo muerto conduce rápidamente a hipovolemia y daño cerebral isquémico prenatal en el superviviente. En una revisión de 343 embarazos de gemelos complicados por muerte fetal única, el riesgo de morbilidad del desarrollo neurológico en los gemelos monocoriónicos fue de 26% en comparación con 2% de los gemelos dicoriónicos (Hillman, 2011). Esta morbilidad se relacionó con la edad gestacional a la muerte del cogemelo. Si la muerte ocurrió entre las 28 y las 33 semanas de gestación, los gemelos monocoriónicos tenían un riesgo casi ocho veces mayor de morbilidad del desarrollo neurológico en comparación con los gemelos dicoriónicos de la misma edad gestacional. Con la muerte fetal después de 34 semanas la probabilidad disminuyó drásticamente —con una proporción de 1.48—.

La agudeza de la hipotensión después de la muerte de un gemelo con TTTS hace que la intervención exitosa para el sobreviviente sea casi imposible. Incluso con el parto inmediatamente después de que se reconoce un fallecimiento del cogemelo, es probable que la hipotensión que se produce en el momento de la muerte ya haya causado un daño cerebral irreversible (Langer, 1997; Wada, 1998). Como tal, el parto inmediato no se considera beneficioso en ausencia de otra indicación.

Diagnóstico. Los criterios utilizados para diagnosticar y clasificar las diferentes severidades de TTTS han cambiado dramáticamente. Anteriormente, se calculaban la discordancia de peso y las diferencias de hemoglobina en gemelos monocoriónicos. Sin embargo, en muchos casos, éstos son hallazgos tardíos. Según la Sociedad de Medicina Materno-Fetal (2013), el TTTS se diagnostica basándose en dos criterios ecográficos. En primer lugar, se identifica un embarazo diamniótico monocoriónico. En segundo lugar, se encuentran hidramnios definidos por un bolsillo vertical más grande >8 cm en un saco y oligohidramnios definidos por un bolsillo vertical más grande <2 cm en el otro gemelo. Sólo 15% de los embarazos complicados por grados menores de desequilibrio de líquidos progresan a TTTS (Huber, 2006). Aunque la discordancia de crecimiento o la restricción de crecimiento se pueden encontrar con TTTS, estos *per se* no se consideran criterios diagnósticos.

Las organizaciones que incluyen el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016), la Sociedad de Medicina Materno-Fetal (2013) y la Red de Terapia Fetal de América del Norte (Emery, 2015) recomiendan la vigilancia ecográfica de los embarazos en riesgo de TTTS. Para facilitar una identificación más temprana de las anomalías del líquido amniótico y otras complicaciones de los gemelos monocoriónicos, estos exámenes comienzan aproximadamente a las 16 semanas de gestación y los estudios posteriores se consideran cada 2 semanas. Una vez identificado, el sistema de estadificación de Quintero (1999) clasifica el TTTS (figura 45-21):

- Etapa I: volúmenes de líquido amniótico discordantes como se describe en el párrafo anterior, pero la orina aún es visible ecográficamente dentro de la vejiga del gemelo donante.
- Etapa II: criterios de la etapa I, pero la orina no es visible dentro de la vejiga del donante.
- Etapa III: criterios de la etapa II y estudios Doppler anormales de la arteria umbilical, el conducto venoso o la vena umbilical.
- Etapa IV: ascitis o hidropesía franca en ambos gemelos.
- Etapa V: muerte de cualquiera de los fetos.

Además de estos criterios, la evidencia sugiere que la función cardíaca del gemelo receptor se correlaciona con el resultado fetal (Crombleholme, 2007). Si bien los hallazgos ecocardiográficos fetales no forman parte del sistema de estadificación de Quintero, muchos centros realizan de manera rutinaria la ecocardiografía fetal para TTTS. En teoría, el diagnóstico temprano de cardiomiopatía en el gemelo receptor puede identificar embarazos que se

beneficiarían de una intervención temprana. Un sistema para evaluar la función cardíaca, el índice de rendimiento miocárdico (MPI, *myocardial performance index*) o el índice de Tei, es un índice Doppler de la función ventricular calculado para cada ventrículo (Michelfelder, 2007). Aunque se han desarrollado sistemas de puntuación que incluyen la evaluación de la función cardíaca, su utilidad para predecir los resultados sigue siendo controvertida (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013).

Manejo y pronóstico. El pronóstico para las gestaciones múltiples complicadas por TTTS se relaciona con la etapa de Quintero y la edad gestacional en la presentación. Se ha informado que más de tres cuartos de los casos en etapa I permanecen estables o regresan sin intervención. A la inversa, los resultados en aquellos identificados en la etapa III o superior son mucho peores, y la tasa de pérdida perinatal es de 70 a 100% sin intervención (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013). En el Hospital Parkland, entre los embarazos que se manejaron de manera expectante con TTTS, la mayoría tuvo una enfermedad temprana en el momento del diagnóstico y 50% de los casos en estadio I avanzaron (Duryea, 2016).

Existen varias terapias disponibles para el TTTS e incluyen la amniorreducción, la ablación con láser de las anastomosis placentarias vasculares, el feticida selectivo y la septostomía. Descrita más adelante en el capítulo 11 (p. 230), la amniorreducción describe el drenaje con aguja del exceso de líquido amniótico. La septostomía está creando intencionalmente un agujero en la membrana amniótica en división, pero en gran parte se ha abandonado como tratamiento (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013). Los datos comparativos de los ensayos aleatorios para algunas de estas otras técnicas se discuten a continuación.

El ensayo Eurofetos incluyó 142 mujeres con TTTS graves diagnosticadas antes de las 26 semanas. Las participantes fueron asignadas aleatoriamente a la ablación con láser de las anastomosis vasculares o a la amniorreducción en serie (Senat, 2004). Se encontró una tasa de supervivencia más alta hasta los 6 meses de edad para al menos un gemelo en los embarazos sometidos a ablación con láser: 76 *versus* 51%, respectivamente. Además, los análisis de los estudios aleatorizados confirman mejores resultados neonatales con la terapia con láser en comparación con la amniorreducción selectiva (Roberts, 2008; Rossi, 2008, 2009). Por el contrario, Crombleholme y asociados (2007), en un ensayo aleatorizado de 42 mujeres, encontraron tasas equivalentes de supervivencia a los 30 días de uno o ambos gemelos tratados con amniorreducción o ablación con láser fetoscópica selectiva –75 *versus* 65%,

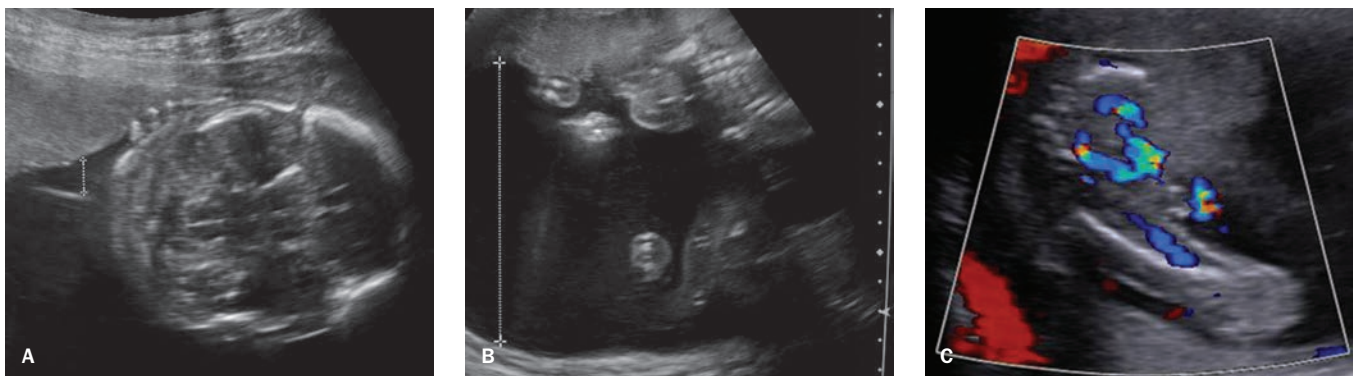


FIGURA 45-21 A. Ecografía de la etapa I TTTS a las 19 semanas de gestación. El oligohidramnios en el saco gemelar del donante hace que la membrana se enrolle esencialmente alrededor del “gemelo atascado” y lo suspenda de la pared uterina anterior. **B.** En este mismo embarazo, se observa hidramnios en el saco gemelar receptor. El bolsillo medido supera los 10 cm. **C.** TTTS en estadio II en un gemelo donante a las 17 semanas de gestación. El Doppler color resalta las arterias que delinean la vejiga fetal, que no contiene orina.

respectivamente. Además, la evaluación de gemelos del ensayo Eurofetus hasta los 6 años de edad no demostró un beneficio de supervivencia adicional más allá de los 6 meses o mejoró los resultados neurológicos en los pacientes tratados con láser (Salomon, 2010). En este momento, se prefiere la ablación con láser de las anastomosis para los TTTS graves (estadios II-IV). La terapia óptima para la enfermedad en estadio I es controvertida.

Después de la terapia con láser, es necesaria una estrecha vigilancia continua. Robyr y colegas (2006) informaron que una cuarta parte de los 101 embarazos tratados con láser requirieron una terapia invasiva adicional debido a TTTS recurrentes, o evidencia Doppler de arteria cerebral media (MCA, *middle cerebral artery*) de anemia o policitemia. Recientemente, en una comparación de la ablación selectiva con láser de anastomosis individuales *versus* ablación de toda la superficie de la placa coriónica a lo largo del ecuador vascular, Baschat y colaboradores (2013) encontraron que la fotocoagulación ecuatorial reducía la probabilidad de recurrencia.

En general, se ha considerado la reducción fetal selectiva si se presentan alteraciones severas del líquido amniótico y del crecimiento antes de las 20 semanas. En tales casos, ambos fetos típicamente morirán sin intervención. Cualquier sustancia inyectada en un gemelo puede afectar al otro gemelo debido a las circulaciones compartidas. Por tanto, para el feto elegido para la reducción, las técnicas de fetocida incluyen métodos que ocluyen la vena umbilical o el cordón umbilical al usar ablación por radiofrecuencia, ligadura fetoscópica o coagulación con energía láser, monopolar o bipolar (Challis, 1999; Chang, 2009; Parra-Cordero, 2016). Sin embargo, incluso después de estos procedimientos, los riesgos para el feto restante aún son apreciables (Rossi, 2009). Este tema se trata más a fondo en la página 891.

Secuencia de anemia policitemia en gemelos

Esta forma de transfusión fetal crónica, conocida como TAPS, se caracteriza por diferencias significativas de hemoglobina entre los gemelos donantes y receptores. Sin embargo, TAPS carece de las discrepancias en los volúmenes de líquido amniótico típicos de TTTS (Slaghekke, 2010). Se diagnostica antenatalmente por la velocidad sistólica pico (PSV) de MCA >1.5 múltiplos de la mediana (MoM) en el donante y <1.0 MoM en el gemelo receptor (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013). Según se informa, la forma espontánea de TAPS complica de 3 a 5% de los embarazos monocoriónicos, y ocurre en hasta 13% de los embarazos después de la fotocoagulación con láser de la placenta. Las TAPS *espontáneas* generalmente ocurren después de las 26 semanas de gestación, y las TAPS *iatrogénicas* se desarrollan dentro de las 5 semanas de un procedimiento (Lewi, 2013). Si bien Slaghekke y colegas (2010) han propuesto un sistema de estadificación, se necesitan más estudios para aclarar mejor la historia natural de las TAPS y su manejo. En resumen, la evidencia de compromiso fetal o mayores diferencias en la MCA por PSV entre gemelos eleva el escenario.

Secuencia de la perfusión arterial inversa de gemelos

También conocida como *gemelo acárdico*, ésta es una complicación rara pero grave de la gestación múltiple monocoriónica. Una incidencia estimada es de 1 caso en 35 000 nacimientos. En la secuencia clásica de perfusión arterial inversa de gemelos (TRAP), hay un gemelo donador normalmente formado que muestra características de insuficiencia cardíaca y un gemelo receptor que carece de un corazón (acardio) y otras estructuras. En una teoría, la secuencia TRAP es causada por una derivación placentaria arteria a arteria grande, a menudo también acompañada por una derivación vena a vena (figura 45-22). Dentro de la placenta única y compar-

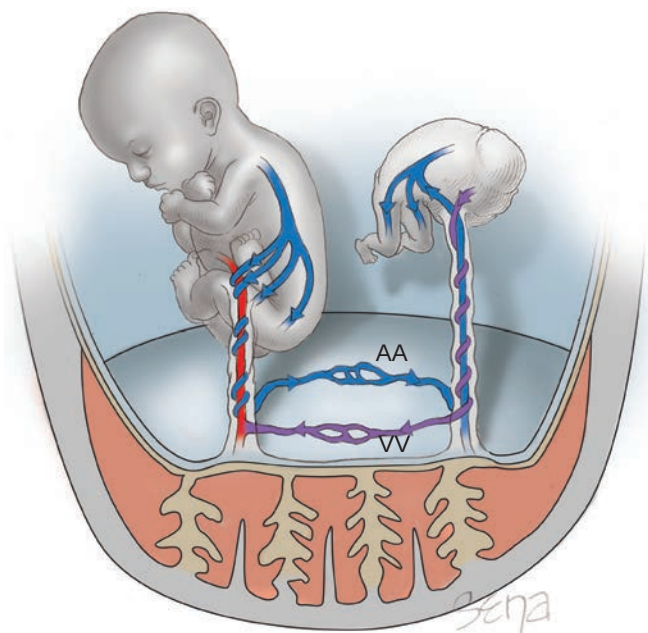


FIGURA 45-22 Secuencia de perfusión arterial invertida de gemelos. En la secuencia TRAP, por lo general hay un gemelo donante normalmente formado que tiene características de insuficiencia cardíaca y un gemelo receptor que carece de corazón. Se ha planteado la hipótesis de que la secuencia TRAP es causada por una gran derivación placentaria arteria a arteria, a menudo también acompañada por una derivación vena a vena. Dentro de la placenta única y compartida, la presión de perfusión del gemelo donante supera a la del gemelo receptor, que de este modo recibe un flujo sanguíneo inverso de su hermano gemelo. La sangre arterial “usada” que llega al gemelo receptor va preferentemente a sus vasos ilíacos y, por tanto, perfunde sólo la parte inferior del cuerpo. Esto interrumpe el crecimiento y el desarrollo de la parte superior del cuerpo.

tida, la presión de perfusión arterial del gemelo donante supera la del gemelo receptor, que recibe un flujo sanguíneo inverso que contiene sangre arterial desoxigenada de su cogemelo (Lewi, 2013). Esta sangre arterial “usada” llega al gemelo receptor a través de sus arterias umbilicales y, de preferencia, va a sus vasos ilíacos. Por tanto, sólo la parte inferior del cuerpo está perfundida y, por tanto, da como resultado que se interrumpe el crecimiento y el desarrollo de la parte superior del cuerpo. En estos casos, el crecimiento fallido de la cabeza se llama *acardius acephalus*; una cabeza parcialmente desarrollada con miembros identificables se llama *acardius myelacephalus*; y el fracaso de cualquier estructura reconocible para formarse es *acardius amorfo*, que se muestra en la **figura 45-23** (Faye-Petersen, 2006). Debido a esta conexión vascular, el gemelo donante normal no sólo debe apoyar su propia circulación, sino también bombear sangre a través del receptor acardiaco subdesarrollado. Esto puede llevar a cardiomegalia e insuficiencia cardíaca de alto rendimiento en el gemelo normal (Fox, 2007).

En el pasado, la tasa de mortalidad entre los gemelos surtidores superaba 50%. Esto se debió en gran parte a complicaciones de la prematuridad o de un estado de alto rendimiento prolongado que conduce a insuficiencia cardíaca (Dashe, 2001). El riesgo parece estar directamente relacionado con el tamaño del gemelo acárdico. Un método ecográfico para estimar el tamaño de gemelo acardiaco usa el volumen de una elipse: longitud $\times$ ancho $\times$ altura



FIGURA 45-23 Fotografía de un gemelo acárdico que pesa 475 gramos. La cabeza subdesarrollada se indica con una flecha negra y sus detalles se muestran en el recuadro. Se ve una pinza amarilla en su cordón umbilical. Su donante viable coge-melo nació por vía vaginal a las 36 semanas y pesó 2 325 g. (Usada con permiso del Dr. Michael D. Hnat.)

$\times \pi/6$. Cuando el volumen del gemelo acárdico es $<50\%$ del gemelo surtidor, el manejo expectante puede ser razonable dados los riesgos inherentes de la intervención fetal (capítulo 15, p. 326) (Jelin, 2010). Sin embargo, cuando el volumen del gemelo acardiaco es grande, generalmente se ofrece tratamiento. La ablación por radiofrecuencia (RFA, *radiofrequency ablation*) es la modalidad preferida de la terapia, y los informes contemporáneos ahora sugieren mejores resultados perinatales. La Red de Terapia Fetal de América del Norte revisó sus experiencias con 98 casos desde 1998 hasta 2008 en los que se realizó una RFA del cordón umbilical (Lee, 2013). La edad gestacional media en el momento del parto fue de 37 semanas y 80% de los neonatos sobrevivió (Lee, 2013). La edad gestacional promedio en el momento de la RFA fue de 20 semanas, y el volumen estimado en promedio de gemelos acardiaco bombeado fue de 90%. Las complicaciones mayores fueron rotura prematura de membranas y parto prematuro.

Curiosamente, las secuencias TRAP también pueden ocurrir en embarazos monoamnióticos. Los resultados perinatales de tales embarazos parecen ser peores que los de los casos diamnióticos monocoriónicos. Sugibayashi y asociados (2016) en una revisión de 40 casos informaron recientemente que la supervivencia de los gemelos con bomba después de la RFA fue de 88% en los embarazos diamnióticos monocoriónicos, pero sólo de 67% en los embarazos monoamnióticos.

■ Mola hidatidiforme coexistente con feto normal

Esta gestación única contiene un feto normal, y su coge-melo es un embarazo molar completo. Las tasas de prevalencia informadas varían de 1 en 22 000 a 1 en 100 000 embarazos (Dolapcioglu, 2009). Debe diferenciarse de un embarazo molar parcial, en el que un feto único anómalo —por lo general triploide— se acompaña de tejido molar (figura 20-4, p. 391). A veces, un embarazo de gеме-

los puede ocurrir con un gemelo normal en un saco y una mola parcial en el otro saco (McNamara, 2016).

El diagnóstico se hace por lo regular en la primera mitad del embarazo. Desde el punto de vista ecográfico, un gemelo de apariencia normal está acompañado por su coge-melo, que es una placenta grande que contiene múltiples quistes anecoicos pequeños (figura 20-4, p. 391). A menudo, estos embarazos terminan, pero la continuación del embarazo se adopta cada vez más. Primero, el pronóstico del embarazo no es tan malo como se pensaba anteriormente, y las tasas de nacimientos vivos varían entre 20 y 40% (Dolapcioglu, 2009; McNamara, 2016). En segundo lugar, el riesgo de enfermedad trofoblástica persistente es similar ya sea que el embarazo finalice o no (Massardier, 2009; Sebire, 2002). Dicho esto, dado el número limitado de casos, faltan datos sólidos para recomendaciones firmes. Es importante destacar que las complicaciones del manejo expectante incluyen sangrado vaginal, hipermesis gravídica, tirototoxicosis y preeclampsia de inicio temprano (McNamara, 2016). Muchas de estas complicaciones dan lugar a un parto prematuro con sus secuelas perinatales adversas asociadas, así como a la pérdida perinatal. Lógicamente, se necesita una estrecha vigilancia para aquellos que continúan con el embarazo.

CRECIMIENTO DISCORDANTE DE DOS FETOS

La desigualdad del tamaño fetal se desarrolla en alrededor de 15% de las gestaciones gemelares y puede reflejar una restricción del crecimiento patológico en un feto (Lewi, 2013; Miller, 2012). Generalmente, a medida que aumenta la diferencia de peso dentro de un par de gemelos, la tasa de mortalidad perinatal aumenta proporcionalmente. Si se desarrolla, el crecimiento restringido de un feto gemelo, a menudo denominado *restricción selectiva del crecimiento fetal*, por lo regular se desarrolla al final del segundo trimestre y principios del tercero. Una discordancia más temprana indica un mayor riesgo de muerte fetal en el gemelo más pequeño. Específicamente, cuando se identifica el crecimiento discordante antes de las 20 semanas, la muerte fetal ocurre en aproximadamente 20% de los fetos con crecimiento restringido (Lewi, 2013).

■ Etiopatogénesis

La causa de la desigualdad en el peso al nacer en los fetos gemelos a menudo no está clara, pero la etiología en los gemelos monocoriónicos probablemente difiere de la de los gemelos dicoriónicos. Debido a que la placenta individual no siempre se comparte en gemelos monocoriónicos, estos gemelos tienen mayores tasas de crecimiento discordante fuera de TTTS que los gemelos dicoriónicos. La discordancia en los gemelos monocoriónicos generalmente se atribuye a las anastomosis vasculares de la placenta que causan desequilibrio hemodinámico entre los gemelos. La presión reducida y la perfusión del gemelo donante pueden causar un crecimiento placentario y fetal disminuido. Aun así, el intercambio placentario desigual es probablemente el determinante más importante del crecimiento discordante en gemelos monocoriónicos (Lewi, 2013). Ocasionalmente, los gemelos monocoriónicos son de tamaño discordante porque son discordantes por anomalías estructurales.

La discordancia en gemelos dicoriónicos puede resultar de varios factores. Los fetos dicigóticos pueden tener un potencial genético de crecimiento diferente, especialmente si son de sexos opuestos. Segundo, debido a que las placentas están separadas y requieren más espacio de implantación, una placenta podría tener un sitio de implantación subóptimo. Bagchi y asociados (2006) ob-

servaron que la incidencia de discordancia severa es dos veces mayor en los trillizos que en los gemelos. Este hallazgo confiere credibilidad a la opinión de que la aglomeración en el útero es un factor en la restricción del crecimiento multifetal. El patólogo placentario puede jugar un papel también. En un estudio de 668 placentas gemelares, se observó una fuerte relación entre las anomalías histológicas placentarias y la discordancia del peso al nacer en embarazos gemelares dicoriónicos, pero no monocoriónicos (Kent, 2012).

■ Diagnóstico

La discordancia de tamaño entre gemelos se puede determinar ecográficamente. Dicho esto, las diferencias en la longitud de la corona no son factores predictivos confiables para la discordancia del peso al nacer (Miller, 2012). Así, la mayoría comienza la vigilancia por discordancia después del primer trimestre. Un método común utiliza la biometría fetal ecográfica para calcular un peso estimado para cada gemelo (capítulo 10, p. 184). El peso del gemelo más pequeño se compara con el del gemelo más grande. Por tanto, el porcentaje de discordancia se calcula como el peso del gemelo más grande menos el peso del gemelo más pequeño, luego se divide por el peso del gemelo más grande. Alternativamente, dado que la circunferencia abdominal (AC, *abdominal circumference*) refleja la nutrición fetal, algunos usan el valor de AC ecográfico de cada gemelo.

Con estos métodos, algunos diagnostican la restricción selectiva del crecimiento fetal si las mediciones de AC difieren más de 20 mm o si la diferencia de peso fetal estimada es de 20% o más. Dicho esto, se han utilizado varias disparidades de peso diferentes entre gemelos para definir la discordancia. Los datos acumulados sugieren que la discordancia de peso mayor de 25 a 30% predice con mayor precisión un resultado perinatal adverso. En Parkland, Hollier y colaboradores (1999) evaluaron retrospectivamente 1 370 nacimientos de pares de gemelos y la discordancia de peso estratificado en incrementos de 5% dentro de un rango de 15 a 40%. Encontraron que la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, convulsiones, leucomalacia periventricular, sepsis y enterocolitis necrotizante aumentó directamente con el grado de discordancia de peso. Las tasas de estas condiciones aumentaron sustancialmente si la discordancia excedía 25%. El riesgo relativo de muerte fetal aumentó significativamente a 5.6 si la discordancia fue más de 30% y aumentó a 18.9 si fue más de 40%.

■ Manejo

Ecografía seriada

El monitoreo ecográfico del crecimiento de gemelos se ha convertido en un pilar en el manejo. Los gemelos monocoriónicos por lo general son monitoreados con más frecuencia. Esto se debe a que su riesgo de muerte es mayor -3.6 versus 1.1% — y el riesgo de daño neurológico en el gemelo sobreviviente es sustancial en comparación con los riesgos en los gemelos dicoriónicos (Hillman, 2011; Lee, 2008). Thorson y colegas (2011) analizaron retrospectivamente 108 embarazos de gemelos monocoriónicos y encontraron que un intervalo de evaluación ecográfica >2 semanas se asoció con una etapa de Quintero más alta en el momento del diagnóstico TTTS. Estos hallazgos han llevado a algunos a recomendar el examen ecográfico en serie cada 2 semanas en gemelos monocoriónicos (Simpson, 2013; Society for Maternal-Fetal Medicine, 2013). Sin embargo, no se han realizado ensayos aleatorios sobre la frecuencia óptima de la vigilancia ecográfica en embarazos gemelares monocoriales. En el Hospital Parkland, los gemelos monocoriónicos se someten a una evaluación ecográfica para evaluar el crecimen-

to a intervalos de cada 4 semanas. Además, se realiza un examen de ultrasonido específico para buscar TTTS en cada intervalo de 2 semanas entre estos ecogramas.

Para los embarazos dicoriónicos, un informe reciente sugiere que la evaluación ecográfica cada 2 semanas identificaría más anomalías que motivan el parto (Corcoran, 2015). Aún no se ha determinado si esta práctica mejoraría los resultados perinatales. En nuestra institución, los gemelos dicoriónicos se evalúan ecográficamente cada 6 semanas.

Vigilancia fetal

Dependiendo del grado de discordancia y la edad gestacional, la vigilancia fetal puede estar indicada, especialmente si uno o ambos fetos exhiben un crecimiento restringido. Las pruebas sin estrés, el perfil biofísico y la evaluación Doppler de la arteria umbilical se han recomendado en el tratamiento de los gemelos. Sin embargo, ninguno se ha evaluado en ensayos prospectivos del tamaño adecuado (Miller, 2012).

Si se identifica discordancia en un embarazo gemelar monocoriónico, los estudios Doppler de la arteria umbilical en el feto más pequeño pueden ayudar a guiar el manejo (Gratacós, 2007). Es decir, los investigadores han correlacionado los resultados del Doppler de la arteria umbilical con los hallazgos placentarios y con el grado de restricción selectiva del crecimiento fetal para predecir el resultado fetal (Gratacós, 2012). Estas correlaciones han dado lugar a categorías de restricción selectiva del crecimiento fetal. El tipo I se caracteriza por un flujo diastólico final positivo, un menor grado de discordancia de peso y un curso clínico relativamente benigno. El tipo II muestra un flujo diastólico final persistentemente ausente en el gemelo más pequeño y conlleva un alto riesgo de deterioro y desaparición. El tipo III está intermitentemente ausente o se invierte el flujo diastólico final. Debido a las grandes anastomosis arteria a arteria asociada con las placentas en esta categoría, el tipo III se asocia con un menor riesgo de deterioro que el tipo II. En todos los casos evaluados se observó en algún grado, la placenta compartida de forma desigual.

Con gestaciones múltiples dicoriónicas sin complicaciones, el uso de la vigilancia anteparto no ha mejorado los resultados perinatales. En resumen, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016) recomienda que las pruebas antes del parto se realicen en gestaciones múltiples similares a las indicaciones de los fetos únicos (capítulo 17, p. 331).

En Parkland, todas las pacientes con discordancia de gemelos $\geq 25\%$ se someten a monitoreo diario como pacientes hospitalizadas. Los datos se limitan a establecer el momento óptimo del parto de gemelos sólo por la discordancia de tamaño. Para aquellos en edades gestacionales avanzadas, el parto puede continuar.

MUERTE FETAL

■ Muerte de un feto

En cualquier momento durante el embarazo múltiple, uno o más fetos pueden morir, de forma simultánea o secuencial. Las causas y la incidencia de muerte fetal están relacionadas con la cigosidad, corionicidad y concordancia del crecimiento.

En algunos embarazos, un feto muere alejado del término, pero el embarazo continúa con uno o más fetos vivos. Cuando esto ocurre temprano en el embarazo puede manifestarse como un gemelo que desaparece, como se discute en la página 871. En una gestación ligeramente más avanzada, la muerte fetal puede pasar desapercibida hasta el parto. En este caso, el parto de un recién nacido normal es seguido por la expulsión de un feto muerto que

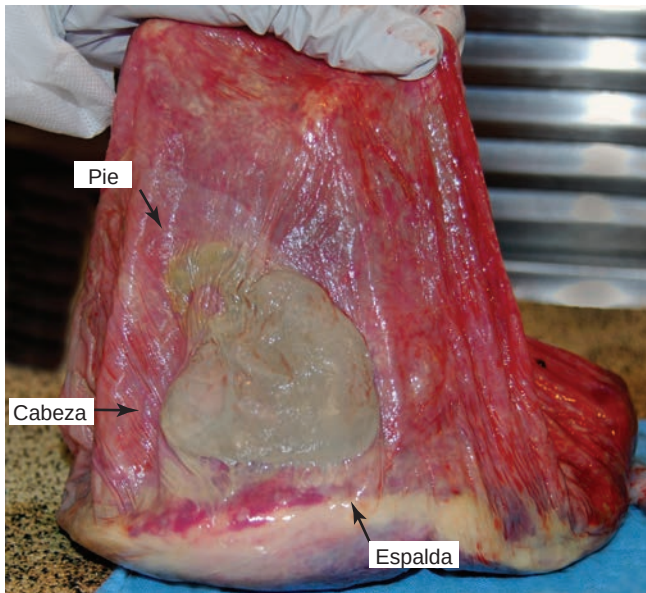


FIGURA 45-24 Este feto papiráceo es una masa ovoide de color canela comprimida contra las membranas fetales. Las partes anatómicas pueden identificarse como marcadas. La desaparición de este gemelo se había notado durante el examen ecográfico realizado a las 17 semanas de gestación. Su cogemelo viable nació a las 40 semanas. (Usada con permiso del Dr. Michael V. Zaretsky.)

apenas es identificable. Puede estar comprimido de forma apreciable —*fetus compressus*—, o aplanado notablemente a través de la desecación —*fetus papyraceus* (figura 45-24).

Como se muestra en la figura 45-25, el riesgo de muerte fetal está relacionado con la edad gestacional en todos los gemelos, pero es mucho más alto para los embarazos de gemelos monocoriónicos antes de las 32 semanas de gestación. En una revisión de 9 822 embarazos de gemelos, Morikawa y colaboradores (2012) informa-

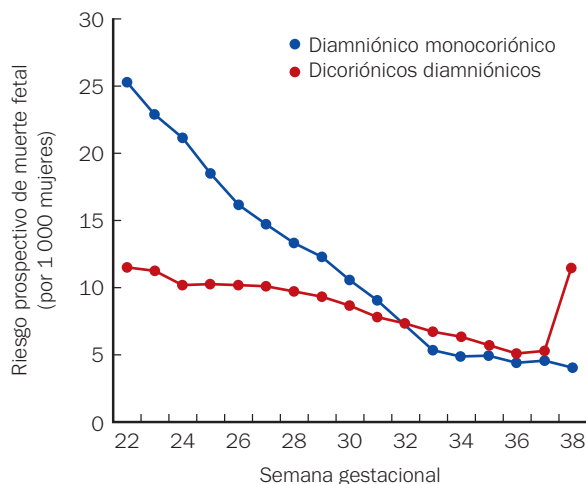


FIGURA 45-25 Riesgo prospectivo de muerte fetal entre las mujeres que alcanzaron una semana gestacional determinada (por cada 1 000 mujeres). (Reproducida con permiso de Morikawa M, Yamada T, Yamada T, et al. Prospective risk of stillbirth: monozygotic diamniotic twins vs. dizygotic twins. *J Perinat Med* 2012 Jan 10;40(3):245-249.)

ron que 2.5% de los gemelos diamnióticos monocoriónicos mayores de 22 semanas tuvieron una muerte de uno o ambos gemelos. Esto se compara con 1.2% de los gemelos dicoriónicos. En esta misma revisión, las mujeres con gemelos diamnióticos monocoriónicos que perdieron un gemelo tenían 16 veces más probabilidades de experimentar la muerte del cogemelo que las mujeres con gemelos dicoriónicos que perdieron un gemelo. Otras investigaciones han encontrado tendencias similares (Danon, 2013; Hillman, 2011; Mahony, 2011).

Otros factores que afectan el pronóstico para el gemelo sobreviviente incluyen la edad gestacional en el momento de la muerte y la duración entre la muerte y el parto del gemelo sobreviviente. Con un gemelo desaparecido, el riesgo de muerte después del primer trimestre no aumenta para el sobreviviente. Sin embargo, cuando un feto muere en el segundo trimestre o más tarde, el efecto de la edad gestacional en el momento de la muerte y el riesgo de mortalidad para el cogemelo son menos claros. En un análisis realizado por Hillman y colegas (2011), las tasas de muerte de cogemelo no se vieron afectadas, independientemente de si la primera muerte ocurrió entre las 13 y las 27 semanas de gestación o entre las 28 y las 34 semanas. Sin embargo, en los casos con la muerte de un gemelo después del primer trimestre, aumentaron las probabilidades de parto prematuro espontáneo e iatrogénico del gemelo vivo restante (Hillman, 2011). El parto prematuro fue cinco veces más probable en gestaciones gemelares monocoriónicas complicadas por la desaparición de un gemelo entre las 28 y las 33 semanas de gestación. Si el feto murió después de 34 semanas, las tasas de parto prematuro fueron similares.

El pronóstico neurológico para un cogemelo sobreviviente depende casi exclusivamente de la corionicidad. En su revisión exhaustiva, Ong y colaboradores (2006) encontraron una tasa de anomalías neurológicas de 18% en gemelos con placentación monocoriónica en comparación con sólo 1% en aquellos con placentación dicoriónica. En otra revisión, en embarazos de gemelos complicados por una muerte fetal única antes de las 34 semanas, se identificó un riesgo cinco veces mayor de morbilidad del desarrollo neurológico en los gemelos monocoriónicos en comparación con los gemelos dicoriónicos. Si el feto murió después de las 34 semanas, la probabilidad de déficits neurológicos fue esencialmente la misma entre los embarazos gemelares monocoriónicos y dicoriónicos (Hillman, 2011).

Más adelante en la gestación, la muerte de uno de los fetos múltiples podría, en teoría, desencadenar defectos de coagulación en la madre. Sólo se han informado algunos casos de coagulopatía materna después de una muerte fetal en un embarazo gemelar. Probablemente esto se deba a que el gemelo sobreviviente por lo regular es liberado a las pocas semanas de la desaparición (Eddib, 2006). Dicho esto, hemos observado una coagulopatía de consumo transitoria y corregida espontáneamente en gestaciones múltiples en las que un feto murió y se mantuvo en el útero junto con su gemelo sobreviviente. La concentración plasmática de fibrinógeno en un comienzo disminuyó, pero luego aumentó de manera espontánea y el nivel de productos de degradación de fibrinógeno-fibrina en suero aumentó en un inicio, aunque después volvió a los niveles normales. En el momento del parto, las porciones de la placenta que suministraban al feto vivo parecían normales. Por el contrario, la parte que una vez había provisto para el feto muerto era el sitio de deposición masiva de fibrina.

Manejo

Las decisiones deben basarse en la edad gestacional, la causa de la muerte y el riesgo para el feto sobreviviente. Las pérdidas del primer trimestre no requieren vigilancia adicional para esta indicación específica. Si la pérdida se produce después del primer trimes-

tre, el riesgo de muerte o daño al sobreviviente se limita en gran medida a gestaciones gemelas monocoriales. La morbilidad en el gemelo monocoriónico sobreviviente casi siempre se debe a anastomosis vasculares, que a menudo causan la muerte de un gemelo seguido de hipotensión súbita en el otro (p. 878). Por este motivo, si un feto de una gestación gemela monocorial muere después del primer trimestre, pero antes de la viabilidad, se puede considerar la interrupción del embarazo (Blickstein, 2013). En ocasiones, la muerte de uno, pero no de todos los fetos, es el resultado de una complicación materna, como la cetoacidosis diabética o la preeclampsia grave con desprendimiento. El manejo del embarazo se basa en el diagnóstico y el estado de la madre y del feto sobreviviente. Si la muerte de un gemelo dicoriónico se debe a una anomalía congénita discordante en el primer trimestre, no debe afectar al gemelo sobreviviente.

La muerte fetal única durante el final del segundo trimestre y el principio del tercero presenta el mayor riesgo para el gemelo sobreviviente. Aunque los riesgos de muerte subsiguiente o daño neurológico para el sobreviviente son comparativamente más altos para los gemelos monocoriónicos en esta edad gestacional, el riesgo de parto prematuro es igualmente mayor en los gemelos mono y dicoriónicos (Ong, 2006). El parto por lo regular ocurre dentro de las 3 semanas posteriores al diagnóstico de muerte fetal, por lo que se deben considerar los corticosteroides prenatales para la madurez pulmonar de los sobrevivientes (Blickstein, 2013). En cualquier caso, a menos que el ambiente intrauterino sea hostil, el objetivo es prolongar el embarazo prematuro.

El momento del parto electivo después del tratamiento conservador de una muerte fetal única tardía en el segundo trimestre o principios del tercer trimestre es discutible. Los gemelos dicoriónicos probablemente nacer de manera segura a término. Las gestaciones gemelas monocoriónicas son más difíciles de manejar y con frecuencia se realizan entre las 34 y 37 semanas de gestación (Blickstein, 2013). En los casos de muerte fetal única a término, especialmente cuando la etiología no está clara, la mayoría opta por el parto en lugar del manejo expectante. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016) también respalda un enfoque individualizado para tales casos.

■ Muerte inminente de un feto

Durante las pruebas de vigilancia del bienestar antes del parto, los resultados anormales en un gemelo, pero no en el otro, plantean un dilema particular. El parto puede ser la mejor opción para el feto comprometido, pero puede causar la muerte debido a la inmadurez del cogemelo. Si se confirma la madurez pulmonar fetal, es posible salvar tanto al feto sano como a su hermano en peligro. Desafortunadamente, el manejo ideal si los gemelos son inmaduros es problemático, pero debe basarse en las posibilidades de supervivencia intacta para ambos fetos. A menudo, el feto comprometido está severamente restringido en su crecimiento o anómalo. Por tanto, es ventajoso realizar una amniocentesis para el análisis cromosómico fetal en mujeres en edad materna avanzada que tienen embarazos gemelares, incluso para aquellas que continuarían con su embarazo independientemente del diagnóstico. La identificación de anomalías cromosómicas en un feto permite decisiones racionales con respecto a las intervenciones.

CUIDADO PRENATAL

Con el tratamiento prenatal del embarazo múltiple, los objetivos primarios apuntan a prevenir o interrumpir las complicaciones a medida que se desarrollan. Un imperativo importante es prevenir el parto prematuro de recién nacidos marcadamente inmaduros.

En el Parkland Hospital, las pacientes con gestaciones múltiples se ven cada 2 semanas a partir de las 22 semanas de gestación. En cada visita se realiza un examen cervical digital para detectar acortamiento o dilatación cervical. La identificación de otras complicaciones únicas discutidas anteriormente también puede conducir a intervenciones que incluyen ingreso o parto prematuro.

■ Dieta

Junto con las visitas prenatales más frecuentes, la dieta materna debe proporcionar requisitos adicionales de calorías, proteínas, minerales, vitaminas y ácidos grasos esenciales. El Instituto de Medicina (2009) recomienda un aumento de peso de 16.8 a 24.5 kg para grávidas con gemelos y un BMI normal. En su revisión, Goodnight y Newman (2009) avalan la suplementación de micronutrientes como calcio, magnesio, zinc y vitaminas C, D y E. Esto se basa en los niveles de ingesta superiores de la Junta de Alimentos y Nutrición del Instituto de Medicina. La ingesta calórica aumentada recomendada diariamente para mujeres con gemelos es de 40 a 45 kcal/kg/día. Las dietas contienen 20% de proteínas, 40% de carbohidratos y 40% de grasa divididas en tres comidas y tres meriendas al día.

■ Ecografía

Como se señaló con anterioridad (p. 882), los exámenes ecográficos seriados por lo general se realizan durante el tercer trimestre para buscar un crecimiento fetal anormal y evaluar el volumen de líquido amniótico. El oligohidramnios asociado puede indicar una patología uteroplacentaria y debe impulsar una evaluación adicional del bienestar fetal. Dicho esto, cuantificar el volumen del líquido amniótico en la gestación múltiple a veces es difícil. Algunos miden la bolsa vertical más profunda en cada saco o evalúan el fluido de manera subjetiva. Magann y colaboradores (2000) compararon la evaluación subjetiva y varios métodos objetivos para evaluar el volumen de líquido amniótico en 23 grupos de gemelos. Encontraron que todos los métodos son igualmente malos para predecir volúmenes anormales en gemelos diamnióticos. En el Hospital Parkland, el bolsillo vertical más profundo se mide en cada saco. Una medida <2 cm se considera oligohidramnios, y una medida >8 cm se considera hidramnios (Duryea, 2017; Hernandez, 2012).

■ Vigilancia fetal anteparto

De los métodos de vigilancia, la prueba sin estrés o el perfil biofísico a menudo se seleccionan para gestaciones múltiples gemelas o de orden superior. Debido a las complejas complicaciones asociadas con estas gestaciones y las posibles dificultades técnicas para diferenciar a los fetos durante las pruebas antes del parto, la utilidad de estos métodos parece limitada. Según DeVoe (2008), los pocos estudios exclusivos de las pruebas sin estrés en gemelos sugieren que el método funciona igual que en los embarazos únicos.

Elliott y Finberg (1995) utilizaron el perfil biofísico como el método principal para monitorear las gestaciones múltiples de orden superior. Informaron que cuatro de los 24 embarazos monitoreados tuvieron un resultado pobre a pesar de las puntuaciones de perfil biofísico tranquilizadoras. Aunque las pruebas biofísicas se realizan comúnmente en gestaciones múltiples, no hay datos suficientes para determinar su eficacia (DeVoe, 2008).

Se han reportado hallazgos similares con la adición de velocimetría Doppler de la arteria umbilical en gemelos con crecimiento concordante. Por ejemplo, cuando la velocimetría Doppler de la arteria umbilical se agregó al tratamiento en comparación con las pruebas fetales sólo basadas en parámetros de crecimiento

fetal en ausencia de discordancia de crecimiento, los resultados perinatales no mejoraron (Giles, 2003). Del mismo modo, Hack y asociados (2008) investigaron la utilidad de la velocimetría Doppler de la arteria umbilical en 67 gestaciones gemelas monocoriales sin complicaciones y no encontraron diferencias en las tasas de mortalidad utilizando índices de pulsatilidad de la arteria umbilical.

Todos los esquemas de prueba tienen tasas altas de falsos positivos en casos únicos, y los datos sugieren que las pruebas en gestaciones múltiples no son mejores. En casos de pruebas anormales en un gemelo y resultados normales en el otro, el parto prematuro iatrogénico sigue siendo una preocupación importante. Las opciones son similares a las descritas en el tratamiento de la muerte fetal inminente (p. 884).

PARTO PREMATURO

El parto prematuro es común en los embarazos múltiples y puede complicar hasta 50% de los embarazos de gemelos, 75% de los triples y 90% de los embarazos cuádruples (Elliott, 2007). Al igual que el parto prematuro único, la infección intraamniótica se documenta en alrededor de un tercio de los casos de embarazos gemelares (Oh, 2017).

En gemelos, la proporción de nacimientos prematuros varía ampliamente de 40 a 70% (Giuffre, 2012). Por ejemplo, las mujeres negras tienen mayores riesgos de parto prematuro (Grant, 2017).

■ Predicción del parto prematuro

Un objetivo importante de la atención prenatal multifetal es la predicción precisa de las pacientes con probabilidades de experimentar un parto prematuro. En la última década, se ha demostrado que la longitud cervical es un potente predictor del trabajo de parto prematuro y el parto. To y asociados (2006) midieron ecográficamente la longitud del cuello uterino en 1 163 embarazos gemelares entre las 22 y 24 semanas de gestación. Las tasas de parto prematuro antes de las 32 semanas fueron de 66% en aquellas con longitudes cervicales de 10 mm; 24% para longitudes de 20 mm; y sólo 1% para 40 mm. En una revisión, Conde-Agudelo y colaboradores (2010) concluyeron que una longitud cervical <20 mm era más precisa para predecir el nacimiento antes de las 34 semanas, con una especificidad de 97% y un índice de probabilidad positivo de 9.0. Kindinger y colegas (2016) señalaron que la predicción dependía tanto de la longitud cervical como de la edad gestacional al momento de la determinación. Un estudio comparó las mediciones seriadas de longitud cervical con una única medición a mitad de la gestación. Estos autores encontraron que las evaluaciones múltiples eran más precisas para determinar el riesgo de parto prematuro de mellizos en mujeres asintomáticas (Melamed, 2016a). En otro estudio, un cambio en la longitud cervical ≥ 0.2 cm identificó embarazos en riesgo de parto antes de las 35 semanas (Moroz, 2017). De manera interesante, se encontró que un examen interno cerrado por examen digital era tan predictivo del parto pospuesto, como lo fue la combinación de una longitud cervical normal medida ecográficamente y un resultado negativo de la prueba de fibronectina fetal (McMahon, 2002). Desafortunadamente, la evaluación de la longitud cervical en embarazos de gemelos no se ha asociado con mejores resultados (Gordon, 2016).

■ Prevención del parto prematuro

Se han evaluado varios esquemas para prevenir el parto prematuro y el parto. En los últimos años, se ha demostrado que algunos

disminuyen el riesgo de parto prematuro, pero sólo en subgrupos de embarazos únicos. En general, la mayoría han sido decepcionalmente ineficaces tanto para embarazos de feto único como multifetales (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016).

Reposo en cama

La mayor parte de la evidencia sugiere que la hospitalización de rutina no prolonga el embarazo múltiple. En un metaanálisis, la práctica no redujo el riesgo de parto prematuro o mortalidad perinatal (Crowther, 2010). En el Hospital Parkland, la hospitalización electiva se comparó con el tratamiento ambulatorio, y no se encontraron ventajas (Andrews, 1991). Sin embargo, es importante destacar que casi la mitad de las mujeres tratadas como pacientes ambulatorios requirieron ingreso por indicaciones específicas, como hipertensión o amenaza de parto prematuro.

La actividad física limitada, la baja laboral anticipada, las visitas más frecuentes de atención médica y los exámenes ecográficos y la educación materna estructurada con respecto a los riesgos de parto prematuro se han recomendado para reducir las tasas de nacimientos prematuros en mujeres con fetos múltiples. Sin embargo, poca evidencia sugiere que estas medidas cambien sustancialmente el resultado.

Tocolísis profiláctica

Esto no ha sido estudiado extensivamente en embarazos múltiples. En una revisión de la terapia profiláctica por vía oral de betamiméticos que incluyó 374 embarazos gemelares, el tratamiento no redujo la tasa de partos de gemelos antes de las 37 o antes de las 34 semanas de gestación (Yamasmit, 2015). A la luz de la advertencia de la Administración de Alimentos y Medicamentos contra el uso de terbutalina oral debido a los efectos secundarios de la madre, el uso profiláctico de los medicamentos betamiméticos en las gestaciones múltiples parece injustificado.

Terapia de progesterona intramuscular

Aunque es algo efectiva en la reducción del parto prematuro recurrente en mujeres con un embarazo único, las inyecciones semanales de 17 alfa-hidroxiprogesterona caproato (17-OHP-C, 17 *alpha*-hydroxyprogesterone caproate) no son efectivas para las gestaciones múltiples (Caritis, 2009; Rouse, 2007). Estos resultados se corroboraron en un ensayo aleatorio de 240 embarazos de gemelos (Combs, 2011). Además, las mujeres que tenían gemelos y tenían una longitud cervical <36 mm (percentil 25) no se beneficiaron a pesar de su mayor riesgo de parto prematuro (Durnwald, 2010). Senat y colegas (2013) asignaron 165 mujeres asintomáticas con gemelos y una longitud cervical <25 mm a 17-OHP-C y tampoco encontraron una reducción en la tasa de parto antes de las 37 semanas. Por último, en una evaluación de las concentraciones de fármaco en plasma, las concentraciones más altas de 17-OHP-C se asociaron con una edad gestacional más temprana en el momento del parto (Caritis, 2012). Los autores concluyeron que el 17-OHP-C puede disminuir negativamente la edad gestacional en el parto en mujeres con gestaciones gemelas. En resumen, la administración de 17-OHP-C por vía intramuscular a mujeres con embarazos gemelares, incluso a aquellas con un cuello uterino acortado, no reduce el riesgo de parto prematuro.

Terapia de progesterona vaginal

La progesterona micronizada administrada por vía vaginal a mujeres con gemelos para prevenir el parto prematuro ha dado resultados contradictorios. Cetingoz y colaboradores (2011) administraron 100 mg de progesterona micronizada por vía intravaginal diaria-

mente desde las 24 a las 34 semanas de gestación. Esta práctica redujo las tasas de parto antes de las 37 semanas de 79 a 51% en 67 mujeres con gemelos. En contraste, varios estudios no han logrado demostrar una reducción en la tasa de nacimientos prematuros en mujeres que reciben diversas formulaciones de progesterona vaginal. En el ensayo Prevención del Parto Prematuro en Gestaciones Gemelares (PREDICT, Prevention of Preterm Delivery in Twin Gestations), 677 mujeres con gemelos fueron asignadas aleatoriamente para recibir pesarios de progesterona profilácticos de 200 mg o pesarios de placebo (Rode, 2011). La progesterona no logró reducir las tasas de partos antes de las 34 semanas. En un análisis de subgrupos que incluyó sólo pacientes con un cuello uterino corto o un historial de parto prematuro previo, tampoco se encontró ningún beneficio (Klein, 2011). Norman y colegas (2009) tampoco observaron tasas más bajas de partos antes de las 34 semanas con el tratamiento con gel de progesterona.

Romero y colegas (2017) realizaron un metaanálisis de datos de pacientes individuales de 303 mujeres con gestación de gemelos y un cuello uterino corto aleatorizado para recibir progesterona vaginal o ningún tratamiento. Informaron una reducción significativa del riesgo de parto prematuro antes de las 30 semanas de gestación y mejores resultados perinatales combinados en las mujeres tratadas. Actualmente en el Hospital Parkland, el tratamiento de grávidas con gestaciones múltiples no suele incluir la progesterona en ninguna formulación.

El Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development) de Eunice Kennedy Shriver actualmente está inscribiendo a pacientes en un ensayo aleatorizado, controlado con placebo para evaluar aún más el uso de progesterona vaginal micronizada o el pesario de Arabin, descrito posteriormente (PROSPECT, 2015). El resultado primario es el parto antes de las 35 semanas o la pérdida fetal.

Cerclaje cervical

El cerclaje profiláctico no mejora el resultado perinatal en mujeres con embarazos múltiples. Los estudios han incluido mujeres que no fueron especialmente seleccionadas, sino también aquellas que fueron seleccionadas debido a un cuello uterino acortado que se identificó ecográficamente (Houlihan, 2016; Newman, 2002; Rebarber, 2005). De hecho, en el último grupo, el cerclaje puede empeorar los resultados (Berghella, 2005; Roman, 2013).

El *cerclaje de rescate* en pacientes con una gestación gemelar en el segundo trimestre y un cuello uterino dilatado puede ser beneficioso. Roman y colaboradores (2016) informaron un estudio de cohorte retrospectivo en el que las mujeres que se sometieron a un cerclaje de rescate tuvieron resultados neonatales significativamente mejores que aquellas sin cerclaje.

Pesario

Se ha propuesto un pesario vaginal que rodea y comprime teóricamente el cuello uterino, altera la inclinación del canal cervical y alivia la presión directa sobre el orificio cervical interno como alternativa al cerclaje. Uno de los más populares es el pesario Arabin de silicona. En un estudio de su uso en mujeres con un cuello uterino corto, entre las 18 y 22 semanas de gestación, un análisis de subgrupos de 23 mujeres con gemelos mostró una reducción significativa en la tasa de partos antes de las 32 semanas, en comparación con la tasa a los 23 embarazos de control (Arabin, 2003). En otro ensayo con diseño aleatorio, las mujeres tratadas con un pesario cervical tuvieron significativamente menos nacimientos antes de las 34 semanas (Goya, 2016).

Otros estudios han sido menos favorables. En el ensayo aleatorizado de Pesarios en el Embarazo Múltiple como Prevención

del Parto Prematuro (ProTWIN, Pessaries in Multiple Pregnancy as a Prevention of Preterm Birth), 813 mujeres no seleccionadas con gemelos recibieron el pesario de Arabin entre las 12 y las 20 semanas o ningún tratamiento (Liem, 2013). El pesario no logró reducir el parto prematuro en general, pero sí disminuyó las tasas de parto antes de las 32 semanas (29 *versus* 14%) en un subconjunto de mujeres con una longitud cervical <38 mm. Se informaron resultados similares en un ensayo multicéntrico aleatorizado con un total de 1 180 embarazos de gemelos (Nicolaidis, 2016). Un estudio aleatorio más pequeño que utilizó un *pesario de taza Bioteque* no mostró diferencias en los resultados (Berghella, 2017). En este momento, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos no recomienda el uso del pesario (2016). Como se señaló anteriormente, se anticipa que los resultados de la prueba PROSPECT en curso proporcionarán más datos.

■ Tratamiento del parto prematuro

Aunque muchos abogan por su uso, la terapia con agentes tocolíticos para prevenir el trabajo de parto prematuro en el embarazo múltiple no produce resultados neonatales medibles mejorados (Chauhan, 2010; Gyetvai, 1999). Otra advertencia es que la terapia tocolítica en mujeres con un embarazo múltiple conlleva mayores riesgos que en el embarazo único. Esto se debe en parte a la hipervolemia aumentada inducida por el embarazo, que aumenta las demandas cardíacas y aumenta la susceptibilidad al edema pulmonar iatrogénico (capítulo 47, p. 917). Gabriel y colegas (1994) compararon los resultados de 26 embarazos de gemelos y seis triples con los de 51 casos únicos —todos tratados con un medicamento betamimético para el parto prematuro. Las mujeres con gestación múltiple tuvieron significativamente más complicaciones cardiovasculares —43 *versus* 4%—, incluidas tres grávidas con edema pulmonar. En un análisis retrospectivo, Derbent y colaboradores (2011) evaluaron la tocolisis de nifedipino en 58 embarazos únicos y 32 embarazos de gemelos. Estos autores informaron una mayor incidencia de efectos secundarios como la taquicardia materna en mujeres con mellizos —19 *versus* 9%.

Glucocorticoides para la maduración pulmonar

La administración de corticosteroides para estimular la maduración pulmonar fetal no se ha estudiado bien en la gestación múltiple. Sin embargo, estos medicamentos lógicamente deberían ser tan beneficiosos para los múltiples como para los únicos (Roberts, 2006). En un gran estudio retrospectivo que evaluó la eficacia del tratamiento con betametasona en embarazos prematuros de gemelos *versus* prematuros únicos, no se identificaron diferencias en la morbilidad neonatal entre los dos grupos (Melamed, 2016b). Gyamfi y sus colaboradores (2010) valoraron las concentraciones de betametasona en mujeres que recibieron corticosteroides prenatales semanales y no encontraron diferencias en los niveles entre gemelos y únicos. A la inversa, otro estudio halló relaciones más bajas entre el cordón y la madre de dexametasona en embarazos de gemelos en comparación con embarazos únicos (Kim, 2017). Estos tratamientos se discuten en el capítulo 42 (p. 823). En este momento, las pautas para el uso de estos agentes no difieren de las de las gestaciones únicas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016).

■ Ruptura prematura de la membrana pretérmino

La frecuencia de ruptura prematura de membranas pretérmino (PPROM, *preterm premature rupture of membranes*) aumenta con la

pluralidad creciente. En un estudio basado en la población de más de 290 000 nacidos vivos, la proporción de nacimientos prematuros complicado por la ruptura prematura fue de 13.2% en embarazos únicos (Pakrashi, 2013). Esta tasa se compara con tasas de 17, 20, 20 y 100% en gemelos, trillizos, cuádruples e incluso en múltiplos de orden superior, respectivamente. Las gestaciones múltiples con PPRM se manejan de manera expectante similar a los embarazos únicos (capítulo 42, p. 820). Ehsanipoor y colegas (2012) compararon los resultados de 41 embarazos gemelares y 82 embarazos únicos, ambos con rotura de membranas entre 24 y 32 semanas. Descubrieron que la mediana del número de días hasta el parto posterior fue en general más corta para los gemelos —3.6 días en comparación con 6.2 días para los hijos únicos. Esta diferencia de latencia fue significativa en los embarazos después de 30 semanas —1.7 días y 6.9 días. Es importante destacar que la latencia de más de 7 días se aproximó a 40% en ambos grupos.

■ Parto retrasado del segundo gemelo

Con poca frecuencia, después del nacimiento prematuro del feto presentador, puede ser ventajoso que el feto(s) no nacido permanezca en el útero. Trivedi y Gillett (1998) revisaron 45 informes de casos de nacimientos asíncronos en gestaciones múltiples. Aunque los resultados informados pueden reflejar un sesgo, los embarazos con un gemelo o un trío retenido sobrevivientes continuaron durante un promedio de 49 días. El manejo con tocolíticos, antimicrobianos profilácticos o cerclaje no obtuvo ninguna ventaja. En su experiencia de 10 años, Roman y colaboradores (2010) informaron una latencia media de 16 días en 13 embarazos de gemelos y cinco triples con el parto del primer feto entre las 20 y las 25 semanas de gestación. La supervivencia del recién nacido primogénito fue de 16%. Aunque 54% de los fetos retenidos sobrevivieron, sólo 37% de los sobrevivientes lo hicieron sin mayor morbilidad. Livingston y colaboradores (2004) describieron 14 embarazos en los que se realizó un intento activo de retrasar el parto de 19 fetos después del parto del primer neonato. Sólo un feto sobrevivió sin secuelas importantes, y una madre desarrolló síndrome de sepsis con choque. Arabin y Van Eyck (2009) informaron mejores resultados en algunos de los 93 embarazos de gemelos y 34 tripletes que calificaron para un parto retrasado en su centro durante un periodo de 17 años.

Si se intenta un parto asíncrono, debe realizarse una evaluación cuidadosa de la infección, el desprendimiento y las anomalías congénitas. La madre debe ser bien aconsejada, en particular con respecto a la posibilidad de una infección grave y potencialmente mortal. El rango de edad gestacional en el que los beneficios superan los riesgos de retraso en el parto es probablemente limitado. Evitar los partos entre las 23 y las 26 semanas sería lo más beneficioso. En nuestra experiencia, los buenos candidatos para retrasos en el parto son raros.

TRABAJO DE PARTO Y PARTO

■ Preparativos

Se puede encontrar una letanía de complicaciones durante el trabajo de parto y el parto de múltiples fetos. Además del parto prematuro, las tasas de disfunción contráctil uterina, presentación fetal anormal, prolapso del cordón umbilical, placenta previa, desprendimiento de placenta, parto quirúrgico emergente y hemorragia posparto por atonía uterina son más altas. Todos éstos deben ser anticipados y, por tanto, ciertas precauciones y arreglos especiales son prudentes. Éstos deben incluir lo siguiente.

1. Un asistente obstétrico debidamente capacitado debe permanecer con la madre durante todo el trabajo de parto. El control electrónico continuo es preferible. Si las membranas se rompen y el cuello uterino se dilata, el feto presente se monitoriza internamente.
2. Se establece un sistema de infusión intravenosa capaz de suministrar líquido rápidamente. En ausencia de hemorragia, se infunde Ringer con lactato o una solución acuosa de dextrosa a una velocidad de 60 a 125 mL/h.
3. La sangre para transfusión está disponible si es necesario.
4. Debería estar presente un obstetra experto en la identificación intrauterina de partes fetales y en la manipulación intrauterina de un feto.
5. Se dispone fácilmente de una máquina de ecografía para evaluar la presentación y la posición de los fetos durante el trabajo de parto y para visualizar los fetos restantes después del parto del primero.
6. Un equipo de anestesia está disponible de inmediato en el caso de que sea necesaria la cesárea de emergencia o de la manipulación intrauterina para el parto vaginal.
7. Para cada feto, al menos un asistente que tenga experiencia en reanimación y atención de recién nacidos y que haya sido informado adecuadamente del caso debe estar disponible de inmediato.
8. El área de parto debe proporcionar espacio adecuado para que los miembros del equipo de enfermería, obstetricia, anestesia y pediatría trabajen de manera eficaz. El equipo debe estar en el sitio para proporcionar anestesia de emergencia, intervención quirúrgica y reanimación materna y neonatal.

■ Tiempo de parto

Varios factores afectan este momento e incluyen la edad gestacional, el crecimiento fetal, la madurez pulmonar y la presencia de complicaciones maternas. Según la determinación de la relación lecitina-esfingomielina, la maduración pulmonar suele ser sincrónica en gemelos (Leveno, 1984). Además, aunque esta proporción por lo general no excede de 2.0 hasta las 36 semanas en embarazos únicos, a menudo excede este valor en alrededor de las semanas 32 en embarazos múltiples. Se han observado valores similares de surfactante en gemelos después de las 31 semanas de gestación (McElrath, 2000). En una comparación de la morbilidad respiratoria en 100 gemelos y 241 recién nacidos únicos nacidos por cesárea antes del trabajo del parto, Ghi y colaboradores (2013) encontraron menos morbilidad respiratoria neonatal en los gemelos, especialmente en los de parto <37 semanas de gestación. Sin embargo, en algunos casos, la función pulmonar puede ser marcadamente diferente, y el feto gemelo más estresado y pequeño es típicamente más maduro.

En el otro extremo del espectro, Bennett y Dunn (1969) sugirieron que un embarazo gemelar de 40 semanas o más debería considerarse después del término. Los neonatos gemelos nacidos muertos que nacieron a las 40 semanas o más tuvieron comúnmente características similares a las de los nacimientos únicos posmaduros (capítulo 43, p. 836). A partir de un análisis de casi 300 000 nacimientos de gemelos, a las 39 semanas y más, el riesgo de muerte fetal posterior fue mayor que el riesgo de mortalidad neonatal (Kahn, 2003).

A partir de sus pautas, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016) recomienda el parto a las 38 semanas para los embarazos mellizos dicoriónicos sin complicaciones. Las mujeres con embarazos gemelares diamnióticos monocoriales sin complicaciones pueden tener un parto entre 34 y 37^{6/7} semanas. Y, para las pacientes con embarazos gemelares monoamnióticos, el parto se recomienda entre las 32 y 34 semanas. En el Hospital Parkland, generalmente seguimos estas recomendaciones, pero no realiza-

mos rutinariamente partos de gemelos diamniónicos monocoriónicos antes de las 37 semanas, a menos que se presente otra indicación obstétrica.

■ Evaluación de la presentación fetal

Además de los preparativos estándares para la realización del trabajo de parto y el parto, mencionados en el capítulo 22, existen consideraciones especiales para las mujeres con un embarazo múltiple. Primero, las posiciones y presentaciones de los fetos se confirman mejor ecográficamente. Aunque se puede encontrar cualquier posible combinación de posiciones, las más comunes en el momento del ingreso para el parto son cefálico-cefálico, cefálico-nalgas y cefálico-transversales. En el Hospital Parkland, entre 2008 y 2013, 71% de los embarazos de gemelos tuvo una presentación cefálica del primer feto en el momento del ingreso al trabajo de parto y al momento del parto. Es importante destacar que, quizás con la excepción de las presentaciones cefálico-cefálico, todas éstas son inestables antes y durante el trabajo de parto y parto. Por consiguiente, las presentaciones de nalgas compuestas, faciales, de frente y de pies son relativamente comunes, y más aún si los fetos son pequeños, el líquido amniótico es excesivo o la paridad materna es alta. El prolapso del cordón también es frecuente en estas circunstancias.

Después de esta evaluación inicial, si se confirma el trabajo de parto activo, se toma la decisión de intentar el parto vaginal o proceder al parto por cesárea. Este último suele ser elegido debido a las presentaciones fetales. En general, la presentación cefálica del primer feto en una mujer en trabajo de parto con gemelos puede considerarse para el parto vaginal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016). La proporción de pacientes que se someten a un intento de parto vaginal varía mucho según las habilidades del médico que realiza el parto (de Castro, 2016; Easter, 2017; Schmitz, 2017). Aun así, la tasa de partos por cesárea es alta. Por ejemplo, de las 547 mujeres con el primer gemelo con presentación cefálica que ingresaron en el Parkland Hospital durante 5 años, sólo 32% fueron nacidos espontáneamente. Y, la tasa general de partos por cesárea en embarazos de gemelos durante esos años fue de 77%. En particular, 5% de las cesáreas realizadas fueron para el parto de emergencia del segundo gemelo después del parto vaginal del primer gemelo. El deseo de evitar este dilema obstétrico ha contribuido a la creciente tasa de partos por cesárea en los embarazos de gemelos en Estados Unidos (Antsaklis, 2013).

■ Inducción o estimulación del trabajo de parto

Después de una comparación de 891 gemelos con más de 100 000 embarazos únicos incluidos en el Consorcio de Trabajo Seguro, Leftwich y colegas (2013) concluyeron que el trabajo de parto activo progresaba más lentamente tanto en nulíparas como en multíparas con gemelos. Siempre que las mujeres con gemelos cumplan con todos los criterios para la administración de oxitocina, se puede usar como se describe en el capítulo 26 (p. 509). Wolfe y colaboradores (2013) evaluaron el éxito de la inducción del parto y concluyeron que la oxitocina sola o en combinación con la maduración cervical se puede usar de manera segura en gestaciones gemelas. Taylor y colaboradores (2012) reportaron resultados similares. A la inversa, Razavi y colegas (2017) encontraron que la morbilidad materna aumentó con la inducción del parto. En un análisis de nacimientos de gemelos en Estados Unidos, las tasas de inducción de embarazos de gemelos han disminuido de un máximo de 13.8% en 1999 a 9.9% en 2008 (Lee, 2011). En general, en el Parkland Hospital no inducimos ni aumentamos el trabajo de

parto en mujeres con gestación múltiple. En candidatas adecuadas con un fuerte deseo de parto vaginal, la inducción de amniotomía ha sido una opción.

■ Analgesia y anestesia

Durante el trabajo de parto y el parto de fetos múltiples, las decisiones relacionadas con la analgesia y la anestesia pueden complicarse por los problemas impuestos por el trabajo de parto prematuro, la preeclampsia, el trabajo de parto, la necesidad de manipulación intrauterina y la atonía y la hemorragia uterinas después del parto.

La analgesia epidural del trabajo de parto es ideal porque proporciona un excelente alivio del dolor y puede extenderse rápidamente si se requiere una versión podálica interna o un parto por cesárea. Si la anestesia general llega a ser necesaria para la manipulación intrauterina, la relajación uterina puede lograrse rápidamente con uno de los agentes inhalados halogenados que se analizan en el capítulo 25 (p. 499). Algunos médicos usan nitroglicerina intravenosa o sublingual o terbutalina intravenosa para lograr la relajación uterina, pero evitan los riesgos asociados con los anestésicos generales. Estos agentes suelen ser mejor administrados por el equipo de anestesia.

■ Vías del parto

Independientemente de la presentación fetal durante el trabajo del parto, los obstetras deben estar preparados para lidiar con cualquier cambio de posición fetal durante el parto. Esto es especialmente cierto después de la salida del primer gemelo. Es importante destacar que, en relación con el método de parto, los segundos gemelos a término tienen peores resultados neonatales compuestos en comparación con los resultados de su cogemelo independientemente del método de parto (Muleba, 2005; Smith, 2007; Thorngren-Jerneck, 2001).

Presentación cefálica-cefálica

Si el primer gemelo se presenta cefálico, el parto generalmente se puede realizar de forma espontánea o con fórceps. Según D'Alton (2010), existe un consenso general de que un ensayo de trabajo de parto es razonable en mujeres con gemelos cefálico-cefálicos. De su revisión, Hogle y asociados (2003) encontraron que el parto por cesárea planificado no mejora el resultado neonatal cuando ambos gemelos son cefálicos. El ensayo aleatorio de Barrett y colaboradores (2013) afirma esta conclusión.

Presentación cefálica-no cefálica

La vía del parto óptima para los pares de gemelos cefálicos y no cefálicos sigue siendo controvertida. La selección del paciente es crucial, y las opciones incluyen el parto por cesárea de ambos gemelos o, menos frecuentemente, el parto vaginal con la versión cefálica externa intraparto del segundo gemelo. En algunos estudios, se ha demostrado que el tiempo de parto entre gemelos más prolongado se asocia con un peor resultado del segundo gemelo (Edris, 2006; Stein, 2008). Por tanto, la extracción de nalgas puede ser preferible a la versión. Menos deseable, el parto vaginal del primero, pero el parto por cesárea del segundo gemelo puede ser necesario debido a complicaciones intraparto como el prolapso del cordón umbilical, desprendimiento de la placenta, cuello uterino que se contrae o sufrimiento fetal. La mayoría, pero no todos los estudios, informan los peores resultados fetales compuestos para este escenario (Alexander, 2008; Rossi, 2011; Wen, 2004).

Varios informes dan fe de la seguridad del parto vaginal de los segundos gemelos no cefálicos cuyo peso al nacer es >1 500 g. Un

estudio multicéntrico francés de 5 915 embarazos de gemelos ilustra esto (Schmitz, 2017). De estos, 25% tuvo un parto por cesárea planificado. El otro 75% con el primer gemelo cefálico y una edad gestacional >32 semanas tuvieron un ensayo programado de parto vaginal, que tuvo éxito en 80%. Curiosamente, las tasas de mortalidad y morbilidad perinatal fueron significativamente más altas en el grupo de parto por cesárea programado con un parto <37 semanas —5.2 *versus* 3.0%, respectivamente. Fox y colegas (2014) informaron resultados en 287 embarazos diamniónicos de gemelos, de los cuales 130 se sometieron a un parto vaginal planificado. Sólo 15% del parto vaginal planificado se sometió a un parto por cesárea. Los resultados perinatales fueron similares en ambos grupos. Estos dos estudios incluyeron sólo los fetos con pesos estimados >1 500 g. En particular, se han informado resultados fetales comparables o incluso mejores con el parto vaginal con neonatos que pesan <1 500 g en comparación con los que pesan >1 500 g (Caukwell, 2002; Davidson, 1992).

Otros investigadores abogan por el parto por cesárea para ambos miembros de una pareja de gemelos cefálico-no cefálicos (Armstrong, 2006; Hoffmann, 2012). Yang y sus colaboradores (2005a, b) estudiaron 15 185 pares de gemelos cefálicos y no cefálicos. Los riesgos de muerte neonatal relacionada con la asfixia y la morbilidad fueron mayores en el grupo en el que ambos gemelos fueron partos por vía vaginal en comparación con el grupo en el que ambos gemelos fueron sometidos a cesárea.

Para agregar información sobre las complejidades clínicas que se acaban de discutir, se diseñó un estudio aleatorizado por el grupo colaborativo de estudio de nacimientos gemelares de Canadá. Los resultados del estudio descritos por Barrett y colaboradores (2013) incluyeron a 2 804 mujeres con un presunto embarazo gemelar diamniónico con el primer feto que tenía presentación cefálica. Las mujeres fueron asignadas al azar entre las 32 y 38 semanas de gestación al parto por cesárea o vaginal planificado. El tiempo desde la asignación al azar hasta el parto —12.4 *versus* 13.3 días, la edad gestacional promedio al momento del parto —36.7 *versus* 36.8 semanas y el uso de analgesia regional —92 *versus* 87%, fue similar en ambos grupos. Los resultados maternos y perinatales destacados se muestran en el **cuadro 45-3**. No se observaron diferencias significativas en los resultados entre los dos grupos de mujeres. Aunque los riesgos para la madre o a los fetos con parto vaginal planificado en estas circunstancias no aumentaron, Greene (2013) sostuvo que este ensayo sólo tendría efectos modestos en la tasa de parto por cesárea de mujeres con gemelos.

Presentación pélvica del primer gemelo

Los problemas con la presentación pélvica del primer gemelo son similares a los encontrados con un feto pélvico único. Por tanto, pueden desarrollarse mayores dificultades en los siguientes escenarios. Primero, el feto puede ser grande y la cabeza posterior es más grande que el canal del parto. En segundo lugar, el cuerpo fetal puede ser pequeño y la salida de las extremidades y el tronco a través de un cuello uterino poco eficiente y dilatado inadecuadamente hacen que la cabeza relativamente más grande quede atrapada sobre el cuello uterino. Esto es más probable cuando hay una desproporción significativa entre la cabeza y el cuerpo. Algunos ejemplos son los fetos prematuros o con crecimiento restringido o aquellos con macrocefalia por hidrocefalia. Por último, el prolapso del cordón umbilical es un riesgo siempre presente.

Si se anticipan o identifican estos problemas, a menudo se prefiere el parto por cesárea con un feto de tamaño viable. Pero incluso sin estos problemas, muchos obstetras realizan partos por cesárea si el primer gemelo se presenta pélvico. Esto es a pesar de los datos que apoyan la seguridad del parto vaginal. Específicamente,

CUADRO 45-3 Resultados maternos y perinatales de mujeres con un embarazo gemelar aleatorizadas para cesárea *versus* parto vaginal planificados

Resultado	Parto por cesárea planificado	Parto vaginal planificado	Valor <i>p</i>
Maternal (núm.)	1 393	1 393	
Parto por cesárea	89.9%	39.6%	
Antes del parto	53.8%	14.1%	
Morbilidad grave	7.3%	8.5%	0.29
Muerte (núm.)	1	1	
Hemorragia	6.0%	7.8%	
Transfusión de sangre	4.7%	5.4%	
Tromboembolismo	0.4%	0.1%	
Perinatal (núm.)	2 783	2 782	
Resultado compuesto primario	2.2%	1.9%	0.49
Mortalidad perinatal	9 por 1 000	6 por 1 000	
Morbilidad grave	1.3%	1.3%	
Posible encefalopatía ^a	0.5%	0.4%	
Intubación	1.0%	0.6%	

^a Incluye coma; estupor; hiperalerta, somnoliento o letárgico; o ≥2 convulsiones.

Datos de Barrett, 2013.

Blickstein y asociados (2000) informaron experiencias de 13 centros europeos con 613 pares de gemelos y el primer gemelo con presentación pélvica. Se intentó el parto vaginal en 373 de estos casos y tuvo éxito en 64%. La cesárea del segundo gemelo se realizó en 2.4%. No hubo diferencias en la tasa de puntajes de Apgar a los 5 minutos <7 ni en la mortalidad en los primeros gemelos con presentación pélvica y que pesaban al menos 1 500 g. Los detalles de las técnicas para el parto de una presentación pélvica se describen en el capítulo 28 (p. 544).

Los fetos gemelares pueden quedar juntos durante el parto si el primero se presenta de nalgas y el segundo cefálico. A medida que la nalga del primer gemelo desciende por el canal de parto, la barbilla se bloquea entre el cuello y la barbilla del segundo gemelo de presentación cefálica. Este fenómeno es raro, y Cohen y colaboradores (1965) lo describieron sólo una vez en 817 gestaciones gemelares. La cesárea debe considerarse cuando se identifica el potencial de bloqueo.

■ Parto vaginal del segundo gemelo

Después del parto del primer gemelo, la parte que se presenta del segundo gemelo, su tamaño y su relación con el canal del parto deben determinarse rápida y cuidadosamente mediante exámenes abdominales, vaginales y, a veces, intrauterinos combinados. La ecografía es una ayuda valiosa. Si la cabeza fetal o la nalga se fijan en el canal del parto, se aplica una presión moderada del fondo y se rompen las membranas. Inmediatamente después, se repite el

examen digital del cuello uterino para excluir el prolapso del cordón. Se permite reanudar el parto. Si las contracciones no comienzan en aproximadamente 10 minutos, se puede usar la oxitocina diluida para estimular las contracciones.

En el pasado, el intervalo más seguro entre la salida del primer y segundo gemelos se citaba con frecuencia como <30 minutos. Rayburn y colegas (1984) y otros han demostrado que si se usa la monitorización fetal continua, generalmente se logra un buen resultado incluso si este intervalo es más largo. Se ha demostrado una correlación directa entre el empeoramiento de los valores de gases en la sangre del cordón umbilical y el aumento del tiempo entre el parto del primer y el segundo gemelos (Leung, 2002; Stein, 2008). De la revisión de 239 gestaciones gemelas, Gourheux y colaboradores (2007) determinaron que el pH arterial umbilical promedio fue significativamente más bajo después de que el intervalo de salida excedió los 15 minutos. En un estudio de más de 175 000 pares de gemelos, Cheng y colegas (2017) llegaron a conclusiones similares para la morbilidad materna y perinatal.

Si el occipucio o las nalgas se presentan inmediatamente sobre la entrada de la pelvis, pero no está fijo en el canal del parto, la parte de presentación a menudo se puede guiar hacia la pelvis con una mano en la vagina, mientras que una segunda mano sobre el fondo uterino ejerce una presión moderada caudalmente. Una presentación de hombro puede convertirse suavemente en una presentación cefálica. Alternativamente, con la manipulación abdominal, un asistente puede guiar la parte de presentación hacia la pelvis. La ecografía puede ayudar a la guía y permitir el monitoreo de la frecuencia cardíaca. También se ha descrito la versión externa intraparto de un segundo gemelo no cefálico.

Si el occipucio o las nalgas no están sobre la entrada de la pelvis y no pueden colocarse con una presión suave o si se produce un sangrado uterino apreciable, el parto del segundo gemelo puede ser problemático. Para obtener un resultado favorable, un obstetra experto en manipulación fetal intrauterina y personal de anestesia con experiencia en anestesia para relajar efectivamente el útero para el parto vaginal de un segundo gemelo no cefálico es esencial (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016). Para aprovechar al máximo el cuello uterino dilatado antes de que el útero se contraiga y se retraiga, se debe evitar el retraso. Se prefiere el parto por cesárea del segundo feto si no hay un experto presente en el desempeño de la versión podálica interna o si la anestesia que proporcionará una relajación uterina eficaz no está disponible de inmediato.

Con la versión podálica interna, un feto se convierte en una presentación de nalgas con la mano colocada en el útero (figura 45-26). El obstetra agarra los pies fetales para luego efectuar el parto por extracción de las nalgas (capítulo 28, p. 548). Como se mencionó con anterioridad, Fox y asociados (2010) describieron un protocolo estricto para el manejo del parto del segundo gemelo, que incluía una versión podálica interna. Informaron que ninguna de las 110 mujeres que dieron a luz al primer gemelo por vía vaginal se sometió a un parto por cesárea para el segundo gemelo. Chauhan y colaboradores (1995) compararon los resultados de 23 segundos gemelos paridos por la versión podálica interna y la extracción de nalgas con los de 21 que se sometieron a la versión cefálica externa. La extracción de nalgas se consideró superior a la versión externa porque se desarrolló menos sufrimiento fetal. Información adicional e ilustraciones de este procedimiento se encuentran en *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. edición (Yeomans; 2017).

■ Nacimiento vaginal después del parto por cesárea

Cualquier intento de dar a luz a gemelos por vía vaginal en una mujer que ha sufrido previamente uno o más partos por cesárea

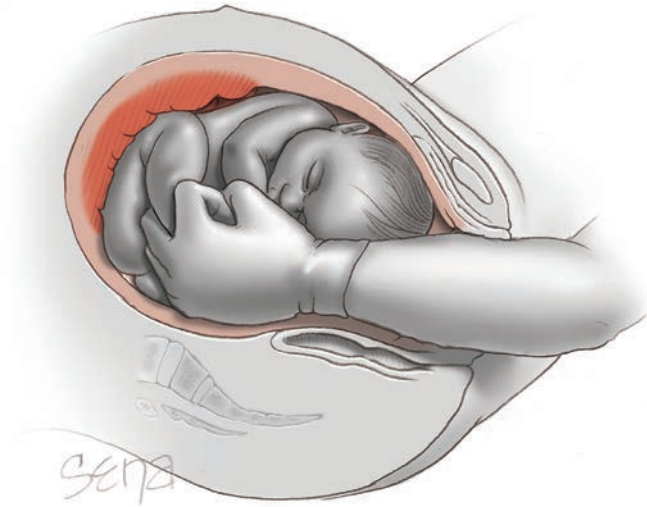


FIGURA 45-26 Versión podálica interna. Se aplica presión hacia arriba sobre la cabeza con una mano abdominal a medida que se ejerce una tracción hacia abajo sobre los pies.

debe considerarse cuidadosamente. Algunos estudios apoyan la seguridad de intentar un parto vaginal después de un parto por cesárea (VBAC, *vaginal birth after cesarean delivery*) para mujeres seleccionadas con gemelos (Cahill, 2005; Ford, 2006; Varner, 2005). Según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c), actualmente no hay evidencia que sugiera un mayor riesgo de rotura uterina, y las mujeres con mellizos y un parto por cesárea anterior con una incisión transversal baja pueden considerarse candidatas para un ensayo de trabajo de parto. En el Parkland Hospital, le recomendamos repetir el parto por cesárea.

■ Parto por cesárea para la gestación múltiple

Pueden surgir varios problemas intraoperatorios inusuales durante el parto por cesárea de gemelos o múltiples de orden superior. La hipotensión supina es común y, por tanto, las grávidas se colocan en una inclinación lateral izquierda para desviar el peso uterino de la aorta (capítulo 4, p. 63). Una histerotomía transversal baja es preferible si la incisión se puede hacer lo suficientemente grande como para permitir el parto atraumático de ambos fetos. Los fórceps Piper se pueden usar si el segundo gemelo presenta nalgas (figura 28-11, p. 547). En algunos casos, una histerotomía vertical que comienza lo más baja posible en el segmento uterino inferior puede ser ventajosa. Por ejemplo, si un feto es transversal con su espalda hacia abajo y los brazos se salen inadvertidamente primero, es mucho más fácil y más seguro extender una incisión uterina vertical hacia arriba que extender lateralmente una incisión transversal o hacer una incisión en "T" verticalmente.

■ Trillizo o gestación de orden superior

El monitoreo de la frecuencia cardíaca fetal durante el trabajo de parto con embarazos triples es un desafío. Se puede conectar un electrodo de cuero cabelludo al feto presentador, pero es difícil asegurarse de que los otros dos fetos estén siendo monitoreados por separado. En el parto vaginal, el primer neonato suele nacer

con poca o ninguna manipulación. Los fetos subsiguientes, sin embargo, nacen de acuerdo con la parte de presentación. Esto a menudo requiere maniobras obstétricas complicadas, como la extracción total de nalgas con o sin la versión podálica interna o incluso el parto por cesárea. Asociada a la mala posición de los fetos hay un aumento en la incidencia de prolapso del cordón umbilical. Además, es más probable que se reduzca la perfusión placentaria y la hemorragia de las placentas separadas durante el parto.

Por todas estas razones, muchos médicos creen que los embarazos complicados por tres o más fetos deben someterse a cesárea (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016). El parto vaginal está reservado para aquellas circunstancias en las que no se espera la supervivencia porque los fetos son marcadamente inmaduros o las complicaciones maternas hacen que el parto por cesárea sea peligroso para la madre. Otros creen que el parto vaginal es seguro en ciertas circunstancias. Grobman y asociados (1998) y Alran y colegas (2004) informaron tasas de finalización del parto vaginal de 88 y 84%, respectivamente, en mujeres portadoras de trillizos que se sometieron a un ensayo de trabajo de parto. Los resultados neonatales no difirieron de los de un grupo pareado de embarazos triples que se sometieron a un parto por cesárea electiva. A la inversa, en una revisión de más de 7 000 embarazos triples, el parto vaginal se asoció con una mayor tasa de mortalidad perinatal (Vintzeleos, 2005). Lappen y colaboradores (2016) informaron resultados similares de la base de datos del Consorcio sobre Trabajo de Parto Seguro. Ellos recomendaron la cesárea previa al trabajo de parto para los trillizos. Es importante destacar que la tasa general de partos por cesárea entre los trillizos fue de 95%.

REDUCCIÓN SELECTIVA O TERMINACIÓN

En algunos casos de gestación múltiple de orden superior, la reducción del número fetal a dos o tres, mejora la supervivencia de los fetos restantes. La reducción selectiva implica la intervención temprana del embarazo, mientras que la terminación selectiva se realiza más tarde. El procedimiento debe ser realizado por un operador experto y experimentado en procedimientos guiados por ecografía.

■ Reducción selectiva

La reducción de un feto o fetos seleccionados en una gestación múltiple multicoriónica se puede elegir como una intervención terapéutica para mejorar la supervivencia de los fetos restantes (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017b). Un metaanálisis de estudios prospectivos no aleatorizados indica que la reducción del embarazo a mellizos en comparación con el manejo expectante se asocia con tasas más bajas de complicaciones maternas, partos prematuros y muerte neonatal (Dodd, 2004, 2012).

La reducción del embarazo se puede realizar de forma trans-cervical, transvaginal o transabdominal, pero la vía transabdominal suele ser la más sencilla. Las reducciones fetales transabdominales se realizan típicamente entre las 10 y 13 semanas de gestación. Se elige esta edad gestacional debido a que la mayoría de los abortos espontáneos ya han ocurrido, los fetos restantes son lo suficientemente grandes como para ser evaluados ecográficamente, la cantidad de tejido fetal desvitalizado que queda después del procedimiento es pequeña y el riesgo de abortar todo el embarazo como resultado de la cirugía es bajo. Los fetos más pequeños y los fetos anómalos se eligen para la reducción. Luego se inyecta cloruro de potasio bajo guía ecográfica en el corazón o tórax de cada feto seleccionado. El cuidado se utiliza para evitar

la entrada o atravesar los sacos de los fetos seleccionados para la retención.

Evans y asociados (2005) analizaron más de 1 000 embarazos de 1995 a 1998. La tasa de pérdida de embarazo varió a menos de 4.5% para los trillizos que se redujeron a gemelos. La tasa de pérdida aumentó con cada adición al número inicial de fetos y alcanzó un máximo de 15% para seis o más fetos. Se cree que la habilidad y la experiencia de los operadores son responsables de las tasas bajas y decrecientes de pérdida de embarazos.

■ Terminación selectiva

Con la identificación de fetos múltiples discordantes por anomalías estructurales o genéticas, hay tres opciones disponibles: aborto de todos los fetos, terminación selectiva del feto anormal o continuación del embarazo. Debido a que las anomalías generalmente no se descubren hasta el segundo trimestre, la terminación selectiva se realiza más tarde en la gestación que la reducción selectiva y conlleva un mayor riesgo. Por tanto, este procedimiento por lo general no se realiza a menos que la anomalía sea grave pero no letal. En algunos casos, la terminación se considera porque el feto anormal puede poner en peligro el normal.

Los requisitos previos para la terminación selectiva incluyen un diagnóstico preciso para el feto anómalo y una certeza absoluta de la ubicación fetal. A menos que se use un procedimiento especial, como la interrupción del cordón umbilical, la terminación selectiva se debe realizar sólo en gestaciones múltiples multicoriónicas para evitar dañar a los fetos supervivientes (Lewi, 2006). Roman y colaboradores (2010) compararon 40 casos de coagulación del cordón umbilical bipolar con 20 casos de ablación por radiofrecuencia para el tratamiento de las gestaciones múltiples monocoriónicas complicadas en la mitad del embarazo. Encontraron tasas de supervivencia similares de 87 y 88%, y una mediana de edad gestacional >36 semanas en el parto en ambos casos. Prefumo y colegas (2013) informaron su experiencia preliminar con la ablación por microondas del cordón umbilical para la terminación selectiva en dos embarazos gemelares monocoriónicos. Un embarazo se abortó dentro de los 7 días, y el otro resultó parto único a término nacido a las 39 semanas de gestación.

Evans y colaboradores (1999) han proporcionado los resultados más completos hasta la fecha sobre la terminación selectiva en el segundo trimestre para las anomalías fetales. Un total de 402 casos fueron analizados en ocho centros en todo el mundo. Se incluyeron 345 embarazos gemelares, 39 triples y 18 cuádruples. La terminación selectiva con cloruro de potasio dio como resultado el parto de un neonato o neonatos viables en más de 90% de los casos, con una edad media de 35.7 semanas en el momento del parto. La pérdida total del embarazo fue de 7% de los embarazos reducidos a embarazos únicos y de 13% de los reducidos a gemelos. La edad gestacional en el momento del procedimiento no pareció afectar la tasa de pérdida de embarazo.

Antes de la terminación o reducción selectiva, una discusión debe incluir las tasas de morbilidad y mortalidad esperadas si el embarazo continúa; las tasas de morbilidad y mortalidad esperadas con los gemelos o trillizos sobrevivientes; y los riesgos del procedimiento en sí (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017b). Los riesgos específicos de la terminación o reducción selectiva son: 1) aborto de los fetos restantes; 2) aborto o retención de los fetos incorrectos; 3) daño sin muerte a un feto; 4) parto prematuro; 5) fetos discordantes o con crecimiento restringido; y 6) complicaciones maternas. Lo último incluye infección potencial, hemorragia o coagulopatía intravascular diseminada debido a los productos retenidos de la concepción. La decisión final de continuar con el embarazo sin intervención, de interrumpir todo el embarazo o de elegir la interrupción selectiva es únicamente de la paciente (Chervenak, 2013).

REFERENCIAS

- Abel EL, Kruger ML. Maternal and paternal age and twinning in the United States, 2004-2008. *J Perinat Med* 2012;40:237.
- Alexander JM, Leveno KJ, Rouse D, et al. Cesarean delivery for the second twin. *Obstet Gynecol* 2008;112(4):748.
- Alran S, Sibony O, Luton D, et al. Maternal and neonatal outcome of 93 consecutive triplet pregnancies with 71% vaginal delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:554.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Multifetal gestations: twin, triplets, and higher-order multifetal pregnancies. *Practice Bulletin* núm. 169, October 2016, Reaffirmed 2016.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Delayed umbilical cord clamping after birth. *Committee Opinion* núm. 684, January 2017^a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Multifetal pregnancy reduction. *Committee Opinion* núm. 719, September 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaginal birth after previous cesarean delivery. *Practice Bulletin* núm. 115, August 2010, Reaffirmed 2017c.
- American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril* 2017;107(4):901.
- Ananth CV, Chauhan SP. Epidemiology of twinning in developed countries. *Semin Perinatol* 2012;36:156.
- Ananth CV, Vintzileos AM, Shen-Schwarz S, et al. Standards of birth weight in twin gestations stratified by placental chorionicity. *Obstet Gynecol* 1998;91(6):917.
- Andrews WW, Leveno KJ, Sherman ML, et al. Elective hospitalization in the management of twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1991;77:826.
- Antsaklis A, Fotodotis M, Sindos M, et al. Trends in twin pregnancies and mode of delivery during the last 30 years: inconsistency between guidelines and clinical practice. *J Perinat Med* 2013;41(4):355.
- Arabin B, Halbesma JR, Vork F, et al. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med* 2003;31:122.
- Arabin B, van Eyck J. Delayed-interval delivery in twin and triplet pregnancies: 17 years of experience in 1 perinatal center. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(2):154.e1.
- Armson BA, O'Connell C, Persad V, et al. Determinants of perinatal mortality and serious neonatal morbidity in the second twin. *Obstet Gynecol* 2006;108(3 Pt 1):556.
- Aston K, Peterson C, Carrell D, et al. Monozygotic twinning associated with assisted reproductive technologies: a review. *Reproduction* 2008;136(4):377.
- Bagchi S, Salihu HM. Birth weight discordance in multiple gestations: occurrence and outcomes. *J Obstet Gynaecol* 2006;26(4):291.
- Barrett JFR, Hannah ME, Hutton EK, et al. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. *N Engl J Med* 2013;369:1295.
- Baschat AA, Barber J, Pedersen N, et al. Outcome after fetoscopic selective laser ablation of placental anastomoses vs equatorial laser dichorionization for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:1.e1.
- Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:438.e1.
- Beemsterboer SN, Homburg R, Gorter NA, et al. The paradox of declining fertility but increasing twinning rates with advancing maternal age. *Hum Reprod* 2006;21:1531.
- Bekiesinska-Figatowska M, Herman-Sucharska I, Romaniuk-Doroszewska A, et al. Diagnostic problems in case of twin pregnancies: US vs MRI study. *J Perinat Med* 2013;41(5):535.
- Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. *N Engl J Med* 1973;288:1276.
- Bennett D, Dunn LC. Genetical and embryological comparisons of semi-lethal t-alleles from wild mouse populations. *Genetics* 1969;61:411.
- Berghella V, Dugoff L, Ludmir J, et al. Prevention of preterm birth with pessary in twins (PoPPT): a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49(5):567.
- Berghella V, Odibo AO, To MS, et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005;106(1):181.
- Best KE, Rankin J. Increased risk of congenital heart disease in twins in the North of England between 1998 and 2010. *Heart* 2015;101(22):1807.
- Blickstein I, Goldman RD, Kupferminc M, et al. Delivery of breech first twins: a multicenter retrospective study. *Obstet Gynecol* 2000;95:37.
- Blickstein I, Perlman S. Single fetal death in twin gestations. *J Perinat Med* 2013;41:65.
- Blumenfeld YJ, Momirova V, Rouse DJ, et al. Accuracy of sonographic chorionicity in twin gestations. *J Ultrasound Med* 2014;33(12):2187.
- Boulet SL, Kirby RS, Reefhuis J, et al. Assisted reproductive technology and birth defects among liveborn infants in Florida, Massachusetts, and Michigan, 2000-2010. *JAMA Pediatr* 2016;170(6):e154934.
- Boyle B, McConkey R, Garne E, et al. Trends in the prevalence, risk and pregnancy outcome of multiple births with congenital anomaly: a registry-based study in 14 European countries 1984-2007. *BJOG* 2013;120:707.
- Brady PC, Correia KF, Missmer SA, et al. Early β -human chorionic gonadotropin trends in vanishing twin pregnancies. *Fertil Steril* 2013;100(1):116.
- Bulmer MG. The effect of parental age, parity, and duration of marriage on the twinning rate. *Hum Genet* 1959;23:454.
- Cahill A, Stamilio DM, Paré E, et al. Vaginal birth after cesarean (VBAC) attempt in twin pregnancies: is it safe? *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1050.
- Campbell DM. Maternal adaptation in twin pregnancy. *Semin Perinatol* 1986;10:14.
- Caritis SN, Rouse DJ, Peaceman AM, et al. Prevention of preterm birth in triplets using 17 α -hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;113(2 Pt 1):285.
- Caritis SN, Simhan H, Zhao Y, et al. Relationship between 17-hydroxyprogesterone caproate concentrations and gestational age at delivery in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:396.e1.
- Carter EB, Bishop KC, Goetzinger KR, et al. The impact of chorionicity on maternal pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(3):390.e1.
- Caukwell S, Murphy DJ. The effect of mode of delivery and gestational age on neonatal outcome of the non-cephalic-presenting second twin. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1356.
- Cetingoz E, Cam C, Sakalh M, et al. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:423.
- Challis D, Gratacos E, Deprest JA, et al. Cord occlusion techniques for selective termination in monochorionic twins. *J Perinat Med* 1999;27:327.
- Chang E, Park M, Kim Y, et al. A case of successful selective abortion using radio-frequency ablation in twin pregnancy suffering from severe twin to twin transfusion syndrome. *J Korean Med Sci* 2009;24:513.
- Chasen ST, Luo G, Perni SC, et al. Are in vitro fertilization pregnancies with early spontaneous reduction high risk? *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:814.
- Chauhan SP, Roberts WE, McLaren RA, et al. Delivery of the nonvertex second twin: breech extraction versus external cephalic version. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1015.
- Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, et al. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(4):305.
- Cheng YW, Yee LM, Caughey AB, et al. Intertwin delivery interval and associated maternal and neonatal outcomes. Abstract núm. 848, *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(1):S485.
- Chervenak FA, McCullough LB. Ethical challenges in the management of multiple pregnancies: the professional responsibility model of perinatal ethics. *J Perinat Med* 2013;41:61.
- Choi Y, Bishai D, Minkovitz CS, et al. Multiple births are a risk factor for postpartum maternal depressive symptoms. *Pediatrics* 2009;123(4):1147.
- Christensen K, Petersen I, Skytthe A, et al. Comparison of academic performance of twins and singletons in adolescence: follow-up study. *BMJ* 2006;333:1095.
- Cohen M, Kohl SG, Rosenthal AH, et al. Fetal interlocking complicating twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1965;91:407.
- Combs CA, Garite T, Maurel K, et al. 17-Hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(3):221.e1.
- Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, et al. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:128.e1.
- Corcoran S, Breathnach F, Burke G, et al. Dichorionic twin ultrasound surveillance: sonography every 4 weeks significantly underperforms sonography every 2 weeks: results of the Prospective Multicenter ES-PRIT Study. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4):551.e1.
- Corsello G, Piro E. The world of twins: an update. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(S3):59.

- Crombleholme TM, Shera D, Lee H, *et al.* A prospective, randomized, multicenter trial of amnioreduction vs selective fetoscopic laser photocoagulation for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:396.e1.
- Crowther CA, Han S: Hospitalization and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD000110.
- Curnow KJ, Wilkins-Haug L, Ryan A, *et al.* Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212 (1):79.e1.
- D'Alton ME. Delivery of the second twin. *Obstet Gynecol* 2010;115(2):221.
- Danon D, Sekar R, Hack KE, *et al.* Increased stillbirth in uncomplicated monochorionic twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013;121(6):1318.
- Dashe JS, Fernandez CO, Twickler DM, *et al.* Utility of Doppler velocimetry in predicting outcome in twin reversed-arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(1):135.
- Davidson L, Easterling TR, Jackson JC, *et al.* Breech extraction of low-birth-weight second twins. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:497.
- de Castro H, Haas J, Schiff E, *et al.* Trial of labour in twin pregnancies: a retrospective cohort study. *BJOG* 2016;126(6):940.
- Denker HW. Comentario sobre G. Herranz: The timing of monozygotic twinning: a criticism of the common model. *Zygote* (2013). *Zygote* 2015; 23(2):312.
- De Paepe ME, DeKoninck P, Friedman RM, *et al.* Vascular distribution patterns in monochorionic twin placentas. *Placenta* 2005;26(6):471.
- Derbent A, Simavli S, Gumus I, *et al.* Nifedipine for the treatment of preterm labor in twin and singleton pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:821.
- DeVoe LD. Antenatal fetal assessment: multifetal gestation—an overview. *Semin Perinatol* 2008;32:281.
- Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, *et al.* Assessment of multiple intrauterine gestations from ovarian stimulation (AMIGOS) trial: baseline characteristics. *Fertil Steril* 2015;103(4):962.
- Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, *et al.* Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:77.
- Dodd J, Crowther C: Multifetal pregnancy reduction of triplet and higher-order multiple pregnancies to twins. *Fertil Steril* 2004;81(5):1420.
- Dodd JM, Crowther CA. Reduction of the number of fetuses for women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD003932.
- Dolapcioglu K, Gungoren A, Hakverdi S, *et al.* Twin pregnancy with a complete hydatidiform mole and co-existent live fetus: two case reports and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279: 431.
- Durnwald CP, Momirova V, Rouse DJ, *et al.* Second trimester cervical length and risk of preterm birth in women with twin gestations treated with 17- α hydroxyprogesterone caproate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(12):1360.
- Duryea EL, Happe SK, McIntire DD, *et al.* Sonography interval and the diagnosis of twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(6):640.
- Duryea EL, Happe SK, McIntire DD, *et al.* The natural history of twin-twin transfusion syndrome stratified by Quintero stage. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(21):3411.
- Easter SR, Robinson JN, Lieberman E, *et al.* Association of intended route of delivery and maternal morbidity in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 2017;129(2):305.
- Eddib A, Rodgers B, Lawler J, *et al.* Monochorionic pseudomonoamniotic twin pregnancy with fetal demise of one twin and development of maternal consumptive coagulopathy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28: 735.
- Edris F, Oppenheimer L, Yang Q, *et al.* Relationship between intertwin delivery interval and metabolic acidosis in the second twin. *Am J Perinatol* 2006;23(8):481.
- Ehsanipoor R, Arora N, Lagrew DC, *et al.* Twin versus singleton pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(6):658.
- Ekelund CK, Skibsted L, Sogaard K, *et al.* Dizygotic monochorionic twin pregnancy conceived following intracytoplasmic sperm injection treatment and complicated by twin-twin transfusion syndrome and blood chimerism. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:282.
- Elliott JP. Preterm labor in twins and high-order multiples. *Clin Perinatol* 2007;34:599.
- Elliott JP, Finberg HJ. Biophysical profile testing as an indicator of fetal well-being in high-order multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:508.
- Emery SP, Bahriyar MO, Dashe JS, *et al.* The North American Fetal Therapy Network Consensus Statement: prenatal management of uncomplicated monochorionic gestations. *Obstet Gynecol* 2015;125(5):1236.
- Ericson A, Källén B, Aberg A, *et al.* Use of multivitamins and folic acid in early pregnancy and multiple births in Sweden. *Twin Res* 2001;4(2):63.
- Evans MI, Ciorica D, Britt DW, *et al.* Update on selective reduction. *Prenat Diagn* 2005;25:807.
- Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, *et al.* Elective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:893.
- Faye-Petersen OM, Heller DS, Joshi VV, *et al.* *Handbook of Placental Pathology*. 2^a ed. London: Taylor & Francis; 2006.
- Fellman J, Eriksson AW. Secondary sex ratio in multiple births. *Twin Res Hum Genet* 2010;13(1):101.
- Ford AA, Bateman BT, Simpson LL, *et al.* Vaginal birth after cesarean delivery in twin gestations: a large, nationwide sample of deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1138.
- Fox H, Sebire NJ. *Pathology of the Placenta*. 3a. ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
- Fox NS, Roman AS, Saltzman DH, *et al.* Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies. *Am J Perinatol* 2014;31(2):163.
- Fox NS, Silverstein M, Bender S, *et al.* Active second-stage management in twin pregnancies undergoing planned vaginal delivery in a U.S. population. *Obstet Gynecol* 2010;115:229.
- Francisco C, Wright D, Benkó Z, *et al.* Hidden high rate of pre-eclampsia in twin compared with singleton pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(1):88.
- Francois K, Ortiz J, Harris C, *et al.* Is peripartum hysterectomy more common in multiple gestations? *Obstet Gynecol* 2005;105:1369.
- Fusi L, Gordon H. Twin pregnancy complicated by single intrauterine death. Problems and outcome with conservative management. *BJOG* 1990;97:511.
- Fusi L, McParland P, Fisk N, *et al.* Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain-damaged survivors after intrauterine death of a monochorionic twin. *Obstet Gynecol* 1991;78:517.
- Futch T, Spinosa J, Bhatt S, *et al.* Initial clinical laboratory experience in noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy from maternal plasma DNA samples. *Prenat Diagn* 2013;33(6):569.
- Gabriel R, Harika G, Saniez D, *et al.* Prolonged intravenous ritodrine therapy: a comparison between multiple and singleton pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;57:65.
- Ghi T, degli Esposti D, Montaguti E, *et al.* Maternal cardiac evaluation during uncomplicated twin pregnancy with emphasis on the diastolic function. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(3):376.
- Ghi T, Nanni M, Pierantoni L, *et al.* Neonatal respiratory morbidity in twins versus singletons after elective prelabor caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;166:156.
- Giles W, Bisits A, O'Callaghan S, *et al.* The Doppler assessment in multiple pregnancy randomized controlled trial of ultrasound biometry versus umbilical artery Doppler ultrasound and biometry in twin pregnancy. *BJOG* 2003;110:593.
- Girela E, Lorente JA, Alvarez JC, *et al.* Indisputable double paternity in dizygous twins. *Fertil Steril* 1997;67(6):1159.
- Giuffre M, Piro E, Corsello G, *et al.* Prematurity and twinning. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(53):6.
- Gjerris AC, Loft A, Pinborg A, *et al.* The effect of a “vanishing twin” on biochemical and ultrasound first trimester screening markers for Down's syndrome in pregnancies conceived by assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2009;24(1):55.
- Glinianaia SV, Obeysekera MA, Sturgiss S, *et al.* Stillbirth and neonatal mortality in monochorionic and dichorionic twins: a population-based study. *Hum Reprod* 2011;26(9):2549.
- Glinianaia SV, Rankin J, Wright C, *et al.* Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Hum Reprod* 2008;23:1306.
- Gonzalez NL, Goya M, Bellart J, *et al.* Obstetric and perinatal outcome in women with twin pregnancy and gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(7):1084.
- Goodnight W, Newman R. Optimal nutrition for improved twin pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2009;114:1121.
- Gordon MC, McKenna DS, Stewart TL, *et al.* Transvaginal cervical length scans to prevent prematurity in twins: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016 ;214(2):277.e1.
- Gourheux N, Deruelle P, Houfflin-Debarge V, *et al.* Twin-to-twin delivery interval: is a time limit justified? *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35(10):982.
- Goya M, de la Calle M, Pratorcorona L, *et al.* Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short

- cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(2):145.
- Grant J, Vladutiu C, Manuck TA, et al. Racial disparities in gestational age at delivery among twin gestations. Abstract Nro. 149, *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(1):S100.
- Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30(1):28.
- Gratacós E, Ortiz JU, Martínez JM, et al. A systematic approach to the differential and management of the complications of monochorionic twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2012;32(3):145.
- Greene MF. Comment on: A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. *N Engl J Med* 2013;369(14):1365.
- Grobman WA, Peaceman AM, Haney EL, et al. Neonatal outcomes in triplet gestations after a trial of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:942.
- Gyamfi C, Mele L, Wapner R, et al. The effect of plurality and obesity on betamethasone concentrations in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:219.e1.
- Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, et al. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999;94:869.
- Hack KE, Derks JB, Elias SG, et al. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG* 2008;115:58.
- Hack KE, Derks JB, Schaap AH, et al. Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2009a;113(2Pt1):353.
- Hack KE, van Gemert MJ, Lopriore E, et al. Placental characteristics of monoamniotic twin pregnancies in relation to perinatal outcome. *Placenta* 2009b;30(1):62.
- Hackmon R, Jormark S, Cheng V, et al. Monochorionic dizygotic twins in spontaneous pregnancy: a rare case report. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(8):708.
- Haggarty P, McCallum H, McBain H, et al. Effect of B vitamins and genetics on success of in-vitro fertilization: prospective cohort study. *Lancet* 2006;367(9521):1513.
- Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003;362:735.
- Harris DW. Superfecundation: letter. *J Reprod Med* 1982;27:39.
- Hernandez JS, Twickler DM, McIntire DD, et al. Hydramnios in twin gestations. *Obstet Gynecol* 2012;120(4):759.
- Herranz G. The timing of monozygotic twinning: a criticism of the common model. *Zygote* 2015;23(1):27.
- Heyborne KD, Porreco RP, Garite TJ, et al. Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(1):96.
- Hibbeln JF, Shors SM, Byrd SE, et al. MRI: is there a role in obstetrics? *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(1):352.
- Hillman SC, Morris RK, Kilby MD, et al. Co-twin prognosis after single fetal death. A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;118(4):928.
- Hoekstra C, Zhao ZZ, Lambalk CB, et al. Dizygotic twinning. *Hum Reprod Update* 2008;14:37.
- Hoffmann E, Oldenburg A, Rode L, et al. Twin births: cesarean section or vaginal delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(4):463.
- Hogle KL, Hutton EK, McBrien KA, et al. Cesarean delivery for twins: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:220.
- Hollier LM, McIntire DD, Leveno KJ, et al. Outcome of twin pregnancies according to intrapair birth weight differences. *Obstet Gynecol* 1999;94:1006.
- Houlihan C, Poon LC, Ciarlo M, et al. Cervical cerclage for preterm birth prevention in twin gestation with short cervix: a retrospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(6):752.
- Hu LS, Caire J, Twickler DM, et al. MR findings of complicated multifetal gestations. *Pediatr Radiol* 2006;36:76.
- Huang T, Boucher K, Aul R, et al. First and second trimester maternal serum markers in pregnancies with a vanishing twin. *Prenat Diagn* 2015;35(1):90.
- Huber A, Diehl W, Zikulnig L, et al. Perinatal outcome in monochorionic twin pregnancies complicated by amniotic fluid discordance without severe twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:45.
- Institute of Medicine and National Research Council. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington, DC: National Academies Press; 2009.
- Jelin E, Hirose S, Rand L, et al. Perinatal outcome of conservative management versus fetal intervention for twin reversed arterial perfusion sequence with a small acardiac twin. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(3):138.
- Jenna AB, Goldman DP, Joyce G: Association between the birth of twins and parental divorce. *Obstet Gynecol* 2011;117(4):892.
- Joó JG, Csaba Á, Szigeti Z, et al. Spontaneous abortion in multiple pregnancy: focus on fetal pathology. *Pathol Res Pract* 2012;208(8):458.
- Kahn B, Lumey LH, Zybert PA, et al. Prospective risk of fetal death in singleton, twin, and triplet gestations: implications for practice. *Obstet Gynecol* 2003;102:685.
- Kametas NA, McAuliffe F, Krampel E, et al. Maternal cardiac function in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102:806.
- Kaufman D, Du L, Velcek F, et al. Fetus-in-fetu. *J Am Coll Surg* 2007;205(2):378.
- Kent EM, Breathnach FM, Gillan JE, et al. Placental pathology, birthweight discordance, and growth restriction in twin pregnancy: results of the ESPRIT Study. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(3):220.e1.
- Kilpatrick SJ, Jackson R, Croughan-Minihane MS: Perinatal mortality in twins and singletons matched for gestational age at delivery at > or = 30 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(1Pt 1):66.
- Kim HS, Kim MK, Oh JW, et al. Placental transfer of dexamethasone in twin pregnancy compared to singleton pregnancy. Abstract núm. 662. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(1):S388.
- Kim JH, Park SW, Lee JJ, et al. Birth weight reference for triples in Korea. *J Korean Med Sci* 2010;25:900.
- Kindinger LM, Poon LC, Cacciatore S, et al. The effect on gestational age and cervical length measurements in the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: an individual patient level meta-analysis. *BJOG* 2016;123(6):877.
- Klein K, Rode L, Nicolaides KH, et al. Vaginal micronized progesterone and risk of preterm delivery in high-risk twin pregnancies: secondary analysis of a placebo-controlled randomized trial and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38(3):281.
- Knox G, Morley D. Twinning in Yoruba women. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1960;67:981.
- Kuleva M, Youssef A, Maroni E, et al. Maternal cardiac function in normal twin pregnancy: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:575.
- Kulkarni AD, Jamieson DJ, Jones HW Jr, et al. Fertility treatments and multiple births in the United States. *N Engl J Med* 2013;369(23):2218.
- Langer B, Boudier E, Gasser B, et al. Antenatal diagnosis of brain damage in the survivor after the second trimester death of a monochorionic monoamniotic co-twin: case report and literature review. *Fetal Diagn Ther* 1997;12:286.
- Lantieri T, Revelli A, Gaglioti P, et al. Superfetation after ovulation induction and intrauterine insemination performed during an unknown ectopic pregnancy. *Reprod Biomed Online* 2010;20(5):664.
- Lappen JR, Hackney DN, Bailit JL, et al. Maternal and neonatal outcomes of attempted vaginal compared with planned cesarean delivery in triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(4):493.e1.
- Lee H, Bebbington M, Crombleholme TM, et al. The North American Fetal Therapy Network Registry data on outcomes of radiofrequency ablation for twin-reversed arterial perfusion sequence. *Fetal Diagn Ther* 2013;33(4):224.
- Lee HC, Gould JB, Boscardin WJ, et al. Trends in cesarean delivery for twin births in the United State 1995–2008. *Obstet Gynecol* 2011;118(5):1095.
- Lee YM, Clery-Goldman J, Thaker HM, et al. Antenatal sonographic prediction of twin chorionicity. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(3):863.
- Lee YM, Wylie BJ, Simpson LL, et al. Twin chorionicity and the risk of stillbirth. *Obstet Gynecol* 2008;111:301.
- LeFevre ML, Bain RP, Ewigman BG, et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on maternal management and outcomes. RADIUS (Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound) Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(3):483.
- Leftwich HK, Zaki MN, Wilkins I, et al. Labor patterns in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(3):254.e1.
- Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II study: baseline characteristics and effects of obesity from a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2014;101(1):258.e8.
- Leung TY, Tam WH, Leung TN, et al. Effect of twin-to-twin delivery interval on umbilical cord blood gas in the second twins. *BJOG* 2002;109(1): 63.
- Leveno KJ, Quirk JG, Whalley PJ, et al. Fetal lung maturation in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:405.
- Lewi L, Deprest J, Hecher K, et al. The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1):19.
- Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, et al. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(3):782.

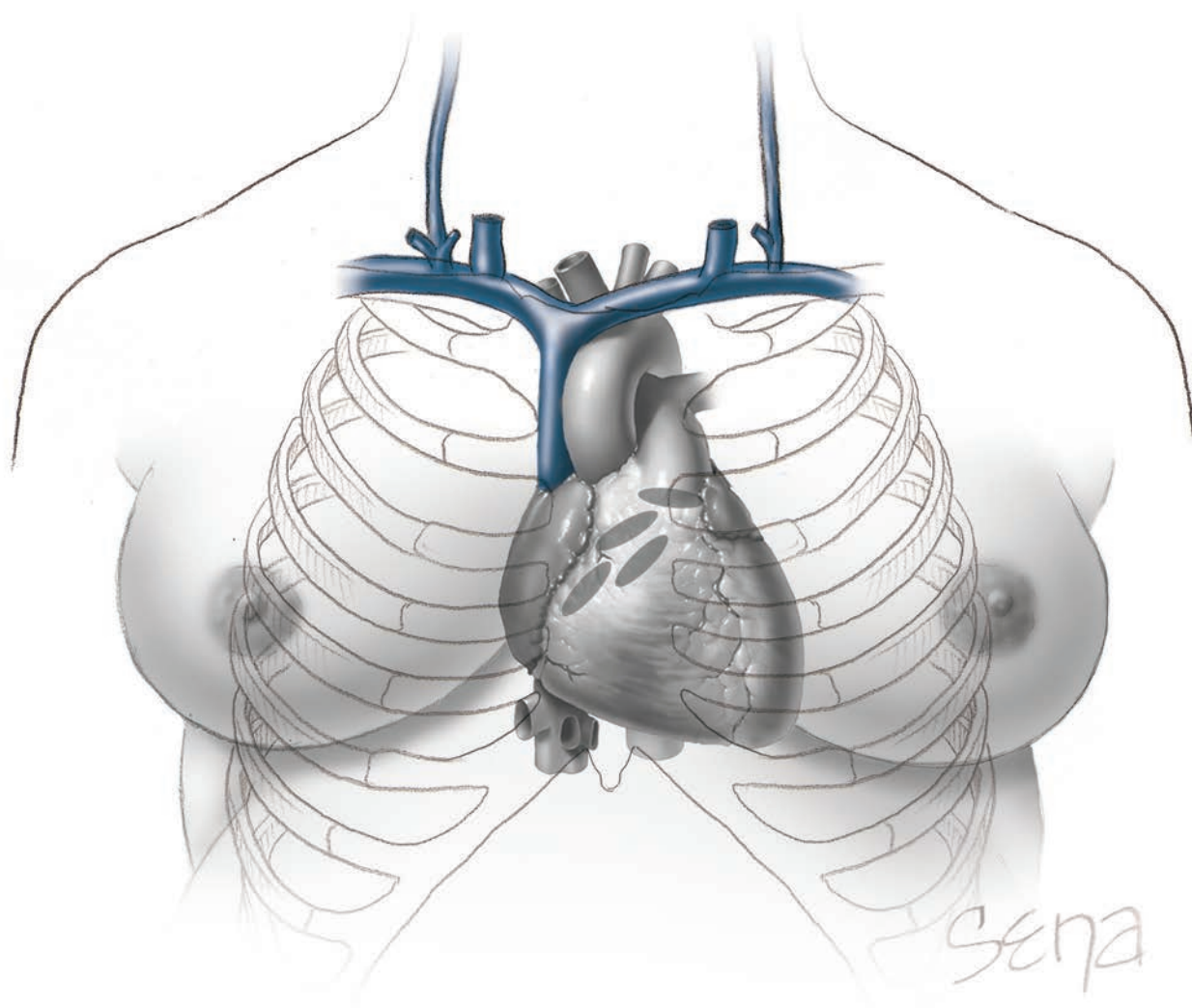
- Liem S, Schuit E, Hegerman M, *et al.* Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicenter, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9901):1341.
- Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, *et al.* Second-trimester asynchronous multifetal delivery results in poor perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004;103:77.
- Lopriore E, Oepkes D. Neonatal morbidity in twin-twin transfusion syndrome. *Early Hum Dev* 2011;87:595.
- Lorenz JM. Neurodevelopmental outcomes of twins. *Semin Perinatol* 2012;36(3):201.
- Lučovnik M, Blickstein I, Lasić M, *et al.* Hypertensive disorders during monozygotic and dizygotic twin gestations: a population-based study. *Hypertens Pregnancy* 2016;135(4):542.
- Luke B, Brown MB. Maternal morbidity and infant death in twin vs triplet and quadruplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:401.e1.
- MacDonald-Wallis C, Lawlor DA, Fraser A, *et al.* Blood pressure change in normotensive, gestational hypertensive, preeclamptic, and essential hypertensive pregnancies. *Hypertension* 2012;59:1241.
- Magann EF, Chauhan SP, Whitworth NS, *et al.* Determination of amniotic fluid volume in twin pregnancies: ultrasonographic evaluation versus operator estimation. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1606.
- Mahony BS, Mulcahy C, McCauliffe F, *et al.* Fetal death in twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(11):1274.
- Manning FA (ed.). Fetal biophysical profile scoring. In *Fetal Medicine: Principles and Practices*. Norwalk: Appleton & Lange; 1995.
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, *et al.* Births: final data for 2015. *Natl Vital Stat Rep* 2017;66(1):1.
- Massardier J, Golfner F, Journet D, *et al.* Twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexistent fetus obstetrical and oncological outcomes in a series of 14 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143:84.
- Matthews TJ, MacDorman MF, Thoma ME, *et al.* Infant mortality statistics from the 2013 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64(91):1.
- Maynard SE, Moore Simas TA, Solitro MJ, *et al.* Circulating angiogenic factors in singleton vs multiple gestation pregnancies. *Am J Obstet* 2008;198: 200. e1.
- McClamrock HD, Jones HW, Adashi EY, *et al.* Ovarian stimulation and intrauterine insemination at the quarter centennial: implications for the multiple births epidemic. *Fertil Steril* 2012;97(4):802.
- McElrath TF, Norwitz ER, Robinson JN, *et al.* Differences in TDx fetal lung maturity assay values between twin and singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1110.
- McHugh K, Kiely EM, Spitz L, *et al.* Imaging of conjoined twins. *Pediatr Radiol* 2006;36:899.
- McLennan AS, Gyamfi-Bannerman C, Ananth CV, *et al.* The role of maternal age in twin pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217(1):80. e1.
- McMahon KS, Neerhof MG, Haney EL, *et al.* Prematurity in multiple gestations: identification of patients who are at low risk. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1137.
- McNamara HC, Kane SC, Craig JM, *et al.* A review of the mechanisms and evidence for typical and atypical twinning. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(2):172.
- McPherson JA, Odibo O, Shanks AL, *et al.* Impact of chorionicity on risk and timing of intrauterine fetal demise in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:190.e1.
- Melamed N, Pittini A, Hirsch L, *et al.* Do serial measurements of cervical length improve the prediction of preterm birth in asymptomatic women with twin gestations? *Am J Obstet Gynecol* 2016a;215(5):616.e1.
- Melamed N, Shah J, Yoon EW, *et al.* The role of antenatal corticosteroids in twin pregnancies complicated by preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2016b;215(4):482.e1.
- Mhyre JM. Maternal mortality. *Curr Opin Anesthesiol* 2012;25:277.
- Michelfelder E, Gottliebson W, Border W, *et al.* Early manifestations and spectrum of recipient twin cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome: relation to Quintero stage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:965.
- Miller J, Chauhan SP, Abuhamad AZ, *et al.* Discordant twins: diagnosis, evaluation and management. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(1):10.
- Morikawa M, Yamada T, Yamada T, *et al.* Prospective risk of stillbirth: monochorionic diamniotic twins vs dichorionic twins. *J Perinat Med* 2012;40:245.
- Moroz LA, Brock CO, Govindappagari S, *et al.* Association between change in cervical length and spontaneous preterm birth in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(2):159.e1.
- Muggli EE, Halliday JL. Folic acid and risk of twinning: a systematic review of the recent literature, July 1994 to July 2006. *MJA* 2007;186(5):243.
- Muleba N, Dashe N, Yost D, *et al.* Respiratory morbidity among second-born twins. Presented at the 25th Annual Meeting of the Society for Maternal Fetal Medicine. 2005 February 7–12.
- Mutchinick OM, Luna-Munoz L, Amar E, *et al.* Conjoined twins: a worldwide collaborative epidemiological study of the international clearinghouse for birth defects surveillance and research. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157C(4):274.
- Newman RB, Krombach S, Myers MC, *et al.* Effect of cerclage on obstetrical outcome in twin gestations with a shortened cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:634.
- Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, *et al.* Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(1):3.e1.
- Norman JE, Mackenzie F, Owen P, *et al.* Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:2034.
- Nylander PP. Biosocial aspects of multiple births. *J Biosoc Sci* 1971;3:29.
- Nylander PP. Serum levels of gonadotropins in relation to multiple pregnancy in Nigeria. *BJOG* 1973;80:651.
- O'Brien P, Nugent M, Khalil A, *et al.* Prenatal diagnosis and obstetric management. *Semin Pediatr Surg* 2015;24(5):203.
- Odibo AO, Cahill AG, Goetzinger KR, *et al.* Customized growth charts for twin gestations to optimize identification of small-for-gestational age fetuses at risk of intrauterine fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:637.
- Oh KJ, Hong JS, Romero R, *et al.* The frequency and clinical significance of intra-amniotic inflammation in twin pregnancies with preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017 October 1. [Epub ahead of print].
- Olusanya BO, Solanke OA. Perinatal correlates of delayed childbearing in a developing country. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(4):951.
- Ong SS, Zamora J, Khan KS, *et al.* Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG* 2006;113:992.
- Painter JN, Willemsen G, Nyholt D, *et al.* A genome wide linkage scan for dizygotic twinning in 525 families of mothers of dizygotic twins. *Human Reprod* 2010;25(6):1569.
- Pakrashi T, Defranco EA. The relative proportion of preterm births complicated by premature rupture of membranes in multifetal gestations: a population-based study. *Am J Perinatol* 2013;30:69.
- Parra-Cordero M, Bannasar M, Martínez JM, *et al.* Cord occlusion in monochorionic twins with early selective intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery doppler: a consecutive series of 90 cases. *Fetal Diagn Ther* 2016;39(3):186.
- Peigné N, Andrieux J, Deruelle P, *et al.* Quintuplets after a transfer of two embryos following in vitro fertilization: a proved superfecundation. *Fertil Steril* 2011;95(6):2124.e13.
- Pettit KE, Merchant M, Machin GA, *et al.* Congenital heart defects in a large, unselected cohort of monochorionic twins. *J Perinatol* 2013;33:467.
- Post A, Heyborne K. Managing monoamniotic twin pregnancies. *Clin Obstet Gynecol* 2015;58(3):643.
- Prefumo F, Cabassa P, Fichera A, *et al.* Preliminary experience with microwave ablation for selective feticide in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:469.
- Prefumo F, Fichera A, Pagani G, *et al.* The natural history of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *Prenat Diagn* 2015;35(3):274.
- Pritchard JA. Changes in blood volume during pregnancy. *Anesthesiology* 1965;26:393.
- PROSPECT. A trial of pessary and progesterone for preterm prevention in twin gestation with a short cervix, May 2017. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02518594>. Consultado en octubre 30, 2017.
- Quarello E, Molho M, Ville Y, *et al.* Incidence, mechanisms, and patterns of fetal cerebral lesions in twin-to-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:589.
- Quigley MM, Cruikshank DP. Polyhydramnios and acute renal failure. *J Reprod Med* 1977;19:92.
- Quinn KH, Cao CT, Lacoursiere Y, *et al.* Monoamniotic twin pregnancy: continuous inpatient electronic fetal monitoring—an impossible goal? *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:161.
- Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, *et al.* Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999;19:550.
- Rana S, Hacker MR, Modest AM, *et al.* Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies with suspected preeclampsia: novelty and significance. *Hypertension* 2012;60:451.

- Ray B, Platt MP. Mortality of twin and singleton livebirths under 30 weeks' gestation: a population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(2):F140.
- Rayburn WF, Lavin JP Jr, Miodovnik M, *et al.* Multiple gestation: time interval between delivery of the first and second twins. *Obstet Gynecol* 1984;63:502.
- Razavi AS, Chasen ST, Chambers F, *et al.* Maternal morbidity associated with labor induction in twin gestations. Abstract núm. 733 *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S427.
- Rebarber A, Roman AS, Istwan N, *et al.* Prophylactic cerclage in the management of triplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1193.
- Record RG, McKeown T, Edwards JH, *et al.* An investigation of the difference in measured intelligence between twins and single births. *Ann Hum Genet* 1970;34(1):11.
- Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, *et al.* Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging workshop. *Obstet Gynecol* 2014;123(5):1070.
- Reddy UM, Branum AM, Klebanoff MA, *et al.* Relationship of maternal body mass index and height to twinning. *Obstet Gynecol* 2005;105(3):593.
- Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004454.
- Roberts D, Gates S, Kilby M, *et al.* Interventions for twin-twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:701.
- Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, *et al.* Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:796.
- Rode L, Klein K, Nicolaides KH, *et al.* Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:272.
- Roman A, Papanna R, Johnson A, *et al.* Selective reduction in complicated monochorionic pregnancies: radiofrequency ablation vs bipolar cord coagulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:37.
- Roman A, Rochelson B, Martinelli P, *et al.* Cerclage in twin pregnancy with dilated cervix between 16 to 24 weeks of gestation: retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(1):98.e1.
- Roman AS, Saltzman DH, Fox N, *et al.* Prophylactic cerclage in the management of twin pregnancies. *Am J Perinatol* 2013;30(9):751.
- Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, *et al.* Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49(3):303.
- Ronalds GA, De Stavola BL, Leon DA, *et al.* The cognitive cost of being a twin: evidence from comparisons within families in the Aberdeen children of the 1950s cohort study. *BMJ* 2005;331(7528):1306.
- Rossi AC, D'Addario V. Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:147.
- Rossi AC, D'Addario V. Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(2):123.
- Rossi AC, Mullin PM, Chmait RH, *et al.* Neonatal outcomes of twins according to birth order, presentation and mode of delivery: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2011;118(5):523.
- Rothman KJ. Fetal loss, twinning and birthweight after oral contraceptive use. *N Engl J Med* 1977;297:468.
- Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, *et al.* A trial of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007;357:454.
- Rouse DJ, Skopec GS, Zlatnik FJ, *et al.* Fundal height as a predictor of preterm twin delivery. *Obstet Gynecol* 1993;81:211.
- Salem SY, Kibel M, Asztalos E, *et al.* Neonatal outcomes of low-risk, late-preterm twins compared with late-preterm singletons. *Obstet Gynecol* 2017;130(3):582.
- Salomon LJ, Örtqvist L, Aegerter P, *et al.* Long-term developmental follow-up of infants who participated in a randomized clinical trial of amniocentesis vs laser photocoagulation for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(5):444.e1.
- Schmitz T, Prunet C, Azria E, *et al.* Association between planned cesarean delivery and neonatal mortality and morbidity in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2017;129(6):986.
- Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ, *et al.* Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet* 2002;359:2165.
- Senat MV, Deprest J, Boulvain M, *et al.* Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136.
- Senat MV, Porcher R, Winer N, *et al.* Prevention of preterm delivery by 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in asymptomatic twin pregnancies with a short cervix: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(3):194.e1.
- Shen O, Samueloff A, Beller U, *et al.* Number of yolk sacs does not predict amnionity in early first-trimester monochorionic multiple gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27(1):53.
- Shub A, Walker SP. Planned early delivery versus expectant management of monoamniotic twins. *Cochran Database Syst Rev* 2015;4:CD008820.
- Simpson LL. Ultrasound in twins: dichorionic and monochorionic. *Semin Perinatol* 2013;37(5):348.
- Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, *et al.* Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 2014;181.
- Smith GC, Fleming KM, White IR, *et al.* Birth order of twins and risk of perinatal death related to delivery in England, Northern Ireland, and Wales, 1994–2003: retrospective cohort study. *BMJ* 2007;334(7593):576.
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1):3.
- Sparks TN, Norton ME, Flessel M, *et al.* Observed rate of Down syndrome in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2016;128(5):1127.
- Spencer R. Parasitic conjoined twins: external, internal (fetuses in fetu and teratomas), and detached (acardiacs). *Clin Anat* 2001;14:428.
- Spencer R. Theoretical and analytical embryology of conjoined twins: part I: embryogenesis. *Clin Anat* 2000;13:36.
- Sperling L, Kiil C, Larsen LU, *et al.* Naturally conceived twins with monochorionic placentation have the highest risk of fetal loss. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:644.
- Spitz L. Seminars in pediatric surgery: The management of conjoined twins: the great Ormond Street experience. Preface. *Semin Pediatr Surg* 2015;24(5):201.
- Stein W, Misselwitz B, Schmidt S, *et al.* Twin-to-twin delivery time interval: influencing factors and effect on short term outcome of the second twin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(3):346.
- Strandskov HH, Edelen EW, Siemens GJ, *et al.* Analysis of the sex ratios among single and plural births in the total white and colored U.S. populations. *Am J Phys Anthropol* 1946;4:491.
- Sugibayashi R, Ozawa K, Sumie M, *et al.* Forty cases of twin reversed arterial perfusion sequence treated with radio frequency ablation using the multistep coagulation method: a single-center experience. *Prenat Diagn* 2016;36(5):437.
- Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, *et al.* Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2014. *MMWR* 2017;66(6):1.
- Szymusik I, Kosinska-Kaczynska K, Bomba-Opon D, *et al.* IVG versus spontaneous twin pregnancies—which are at higher risk of complications? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(12):2725.
- Talauliker VS, Arulkumaran S. Reproductive outcomes after assisted conception. *Obstet Gynecol Surv* 2012;67(9):566.
- Tan KL, Goon SM, Salmon Y, *et al.* Conjoined twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971;50:373.
- Tannuri A, Batatinha J, Velhote M, *et al.* Conjoined twins—twenty years' experience at a reference center in Brazil. *Clinics* 2013;68(3):371.
- Taylor M, Rebarber A, Saltzman DH, *et al.* Induction of labor in twin compared with singleton pregnancies. *Obstet Gynecol* 2012;120(2):297.
- Thorngren-Jerneck K, Herbst A. Low 5-minute Apgar score: a population-based register study of 1 million term births. *Obstet Gynecol* 2001;98(1): 65.
- Thorson HL, Ramaeker DM, Emery ST, *et al.* Optimal interval for ultrasound surveillance in monochorionic twin gestations. *Obstet Gynecol* 2011;117(1):131.
- To MS, Fonseca EB, Molina FS, *et al.* Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(5):1360.
- Trivedi AN, Gillett WR. The retained twin/triplet following a preterm delivery—an analysis of the literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998;38:461.
- Turpin R, Lejeune J, Lafourcade J, *et al.* Presumption of monozygotism in spite of sexual dimorphism: XY male subject and haploid X neuter subject. *C R Hebd Seances Acad Sci* 1961;252:2945.
- Varner MW, Leindecker S, Spong CY, *et al.* The Maternal-Fetal Medicine Unit Cesarean Registry: trial of labor with a twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:135.

- Vintzileos AM, Ananth CV, Kontopoulos E, *et al.* Mode of delivery and risk of stillbirth and infant mortality in triplet gestations: United States, 1995 through 1998. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:464.
- Vora NL, Ruthazer R, House M, *et al.* Triplet ultrasound growth parameters. *Obstet Gynecol* 2006;107:694.
- Wada H, Nunogami K, Wada T, *et al.* Diffuse brain damage caused by acute twin-twin transfusion during late pregnancy. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:370.
- Walker MC, Murphy KE, Pan S, *et al.* Adverse maternal outcomes in multi-fetal pregnancies. *BJOG* 2004;111:1294.
- Waller DK, Tita TN, Annegers JF, *et al.* Rates of twinning before and after fortification of foods in the U.S. with folic acid, Texas, 1996 to 1998. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;17(4):378.
- Wen SW, Demissie K, Yang Q, *et al.* Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:254.
- White C, Wyshak G: Inheritance in human dizygotic twinning. *N Engl J Med* 1964;271:1003.
- Wolfe MD, de la Torre L, Moore LE, *et al.* Is the protocol for induction of labor in singletons applicable to twin gestations? *J Reprod Med* 2013;58(304):137.
- Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, *et al.* Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:CD004733.
- Yang Q, Wen SW, Chen Y, *et al.* Occurrence and clinical predictors of operative delivery for the vertex second twin after normal vaginal delivery of the first twin. *Am J Obstet Gynecol* 2005a;192(1):178.
- Yang Q, Wen SW, Chen Y, *et al.* Neonatal death and morbidity in vertex-nonvertex second twins according to mode of delivery and birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 2005b;192(3):840.
- Yeomans ER. Delivery of twin gestations. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
- Yinon Y, Mazkereth R, Rosentzweig N, *et al.* Growth restriction as a determinant of outcome in preterm discordant twins. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):80.
- Young BC, Wylie BJ. Effects of twin gestation on maternal morbidity. *Semin Perinatol* 2012;36(3):162.
- Zech NH, Wisser J, Natalucci G, *et al.* Monochorionic-diamniotic twins discordant in gender form a naturally conceived pregnancy through postzygotic sex chromosome loss in a 47,XXY zygote. *Prenat Diagn* 2008;28:759.
- Zhao DP, de Villiers SF, Slaghekke F, *et al.* Prevalence, size, number and localization of vascular anastomoses in monochorionic placentas. *Placenta* 2013;34:589.
- Zwijnenburg PJ, Meijers-Heijboer H, Boomsma DI, *et al.* Identical but not the same: the value of discordant monozygotic twins in genetic research. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B(6):1134.

SECCIÓN 12

COMPLICACIONES MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS



CAPÍTULO 46

Consideraciones generales y evaluación materna

FISIOLOGÍA MATERNA Y VALORES DE LABORATORIO 900

MEDICAMENTOS Y CIRUGÍAS 901

CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA 901

RADIOGRAFÍA 904

SONOGRAFÍA 909

IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA 909

IMÁGENES DURANTE EL EMBARAZO 911

Como regla general, todas las enfermedades que someten al organismo a una tensión considerable son mucho más graves cuando se presentan en una mujer embarazada.

—J. Whitridge Williams (1903)

Como repasó Williams en 1903, las mujeres embarazadas son susceptibles a cualquier trastorno médico y quirúrgico que puede afectar a las mujeres en edad fértil. Algunos de estos, en especial los que son crónicos, suelen preceder al embarazo. Pero, pueden complicar de forma aguda un embarazo normal. De las estimaciones, una población manejada por atención médica tenía una tasa general de hospitalización prenatal de 10.1 por 100 partos (Gazmararian, 2002). Alrededor de un tercio correspondió a afecciones no obstétricas que incluían enfermedades renales, pulmonares e infecciosas. En otro estudio de la muestra nacional de pacientes hospitalizados de 2002, la tasa de hospitalización por lesiones fue de 4.1 mujeres por 1 000 partos (Kuo, 2007). Por último, cerca de 1 en cada 635 mujeres embarazadas se someterá a un procedimiento quirúrgico no obstétrico (Corneille, 2010; Kizer, 2011).

Los obstetras deben tener un conocimiento práctico amplio de los trastornos médicos que son comunes en las mujeres en edad fértil. Muchos de estos están dentro del ámbito del obstetra general. Sin embargo, otros trastornos justificarán la consulta y otros requieren un equipo multidisciplinario. Estos últimos pueden incluir especialistas en medicina materno-fetal, profesionales del hospital, internistas y subespecialistas médicos, cirujanos, anes- tesiólogos y muchas otras disciplinas (Levine, 2016). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal (2014, 2017b) redefinieron aspectos de la atención materna y propusieron niveles requeridos de atención especializada.

Debe ser axiomático que una mujer nunca deba ser penalizada por estar embarazada. Para asegurar esto, se deben abordar varias preguntas:

- ¿Qué manejo se recomendaría si la mujer no estuviera embarazada?
- ¿Si el manejo propuesto es diferente porque la mujer está embarazada, puede ser justificado?
- ¿Cuáles son los riesgos frente a los beneficios para la madre y su feto, y si son contrarios entre sí?
- ¿Puede un plan de manejo individualizado ser ideado para equilibrar beneficios frente a riesgos de cualquier alteración?

Este enfoque permite la atención individualizada para mujeres con la mayoría de los trastornos médicos y quirúrgicos que complican el embarazo.

FISIOLOGÍA MATERNA Y VALORES DE LABORATORIO

El embarazo induce cambios fisiológicos en casi todos los sistemas de órganos. A su vez, los resultados de numerosas pruebas de laboratorio se alteran, y algunos valores, en la mujer no embarazada, se consideran anormales. Por otra parte, algunos pueden parecer estar dentro de un rango normal, pero son decididamente anormales para el embarazo. Estos cambios pueden amplificar u ofuscar la evaluación de condiciones coexistentes. El amplio rango de los efectos del embarazo en fisiología normal y los valores de

laboratorio se discuten en los capítulos que siguen en esta sección y son listados en el apéndice (p. 1255).

MEDICAMENTOS Y CIRUGÍAS

■ Resultados del embarazo

Afortunadamente, la mayoría de los medicamentos necesarios para tratar enfermedades frecuentes que complican el embarazo se pueden administrar con relativa seguridad. Dicho esto, las excepciones notables se consideran en el capítulo 12 y en todo este texto.

Con respecto a la cirugía, el riesgo de un resultado adverso del embarazo no se incrementa apreciablemente en la mayoría de las mujeres que se someten a un procedimiento de cirugía sin complicaciones. Sin embargo, con complicaciones los riesgos probablemente aumenten. Por ejemplo, la apendicitis perforante con peritonitis fecaloidea tiene tasas significativas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal, incluso si las técnicas quirúrgicas y anestésicas son impecables. Por otra parte, las complicaciones relacionadas con el procedimiento pueden afectar los resultados de manera desfavorable. Por ejemplo, una mujer que tiene la extirpación sin complicaciones de un apéndice inflamado puede sufrir aspiración de contenidos gástricos durante la intubación o extubación traqueal. Aun así, en comparación con las mujeres no embarazadas que se someten a procedimientos similares, las mujeres embarazadas no parecen tener complicaciones excesivas (Silvestri, 2011). En un estudio del Programa Nacional de Mejoramiento de la Calidad Quirúrgica del Colegio Americano de Cirujanos, los resultados en mujeres embarazadas se compararon con los controles no embarazados correspondientes (Moore, 2015). Los investigadores reportaron resultados similares en las dos cohortes, cada uno con 2 539 pacientes. En un estudio más pequeño, sin embargo, las mujeres sometidas a cirugía no obstétrica después de 23 semanas de gestación tuvieron una tasa alta de parto prematuro subsecuente (Baldwin, 2015).

Los datos más extensos sobre los riesgos anestésicos y quirúrgicos para la grávida y su feto son del Registro de Nacimientos de Suecia y los descritos por Mazze y Källén (1989). Fueron analizados los efectos en los resultados del embarazo de 5 405 procedimientos quirúrgicos no obstétricos realizados en 720 000 mujeres embarazadas desde 1973 a 1981. Para casi la mitad de estos procedimientos, se usó anestesia general y comúnmente se incluyó óxido nítrico complementado con otro agente inhalado o medicamentos intravenosos. Estos procedimientos se realizaron en 41% de mujeres en el primer trimestre, 35% en el segundo y 24% en el tercero. En general, 25% fueron operaciones abdominales, y 20% fueron procedimientos ginecológicos o urológicos. La laparoscopia fue la operación realizada con mayor frecuencia y la apendicectomía fue el procedimiento más frecuente en el segundo trimestre.

■ Morbilidad perinatal

La morbilidad perinatal excesiva asociada con la cirugía no obstétrica es atribuible en muchos casos a la propia enfermedad en lugar de a efectos adversos de cirugía y anestesia. El Registro de Nacimientos de Suecia nuevamente proporciona datos valiosos (cuadro 46-1). Es importante destacar que las incidencias de malformaciones congénitas o de muerte fetal no fueron significativamente diferentes a las de recién nacidos no expuestos. Sin embargo, las incidencias de bajo peso al nacer, parto prematuro y muerte neonatal en bebés nacidos de mujeres que se habían sometido a cirugía fueron apreciablemente mayores. El incremento de las tasas de mortalidad neonatal se debió en gran medida al parto prematuro. En otros dos estudios, la tasa de parto prematuro en mujeres sometidas a cirugía no obstétrica también fue elevada (Baldwin, 2015; Hong, 2006).

CUADRO 46-1 Resultados del parto en 5 405 mujeres embarazadas sometidas a cirugía no obstétrica

Resultados	Tasa	Valor ^a <i>p</i>
Malformación importante	1.9%	NS
Muerte fetal	7 por 1 000	NS
Muerte neonatal a los 7 días	10.5 por 1 000	<0.05
Prematuras <37 semanas	7.5%	<0.05
Peso al nacer <1 500 g	1.2%	<0.05
Peso al nacer <2 500 g	6.6%	<0.05

^a Comparado con 720 000 embarazos en mujeres sin cirugía. NS (*not significant*): no significativo. Datos de Mazze, 1989.

Las tasas de anomalías fetales con cirugía materna al inicio del embarazo no aparecen elevadas. Källén y Mazze (1990) registraron 572 operaciones realizadas de 4 a 5 semanas de gestación e informaron una relación no significativa con tasas elevadas de defectos del tubo neural. En un estudio similar de una base de datos húngara, Czeizel y colegas (1998) no encontraron evidencia que los agentes anestésicos fueran teratogénicos.

CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

La laparoscopia se ha convertido en el procedimiento más común durante el primer trimestre utilizado para el diagnóstico y tratamiento de varios trastornos quirúrgicos. En 2017, la Sociedad de Cirujanos Americanos Endoscopistas y Gastrointestinales (SAGES, Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons) actualizó sus recomendaciones sobre el uso de laparoscopia en mujeres embarazadas (cuadro 46-2).

La información sobre la selección del abordaje quirúrgico en el embarazo proviene de la base de datos del Colegio Americano de Cirujanos (Silvestri, 2011). Durante un periodo de 5 años finalizando en 2009, se estudiaron casi 1 300 mujeres embarazadas que se les habían realizado apendicectomía o colecistectomía. La apendicectomía abierta se realizó en 36% de 857 embarazadas en comparación con sólo 17% de mujeres no embarazadas. De las pacientes sometidas a colecistectomía, un procedimiento abierto fue usado en 10% de 436 mujeres embarazadas comparado con 5% de mujeres no embarazadas. Ningún ensayo aleatorizado comparó la laparoscopia con la cirugía abierta, sin embargo, la mayoría de las revisiones informan resultados igualmente satisfactorios (Bunyavejchevin, 2013; Cox, 2015; Fatum 2001). Los procedimientos realizados con más frecuencia fueron colecistectomía, cirugía anexial y apendicectomía. Para la cirugía de masa anexial en el embarazo, se prefiere la laparoscopia, y varios estudios confirman su relativa seguridad (Daykan, 2016; Hoover, 2011; Webb, 2015). Al principio, de 26 a 28 semanas llegó a ser el límite máximo de la edad gestacional recomendada, pero a medida que se acumula la experiencia, muchos describen ahora la cirugía laparoscópica realizada en el tercer trimestre (Kizer, 2011). En un informe de 59 grávidas sometidas a colecistectomía o apendicectomía laparoscópica, un tercio fueron >26 semanas de gestación (Rollins, 2004). No se relacionan secuelas adversas graves con estos procedimientos. Además, la esplenectomía laparoscópica, la adrenalectomía y la nefrectomía también se han descrito en mujeres embarazadas

CUADRO 46-2 Algunas pautas de la Sociedad de Cirujanos Americanos Endoscópicos y Gastrointestinales (SAGES) para cirugía laparoscópica en mujeres embarazadas

Indicaciones: las mismas que para mujeres no embarazadas	
Escisión de una masa anexial	
Investigación de procesos abdominales agudos	
Apendicectomía, colecistectomía, nefrectomía, adrenalectomía, esplenectomía	
Técnica	
Posición: decúbito lateral	
Entrada: técnica abierta, cuidadosa aguja de Veress, o trocar óptico; la altura del fondo uterino puede alterar la selección del sitio de inserción	
Trócares: visualización directa para la colocación; la altura del fondo uterino puede alterar la selección del sitio de inserción	
Presiones de insuflación CO ₂ : 10-15 mmHg	
Monitorización: capnografía intraoperatoria, evaluación de la FHR antes y después de la operación	
Dispositivos de compresión neumática perioperatoria y ambulación posoperatoria temprana	
CO ₂ (carbon dioxide): dióxido de carbono; FHR (fetal heart rate): frecuencia cardíaca fetal.	
Datos de Pearl, 2017.	

(Asizare, 2014; Dong, 2014; Gernsheimer, 2007; Miller, 2012; Stroup, 2007).

Efectos hemodinámicos

La insuflación abdominal para laparoscopia causa cambios hemodinámicos que se resumen en el cuadro 46-3. Reedy y asociados (1995) estudiaron babuinos, el equivalente humano de 22 a 26 semanas de gestación. No se encontraron cambios fisiológicos sustanciales con presiones de insuflación de 10 mmHg, pero 20 mmHg causaron cambios significativos cardiovasculares y respiratorios maternos después de 20 minutos. Estos incluyeron aumento de la frecuencia respiratoria, acidosis respiratoria, disminución del gasto cardíaco y aumento de la presión capilar pulmonar, o presión en cuña.

En las mujeres, los cambios cardiorrespiratorios por lo general no son severos si las presiones de insuflación se mantienen menos de 15 mmHg. Con monitorización hemodinámica no invasiva en mujeres en la mitad del embarazo el índice cardíaco disminuyó 26% por 5 minutos de insuflación y 21% por 15 minutos (Steinbrook, 2001). A pesar de esto, la presión arterial media, la resistencia vascular sistémica y la frecuencia cardíaca no cambiaron significativamente.

Obesidad

La cirugía laparoscópica con frecuencia es ideal para las mujeres obesas (Sisodia, 2015). Sin embargo, algunos resultados pueden ser adversamente afectados en embarazadas obesas comparado con pacientes de peso normal. De estos, se han informado mayores

CUADRO 46-3 Efectos fisiológicos de la insuflación de CO₂ de la cavidad peritoneal

Sistema	Efectos ^a	Mecanismos	Posibles efectos materno-fetales
Respiratorio	Aumento de la PCO ₂ ; disminución del pH	Absorción de CO ₂	Hipercardia, acidosis
Cardiovascular	Aumento: frecuencia cardíaca; resistencia vascular sistémica; presión arterial pulmonar, venosa central y presión arterial media	Hipercardia y aumento de la presión intraabdominal	Hipoperfusión uteroplacental: posible hipoxia fetal, acidosis e hipoperfusiónb
	Disminución del gasto cardíaco	Disminución del retorno venoso	
Flujo sanguíneo	Disminución del flujo esplácnico con hipoperfusión de hígado, riñones, y órganos intestinales	Aumento de la presión intraabdominal	Igual que arriba
	Disminución del retorno venoso desde las extremidades inferiores	Aumento de la presión intraabdominal	Igual que arriba
	Aumento del flujo sanguíneo cerebral	Hipercardia posiblemente por derivación debido a taponamiento esplácnico	Aumento de la presión ^b del CSF

^a Efectos intensificados cuando la presión de insuflación >20 mmHg en babuinos (Reedy, 1995).
^b Datos principalmente de estudios en animales.
CO₂ (carbon dioxide): dióxido de carbono; CSF (cerebrospinal fluid): líquido cefalorraquídeo; PCO₂ (partial pressure of CO₂): presión parcial de CO₂.
Datos de O'Rourke, 2006; Reynolds, 2003.

tasas de conversión a laparotomía, tiempos más largos de operación y hospitalizaciones más largas. Además, la ventilación adecuada es más difícil y se necesitan mayores presiones neumoperitoneales para crear una adecuada área de operación. Hay distorsión anatómica de la pared abdominal con puntos desplazados. Finalmente, el riesgo de desarrollar hernias en los sitios portuarios es mayor.

■ Resultados perinatales

Debido a que se desconocen los efectos precisos de la laparoscopia en el feto humano, los estudios en animales son informativos. En estudios iniciales de ovejas preñadas, varios investigadores informaron que el flujo sanguíneo uteroplacentario disminuyó cuando la presión de insuflación intraperitoneal excedió 15 mmHg (Barnard, 1995; Hunter, 1995). Este fue el resultado de la disminución de la presión de perfusión y el aumento de la resistencia de los vasos placentarios (véase cuadro 46-3). Los estudios de babuino previamente citado por Reedy y colegas (1995) produjeron hallazgos similares.

Los resultados perinatales en las mujeres se limitaron a estudios observacionales. Reedy y colegas (1997) usaron la base de datos actualizada del Registro de nacimiento de Suecia para analizar un periodo de 20 años con más que 2 millones de partos. De 2 181 procedimientos laparoscópicos, la mayoría se realizaron durante el primer trimestre. Los resultados perinatales de estas mujeres se compararon con los de todas las mujeres en la base de datos y las que se sometieron a procedimientos quirúrgicos abiertos. Estos investigadores confirmaron los hallazgos anteriores de un mayor riesgo de bajo peso al nacer, parto prematuro y restricción del crecimiento fetal. No se encontraron diferencias, sin embargo, en los resultados de mujeres sometidas a laparoscopia *versus* laparotomía. Un estudio observacional de 262 mujeres sometidas a cirugía para una masa anexial observó resultados similares (Koo, 2012).

■ Técnica

La siguiente, es una descripción general de las técnicas laparoscópicas en el embarazo. Para una descripción detallada referirse al

capítulo 15 *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. edición (Kho, 2016).

La preparación para laparoscopia difiere poco de la usada para la laparotomía. El lavado intestinal no es necesario, pero puede ayudar a la visualización y las manipulaciones al vaciar el intestino grueso. La descompresión nasogástrica u orogástrica reduce el riesgo de punción del trocar en el estómago y aspiración. La compresión aortocava se evita mediante una inclinación lateral izquierda. La colocación de las extremidades inferiores en los estribos tipo bota mantiene el acceso a la vagina para la evaluación ecográfica fetal o el desplazamiento uterino *manual*. Los manipuladores intrauterinos lógicamente se evitan.

La mayoría de los informes describen el uso de anestesia general después de la intubación traqueal con monitoreo del dióxido de carbono al final de la espiración -ECTO₂ (Hong, 2006; Ribic-Pucelj, 2007). Con ventilación controlada, el ECTO₂ se mantiene de 30 a 35 mmHg.

Después del primer trimestre, se requieren modificaciones técnicas de la entrada laparoscópica pélvica estándar para evitar la punción uterina o laceración (figura 46-1). Muchos recomiendan técnicas de entrada abierta para evitar perforaciones del útero, los vasos pélvicos y los anexos (Kizer, 2011; Koo, 2012). Se realiza la incisión en el abdomen en o por encima del ombligo, y la cavidad peritoneal se ingresa bajo visualización directa (figura 46-2). En este punto, la cánula se conecta al sistema de insuflación y se crea un neumoperitoneo de 12 mmHg. La insuflación inicial debe llevarse a cabo lentamente para permitir una evaluación rápida y la reversión de cualquier efecto fuera de lo usual relacionado con la presión. La fuga de gas alrededor de la cánula se controla apretando la piel circundante con una pinza de toalla. La inserción de trocates secundarios en el abdomen se realiza de forma más segura bajo observación laparoscópica directa. La cirugía de puerto único también se ha descrito (Dursun, 2013).

En embarazos más avanzados, la entrada directa a través del puerto del cuadrante superior izquierdo en la línea medioclavicular, 2 cm por debajo del margen costal, logra evitar mejor el fondo uterino (Donkervoort, 2011; Stepp, 2004). Conocido como el *punto de Palmer*, este sitio de entrada también se usa en laparoscopia ginecológica porque las adherencias visceroparietales se forman con poca frecuencia aquí (Vilos, 2007).

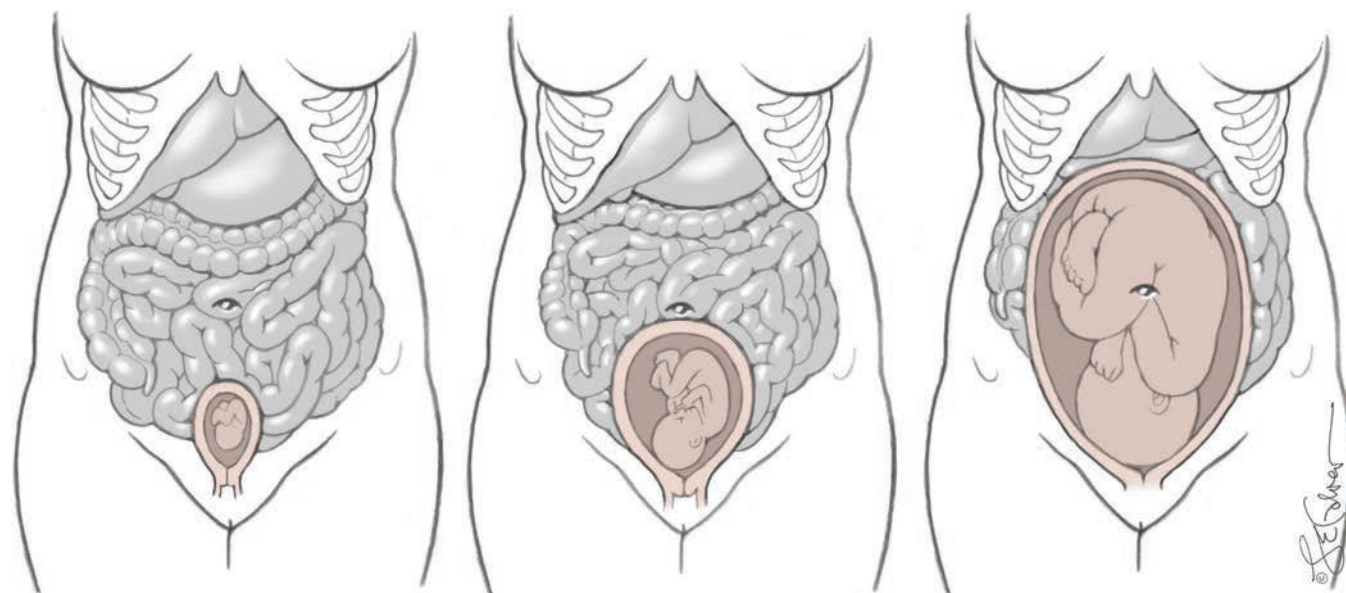


FIGURA 46-1 Útero grávido a las 10, 20 y 36 semanas de gestación que muestra distorsión de otros órganos intraperitoneales. (Reproducida con permiso de Kho KA. *Diagnostic and operative laparoscopy*. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

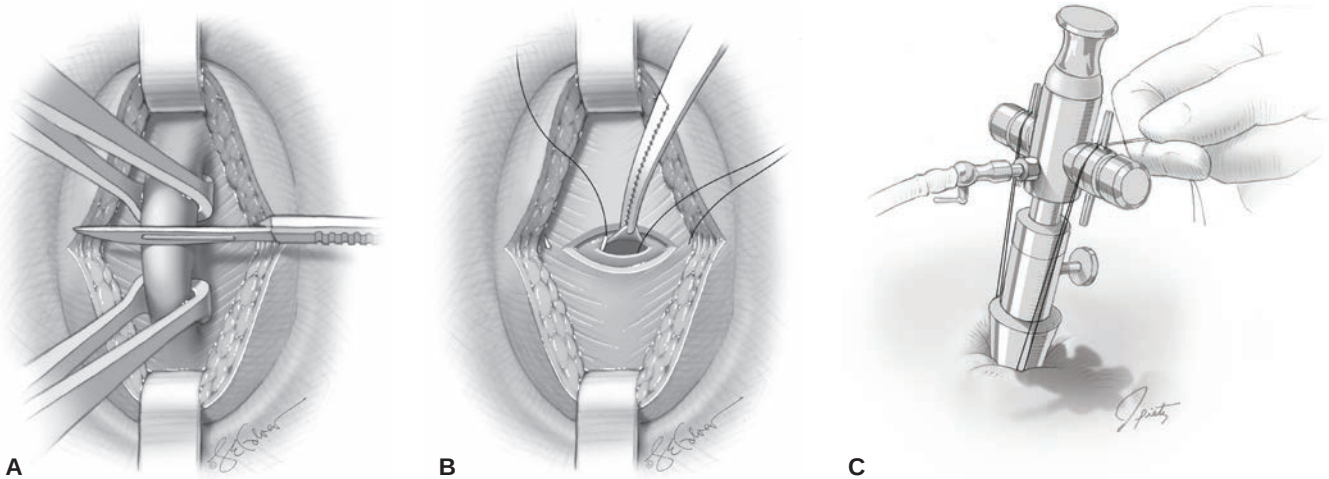


FIGURA 46-2 Técnica de entrada abierta para la colocación de instrumentos laparoscópicos. **A.** Fascia sujeta con dos pinzas Allis y elevada antes de una incisión aguda. **B.** Dos puntos fasciales incorporan el peritoneo y la fascia. **C.** Estas suturas fasciales se envuelven alrededor de los portadores de la cánula de Hasson para anclarla en su lugar. (Reproducido con permiso de Kho KA. *Diagnostic and operative laparoscopy*. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

La laparoscopia sin gas es un método alternativo comúnmente menos seleccionado que utiliza una barra con retractores en forma de aspa intraabdominal. Cuando se abren, estas le permiten a la pared abdominal levantarse. Evita los cambios cardiovasculares laparoscópicos típicos porque el neumoperitoneo se crea por retracción en lugar de insuflación (Phupong, 2007).

■ **Complicaciones**

Los riesgos inherentes a cualquier procedimiento endoscópico abdominal probablemente aumenten de forma ligera durante el embarazo. La única complicación obvia es la perforación del útero embarazado con cualquier trocar o aguja Veress (Azevedo, 2009; Kizer, 2011; Mala, 2014). Dicho esto, las complicaciones informadas no son frecuentes (Fatum, 2001; Koo, 2012). Una revisión de la base de datos Cochrane observó la necesidad de ensayos aleatorios para deducir los beneficios y riesgos comparativos de la laparoscopia *versus* laparotomía durante el embarazo (Bunyavejchvin, 2013). Pragmáticamente, esto no parece viable y el sentido común debe dictar el enfoque.

RADIOGRAFÍA

Las modalidades de imagen se utilizan como complementos para el diagnóstico y la terapia durante el embarazo. Las opciones incluyen ecografía, radiografía y resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*). De estos, la radiografía es la más problemática. Inevitablemente, algunos procedimientos radiográficos se realizan antes del reconocimiento al inicio del embarazo, por lo general debido a un trauma o una enfermedad grave. Afortunadamente, la mayoría de los procedimientos radiográficos de diagnóstico están asociados con riesgos fetales mínimos. Sin embargo, al igual que con las drogas y medicamentos, estos procedimientos pueden llevar a un litigio si el resultado del embarazo es adverso. Y, la exposición a los rayos X puede llevar a un aborto terapéutico innecesario debido a la ansiedad del paciente o del médico.

Desde 2007, el Colegio Americano de Radiología (ACR, American College of Radiology) ha abordado la creciente preocupación por la dosis de radiación en todos los campos de la medicina (Amis, 2007). Algunos de sus objetivos fueron limitar la exposición a través de prácticas de seguridad de radiación y promover registros de ex-

periencias acumuladas en cualquier paciente. Las recomendaciones del Grupo de trabajo incluyeron consideraciones adicionales para poblaciones radiosensibles especiales, como niños y mujeres embarazadas y potencialmente embarazadas. En nuestras instituciones, se hacen recomendaciones especiales para las grávidas. Los valores y la duración de la exposición a la radiación se registran y monitorean en áreas de alta exposición, como la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y la fluoroscopia.

■ **Radiación ionizante**

El término *radiación* se refiere de manera literal a la transmisión de energía y, por tanto, a menudo se aplica no sólo a los rayos X, sino también a las microondas, ultrasonido, diatermia y ondas de radio. De estos, los rayos X y los rayos gamma tienen longitudes de onda corta con muy alta energía y son formas de radiación ionizante. Las otras cuatro formas de energía tienen bastante longitud de onda larga y baja energía (Brent, 1999b, 2009).

La radiación ionizante se refiere a ondas o partículas, *fotones*, de energía significativa que pueden cambiar la estructura de moléculas como las del DNA o que logran crear radicales libres o iones capaces de en segundo lugar dañar el tejido (Sala, 1991; National Research Council, 1990). Los métodos de medición de los efectos de rayos X son resumidos en el **cuadro 46-4**. Los tér-

CUADRO 46-4 Algunas medidas de radiación ionizante

Exposición	Número de iones producidos por rayos X por kg de aire Unidad: <i>roentgen</i> (R, roentgen)
Dosis	Cantidad de energía depositada por kg de tejido Unidad moderna: grays (Gy) (1 Gy = 100 rad) Unidad tradicional: rad
Dosis relativamente efectiva	Cantidad de energía depositada por kg de tejido normalizado para efectividad biológica Unidad moderna: sievert (Sv) (1 Sv = 100 rem) Unidad tradicional: rem

minos estándar utilizados son *exposición* (en aire), *dosis* (al tejido) y *dosis relativamente efectiva* (al tejido). En el rango de energías para radiografías de diagnóstico, la dosis ahora se expresa en grays (Gy, *grays*) y la *dosis relativamente efectiva* es expresada en Sieverts (Sv, *siverts*). Estos se pueden usar indistintamente. Por coherencia, todas las dosis analizadas posteriormente se expresan en unidades de grays (1 Gy = 100 rad) o sievert (1 Sv = 100 rem) utilizadas de manera simultánea. Para convertir, 1 Sv = 100 rem = 100 rad.

Como se notó, los efectos biológicos de rayos X son causados por una reacción electroquímica que puede dañar el tejido. Según Brent (1999a, 2009), la radiación X y gamma a altas dosis puede crear dos tipos de efectos biológico y riesgos reproductivos en el feto. Estos son *efectos deterministas* y *efectos estocásticos*, que se describen en las siguientes secciones.

■ Efectos determinísticos

Un efecto potencial perjudicial de la exposición a la radiación es el determinista, que puede resultar en aborto, restricción del crecimiento, malformaciones congénitas, microcefalia o retraso mental. Estos efectos deterministas son efectos de límite, y es el *nivel no observado de efectos secundarios* -NOAEL (Brent, 2009). Aunque contrariamente, el concepto de NOAEL apoya que no hay riesgo por debajo del umbral de la dosis (0.05 Gy o 5 rad). También sugiere que el umbral para malformaciones fetales groseras es más probable que sea de 0.2 Gy (20 rad).

Los efectos perjudiciales deterministas de la radiación ionizante se han estudiado ampliamente para detectar daño celular con la embriogénesis desordenada resultante. Estos han sido evaluados en modelos animales, así como en sobrevivientes japoneses de bombas atómicas y en la Encuesta de Oxford de Cánceres Infantil (Sorahan, 1995). Fuentes adicionales han confirmado observaciones anteriores y han proporcionado más información (Groen, 2012). Una es la Comisión Internacional de Protección Radiológica publicación del 2003, que describe efectos biológicos fetales de irradiación prenatal. Otro es los Efectos Biológicos de Radiación Ionizante, Informe de la Fase 2 del BEIR VII del Consejo Nacional de Investigación (2006), que analiza los riesgos para la salud derivados de la exposición a niveles bajos de radiación ionizante.

Estudios con animales

En el modelo de ratón, el riesgo de letalidad es mayor durante el periodo de preimplantación, hasta 10 días después de la concepción (Kanter, 2014). Esto es probablemente debido a la destrucción del blastómero causada por daños cromosómicos (Sala, 1991). Durante la organogénesis la radiación de altas dosis (1 Gy o 100 rad) tienen más probabilidades de causar malformaciones y restricción del crecimiento y menos probabilidades de tener efectos letales en el ratón. Estudios de desarrollo del cerebro sugieren efectos en desarrollo neuronal y una ventana de sensibilidad cortical en periodos fetales precoces y medios. Dicho esto, la radiación ionizante aguda en dosis bajas no parece tener efectos perjudiciales (Howell, 2013).

Datos humanos

Los datos sobre los efectos adversos en humanos de las dosis altas de radiación ionizante se derivan principalmente de sobrevivientes de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki (Greskovich, 2000; Otake, 1987). Estudios iniciales de la Comisión Internacional de Protección Radiológica (2003) muestran que el incremento del riesgo de retraso mental grave fue mayor entre las 8 y las 15 semanas de gestación.

Puede haber un umbral para la dosis inferior de 0.3 Gy (30 rad), el cual está en un rango de sensibilidad cortical similar en el modelo de ratón discutido anteriormente.

La media de disminución en las puntuaciones del coeficiente intelectual (IQ, *intelligence quotient*) fueron 25 puntos por Gy o 100 rad. Parece que hay una respuesta a la dosis lineal, pero no está claro si hay una dosis umbral. Desde una postura conservadora la mayoría de las estimaciones son erróneas asumiendo la hipótesis de modelo lineal sin umbral. En un estudio de fetos expuestos a bajas dosis de radiación, Choi y sus colegas (2012) no encontraron un mayor riesgo de anomalías congénitas.

Finalmente, no ha sido documentado un mayor riesgo de retraso mental en humanos <8 semanas o >25 semanas de gestación incluso con dosis por encima de 0.5 Gy o 50 rad (International Commission on Radiological Protection, 2003). Los informes han descrito altas dosis de radiación utilizada para tratar a las mujeres por malignidad, menorragia y miomas uterinos Dekaban (1968), describieron 22 bebés con microcefalia, retraso mental o ambos después de la exposición en la primera mitad del embarazo a un estimado de 2.5 Gy o 250 rad.

Resumen de la exposición a la radiación fetal

De 8 a 15 semanas, el feto es más susceptible a retraso mental inducido por la radiación. No se ha decidido si este es un umbral o una función lineal sin umbral de la dosis. El Comité en Efectos Biológico (1990) estima que riesgo del retraso mental grave es tan bajo como 4% para 0.1 Gy (10 rad) y tan alto como 60% para 1.5 Gy (150 rad). Pero recordar que estas dosis son de 2 a 100 veces más altas que las consideradas máximas por radiación de diagnóstico. Es importante destacar que las dosis acumuladas de los procedimientos múltiples pueden alcanzar el rango perjudicial, en especial de 8 a 15 semanas de gestación. De 16 a 25 semanas, el riesgo es menor. Y otra vez, no hay riesgo probado antes de 8 semanas o después de las 25 semanas.

Es importante destacar que los riesgos embriofetales de radiación diagnóstica de bajas dosis parecen ser mínimos. La evidencia actual sugiere que los riesgos de malformaciones, retardo del crecimiento o aborto no aumentan con una dosis de radiación menor que 0.05 Gy (5 rad). En efecto, Brent (2009) concluyó que las malformaciones congénitas grandes no incrementaron con la exposición menor de 0.2 Gy (20 rad). Debido a que los rayos X de diagnóstico rara vez superan los 0.1 Gy (10 rad), Strzelczyk y asociados (2007) concluyeron que es poco probable que estos procedimientos causen efectos deterministas. Como enfatizaron Groen y colaboradores (2012), 0.1 Gy es la radiación equivalente a la de más de 1 000 radiografías de tórax.

■ Efectos estocásticos

Estos efectos se refieren al azar, presumiblemente efectos impredecibles oncogénicos o mutagénicos de exposición a la radiación. Los efectos estocásticos se refieren a las asociaciones entre la exposición a la radiación de diagnóstico fetal y el aumento de riesgo de cánceres infantiles o enfermedades genéticas. Conforme a Doll y Wakeford (1997), así como el informe de la Fase 2 del BEIR VII del Consejo Nacional de Investigación (2006), el exceso de cánceres puede resultar de la exposición en el útero a dosis tan bajas como 0.01 Sv o 1 rad. Enunciado de otra manera por Hurwitz y sus colegas (2006), el riesgo estimado de cáncer infantil después de exposición fetal a 0.03 Gy o 3 rad duplica el riesgo del antecedente de 1 en 600 a la de 2 en 600.

En un informe, la exposición a la radiación en el útero se determinó por 10 cánceres sólidos en adultos de 17 a 45 años. Hubo una relación dosis-respuesta como se señaló anteriormente

en el umbral de 0.1 Sv o 10 rem. Es probable que estos cánceres estén asociados con una serie compleja de interacciones entre el DNA y la radiación ionizante. También hacen que sea más problemático predecir el riesgo de cáncer con radiación de dosis baja menor de 0.1 Sv o 10 rem. Es importante destacar que, por debajo de las dosis de 0.1 a 0.2 Sv, no hay evidencia convincente de un efecto cancerígeno (Brent, 2009, 2014; Preston, 2008; Strzelczyk, 2007).

Dosimetría de rayos X

Las estimaciones de dosis para el útero y el embrión para varios exámenes radiográficos de uso frecuente se resumen en el cuadro 46-5. Las imágenes de las partes del cuerpo maternal más alejadas del útero dan como resultado una dosis muy pequeña de dispersión de radiación al embrión o al feto. El tamaño de la mujer, la técnica radiográfica y el rendimiento del equipo son otras variables (Wagner, 1997). Por tanto, los datos en el cuadro sirven sólo como pautas. Cuando se requiere la dosis de radiación para un individuo específico, se debe consultar a un físico médico. Brent (2009) recomienda consultar el sitio web de la Sociedad de Física de Salud (www.hps.org) para ver algunos ejemplos de preguntas y respuestas planteadas por pacientes expuestos a radiación.

Radiación terapéutica

El grupo de trabajo del Comité de radioterapia de la Asociación Americana de Física en Medicina (Stovall, 1995) enfatiza la cuidadosa individualización de la radioterapia para la mujer embarazada (capítulo 63, p. 1191). Por ejemplo, en algunos casos, el blindaje del feto y otras salvaguardas pueden emplearse (Fenig, 2001; Nuyttens, 2002). En otros casos, el feto estará expuesto a dosis peligrosas de radiación y se debe improvisar un plan cuidadosamente diseñado (Prado, 2000). Los ejemplos incluyen modelos que estiman la dosis fetal administrada durante la radioterapia materna en el cerebro o irradiación tangencial de pecho (Mazonakis, 1999, 2003). Los efectos perjudiciales de radioterapia en fertilidad futura y resultados del embarazo fueron revisados por Wo

y Viswanathan (2009) y otros y son detallados en el capítulo 63 (p. 1192).

Radiación de diagnóstico

Radiografías

Para estimar el riesgo fetal, se debe conocer la dosimetría de rayos X aproximada. Según el Colegio Americano de Radiología, ningún procedimiento de diagnóstico único da como resultado una dosis de radiación significativa suficiente para amenazar el bienestar embrión-fetal (Hall, 1991).

Para las radiografías estándar, la dosimetría se presenta en el cuadro 46-5. En el embarazo, la radiografía de tórax de vista AP es el estudio más utilizado y la exposición fetal es excepcionalmente pequeña –0.0007 Gy o 70 mrad. Con una radiografía abdominal, debido a que el embrión o el feto está directamente en el haz de rayos X, la dosis es más alta –0.001 Gy o 100 mrad. El pielograma intravenoso estándar puede exceder 0.005 Gy o 500 mrad debido a varias exposiciones. El pielograma de un disparo descrito en el capítulo 53 (p. 1030) es útil cuando la urolitiasis u otras causas de la obstrucción no se han comprobado mediante ecografía, pero aún se sospechan. La mayoría de las “series de trauma”, como las radiografías de una extremidad, el cráneo o una serie de costillas, proporcionan dosis bajas debido a la distancia fetal desde la zona blanco (Shakerian, 2015).

Fluoroscopia y angiografía

Los cálculos de dosimetría son mucho más difíciles con estos procedimientos debido a las variaciones en el número de radiografías obtenidas, el tiempo total de fluoroscopia y el tiempo de fluoroscopia en el que el feto se encuentra en el campo de radiación. Como se muestra en el cuadro 46-6, el rango es variable. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration) limita la tasa de exposición para la fluoroscopia convencional, como los estudios con bario, sin embargo, los sistemas para fines especiales, como las unidades de angiografía, tienen el potencial de una exposición mucho mayor.

CUADRO 46-5 Dosis para procedimientos radiológicos comunes en el útero				
Estudio	Vista	Dosis ^a por vista (mGy)	Núm. de films ^b	Dosis (mGy)
Cráneo ^c	AP, PA, Lat	<0.0001	4.1	<0.0005
Pecho	AP, PA ^c , Lat ^d	<0.0001-0.0008	1.5	0.0002-0.0007
Mamografía ^d	CC, Lat	<0.0003-0.0005	4.0	0.0007-0.002
Columna lumbosacra ^e	AP, Lat	1.14-2.2	3.4	1.76-3.6
Abdomen ^e	AP		1.0	0.8-1.63
Pielograma intravenoso ^e	3 vistas		5.5	6.9-14
Cadera ^b (sola)	AP	0.7-1.4	2.0	1-2
	Lat	0.18-0.51		

^a Calculado para rayos láser de rayos X con capas de valor medio que varían de 2 a 4 mm equivalente de aluminio utilizando la metodología de Rosenstein, 1988.

^b Según datos y métodos informados por Laws, 1978.

^c Datos de exposición de entrada de Conway, 1989.

^d Se estima basándose en la compilación de los datos anteriores.

^e Basado en los datos de NEXT reportados en el Consejo Nacional de Protección y Mediciones de Radiación, 1989.

AP (*anterior-posterior*): anterior-posterior; CC (*cranial-caudal*): cráneo-caudal; Lat (*lateral*):lateral; PA (*posterior-anterior*): posterior-anterior.

CUADRO 46-6 Dosis estimadas de rayos X para el útero/embrión a partir de procedimientos fluoroscópicos comunes

Procedimiento	Dosis al útero (mGy)	Exposición fluoroscópica en segundos (SD)
Angiografía cerebral ^a	<0.1	—
Angiografía cardíaca ^{b,c}	0.65	223 (± 118)
PTCA ^{b,c} de un solo vaso	0.60	1 023 (± 952)
PTCA ^{b,c} de doble vaso	0.90	1 186 (± 593)
Serie gastrointestinal superior ^d	0.56	136
Absorción de bario ^{b,e}	0.06	192
Enema de bario ^{b,f,g}	20-40	289-311

^a Wagner, 1997.^b Cálculos basados en datos de Gorson, 1984.^c Finci, 1987.^d Suleiman, 1991.^e Basados en datos femeninos de Rowley, 1987.^f Asume embrión en campo de radiación para examen completo.^g Bednarek, 1983.PTCA (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*): angioplastia coronaria transluminal percutánea; SD (*standard deviation*): desviación estándar.

La angiografía y la embolización vascular pueden ser en ocasiones necesarias para traumatismos y para trastornos maternos graves en especial para enfermedades renales (Wortman, 2013). Como antes, una distancia mayor del embrión o del feto disminuye la exposición y el riesgo.

Tomografía computarizada

Estas imágenes de rayos X por lo general se realizan mediante la obtención de una imagen espiral de 360 grados que son procesadas con posterioridad en múltiples planos. De estos, la imagen axial sigue siendo la más comúnmente obtenida. Las imágenes por CT con multidetector (MDCT, *multidetector CT*) ahora son estándar para las indicaciones clínicas comunes. Los detectores más recientes tienen 16 o 64 canales, y los protocolos multidetectores pueden resultar en un aumento de la dosimetría en comparación con las imágenes tradicionales por CT. Varios parámetros de imágenes tienen un efecto en la exposición (Brenner, 2007). Estos incluyen el pitch, el kilovoltaje, la corriente del tubo, la colimación, el número de cortes, la rotación del tubo y el tiempo total de adquisición. Si se realiza un estudio con y sin contraste, la dosis se duplica porque se obtienen el doble de imágenes. La exposición fetal también depende de factores como el tamaño materno, el tamaño y la posición fetal. Y al igual que con la radiografía simple, cuanto más cerca esté el área blanco del feto, mayor será la dosis administrada.

La CT craneal es el estudio más comúnmente realizado en grávidas. Se utiliza para trastornos neurológicos como se discute en el capítulo 60 (p. 1156) y para eclampsia como se abordó en el capítulo 40 (p. 724). La tomografía computarizada sin contraste se usa comúnmente para detectar hemorragias agudas en el espacio epidural, subdural o subaracnoideo (**figura 46-3**). Debido a la distancia con el feto, la dosis de radiación es insignificante (Goldberg-Stein, 2012).

Los procedimientos abdominales son más problemáticos. Hurwitz y asociados (2006) emplearon un escáner multidetector de 16 canales para calcular exposición fetal a 0 y 3 meses de gestación utilizando un modelo fantasma. Se realizaron cálculos para

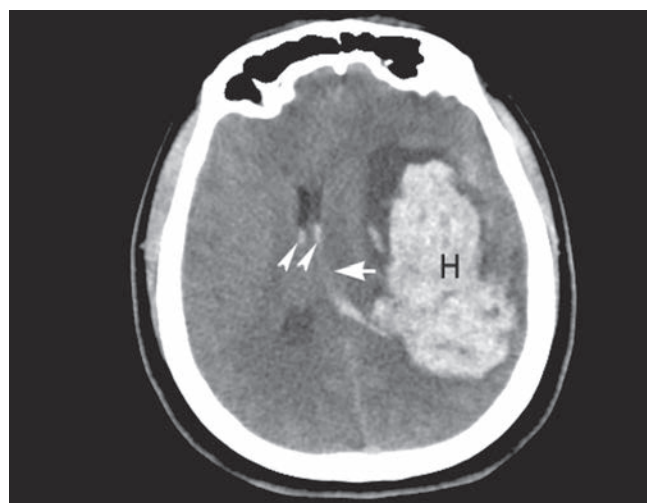


FIGURA 46-3 Una mujer de 37 años de edad con eclampsia intraparto a término. Una imagen de un estudio de tomografía computarizada sin contraste de cráneo demuestra un gran hematoma intraparenquimatoso temporal frontoparietal izquierdo con extensión intraventricular (*puntas de flecha*). La línea media (*flecha*) se desplaza hacia la derecha debido al efecto de masa del hematoma. (Reproducida con permiso de Kho KA. *Diagnostic and operative laparoscopy*. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.)

tres procedimientos comúnmente solicitados en mujeres embarazadas (**cuadro 46-7**). El protocolo de embolismo pulmonar tiene la misma exposición dosimétrica que el escáner pulmonar de ventilación-perfusión (V/Q, *ventilation-perfusion*) discutida en la página 908. Debido al pitch usado, en el protocolo de apendicitis se tiene la mayor exposición a la radiación, sin embargo, es muy útil clínicamente cuando la imagen por MR no está disponible. Usando un protocolo similar en 67 mujeres con sospecha de apendicitis, Lazarus y sus colegas (2007) informaron una sensibilidad de 92%, especificidad de 99% y un valor predictivo negativo de 99%. Aquí, la dosimetría estaba marcadamente disminuida en comparación con la imagen apendicular estándar debido a un pitch diferente. Esto se discute más adelante en el capítulo 54 (p. 1052). Por último, para la sospecha de urolitiasis, se utiliza el protocolo del escáner multidetector si la ecografía no es diagnóstica. Usando un protocolo similar, White y colegas (2007) identificaron urolitiasis en 13 de 20 mujeres a un promedio de 26.5 semanas. Finalmente, como se muestra en la **figura 46-4**, se realiza tomografía abdominal si está indicado en la mujer embarazada con trauma agudo (Matzon, 2015; Shakerian 2015).

CUADRO 46-7 Dosimetría de radiación estimada con protocolos de imágenes por tomografía computarizada (MDCT) de multidetectores de 16 canales

Protocolo	Dosimetría (mGy)	
	Preimplantación	Gestación de 3 meses
Embolismo pulmonar	0.20-0.47	0.61-0.66
Cálculo renal	8-12	4-7
Apéndice	15-17	20-40

Datos de Hurwitz, 2006.

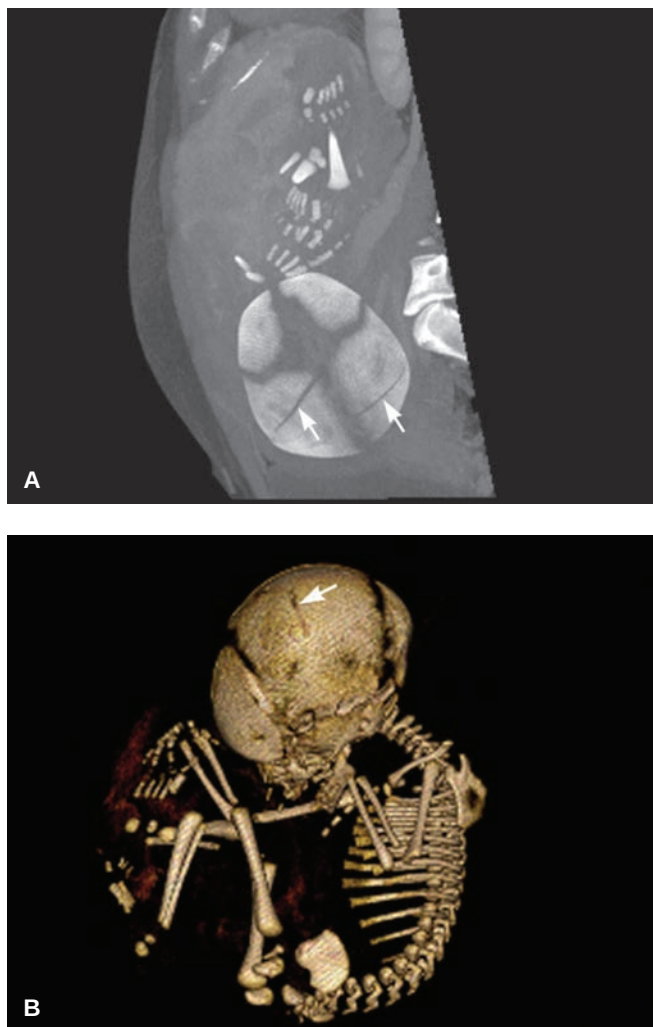


FIGURA 46-4 Esta mujer en su tercer trimestre estuvo involucrada en un accidente automovilístico de alta velocidad. **A.** La proyección de intensidad máxima adquirida para las indicaciones maternas identifica fácilmente las fracturas del cráneo fetal (*flechas*). **B.** Imagen por CT con formato 3-D en un algoritmo óseo que demuestra el esqueleto fetal a partir de los datos adquiridos durante el examen materno. Una vez más, la flecha marca un sitio de fractura. (Reproducido con permiso de Bailey AA, Twickler DM. Perioperative imaging. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al. (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017. Photo contributor: Dr. Travis Browning. Colaborador de la foto: Dr. Travis Browning.)

La mayoría de la experiencia con la tomografía computarizada del tórax es con sospecha de embolismo pulmonar. Las recomendaciones más recientes para su uso en el embarazo de investigadores de la Investigación Prospectiva de diagnóstico de embolismo pulmonar, PIOPED II, fueron resumidas por Stein y colaboradores (2007). Encontraron que 70% de los radiólogos recomendaron la escintigrafía pulmonar, el escáner V/Q, en ese momento para las mujeres embarazadas y la angiografía por CT de tórax por 30%. En efecto, la escintigrafía es todavía recomendada por la Sociedad Americana de tórax para las grávidas con una radiografía de tórax normal (Leung, 2012). Dicho esto, la mayoría está de acuerdo en que la angiografía multidetector por CT ha mejorado la precisión debido a tiempos de adquisición cada vez más rápidos (Brown,

2014). Otros han informado una tasa de uso más alta para la angiografía por CT y enfatizan que la dosimetría es similar a la de la escintigrafía V/Q (Brenner, 2007; Greer, 2015; Hurwitz 2006). Las controversias sobre este tema continúan, reconociendo que las dosis de radiación fetal son más bajas con la angiografía por CT en comparación con el escáner V/Q, pero las dosis de radiación materna en el tórax son sustancialmente mayores con el escáner por CT (Van Mens, 2017). Nosotros preferimos el escáner MDCT inicialmente para la sospecha de embolismo pulmonar (capítulo 52, p. 1016).

La pelvimetría por CT es utilizada por algunos antes de intentar un tratamiento de parto vaginal de nalgas (capítulo 28, p. 542). La dosis fetal se aproxima a 0.015 Gy o 1.5 rad pero el uso de una técnica de baja exposición puede reducir esto a 0.0025 Gy o 0.25 rad.

Agentes de contraste radiográfico

Se pueden administrar por vía intravenosa o por vía oral. Los agentes de contraste intravenoso son considerados de categoría B por la FDA. Los tipos de contraste intravenoso empleados para la obtención de imágenes en la actualidad son yodados y con baja osmolaridad, por tanto, atraviesan la placenta y llegan al feto. Con contraste yodado soluble en agua ningún caso de hipotiroidismo neonatal u otro efecto adverso ha sido documentado (American College of Radiology, 2015). Las preparaciones orales de contraste, que típicamente contienen yodo o bario, tienen un mínimo de absorción sistémica y es muy probable que no afecten al feto.

Estudios de medicina nuclear

Estos estudios se realizan al "etiquetar" un elemento radiactivo en un portador que se puede inyectar, inhalar o tragar. Por ejemplo, el radioisótopo tecnecio-99m puede ser etiquetado a glóbulos rojos, coloide de azufre, o pertecnetato. El método utilizado para etiquetar el agente determina la exposición a la radiación fetal. La cantidad de transferencia placentaria es obviamente importante, pero también lo es el aclaramiento renal debido a la proximidad fetal a la vejiga materna. La medición del tecnecio radiactivo se basa en su decaimiento, y las unidades utilizadas son el curio (Ci, *curie*) o el becquerel (Bq, *becquerel*). La dosimetría se suele expresar en milicurios (mCi, *millicuries*). La dosis efectiva tisular es expresada en unidades sievert (Sv) con conversión como se describe en el cuadro 46-4: 1 Sv = 100 rem = 100 rad.

Dependiendo de las propiedades físicas y bioquímicas de un radioisótopo, se puede calcular una exposición fetal promedio (Wagner, 1997; Zanzonico, 2000). Comúnmente usando los radiofármacos y las dosis fetales absorbidas estimadas que se presentan en la **cuadro 46-8**. La dosis de radionúclido debe mantenerse lo más baja posible (Adelstein, 1999; Zanotti-Fregonara, 2017). Las exposiciones varían con la edad gestacional y son mayores al inicio del embarazo para muchos radiofármacos. Una excepción es el efecto posterior de yodo-131 en las tiroides fetales (Wagner, 1997).

Discutido anteriormente, algunos todavía usan el escáner pulmonar de ventilación-perfusión para la sospecha de embolismo pulmonar. También se usa si la angiografía por CT no es diagnóstica. La perfusión se mide con albúmina macroagregada con ⁹⁹Tc inyectada, y la ventilación es medida con inhalación de xenón-127 o xenon-133. La exposición fetal con cualquiera de estas es insignificante (Chan, 2002; Mountford, 1997).

El escáner de tiroides con yodo-123 o yodo-131 es indicado en el embarazo en raras ocasiones. Sin embargo, con el resto de la dosis diagnóstica utilizada, el riesgo fetal es mínimo. Es importante destacar que el radioyodo terapéutico en dosis para tratar la enfermedad de Graves o el cáncer de tiroides puede causar ablación tiroidea fetal y cretinismo.

CUADRO 46-8 Radiofármacos utilizados en estudios de medicina nuclear

Estudio	Actividad estimada administrada por examen (mCi) ^a	Semanas de gestación ^b	Dosis al útero/embrión (mSv) ^c
Cerebro	20 mCi de DTPA con ^{99m} Tc	<12	8.8
		12	7 ^c
Hepatobiliar	5 mCi de azufre coloide con ^{99m} Tc	12	0.45
	5 mCi de HIDA con ^{99m} Tc		1.5
Hueso	20 mCi de fosfato con ^{99m} Tc	<12	4.6
Pulmonar			
Perfusión	3 mCi de albúmina macroagregada con ^{99m} Tc	Cualquiera	0.45-0.57 (combinada)
Ventilación	10 mCi de gas ¹³³ Xe		
Renal	20 mCi de DTPA ^{99m} Tc	<12	8.8
Absceso o tumor	3 mCi de citrato con ⁶⁷ Ga	<12	7.5
Cardiovascular	20 mCi de glóbulos rojos marcados con ^{99m} Tc	<12	5
	3 mCi de cloruro ²¹⁰ Tl	<12	11
		12	6.4
		24	5.2
		36	3
Tiroides	5 mCi con ^{99m} TcO ₄	<8	2.4
	0.3 mCi con 1.5-6 ¹²³ I (todo el cuerpo) ^d	1.5-6	0.10
	0.1 mCi con ¹³¹ I		
	Todo el cuerpo	2-6	0.15
	Todo el cuerpo	7-9	0.88
	Todo el cuerpo	12-13	1.6
	Todo el cuerpo	20	3
	Tiroides fetal	11	720
	Tiroides fetal	12-13	1300
	Tiroides fetal	20	5 900
Centinela linfoscintigrama	5 mCi coloide de azufre con ^{99m} Tc (1-3 mCi)		5

^a mCi (*millicuries*): milicurios. Para convertir a mrad, multiplica por 100.

^b Las exposiciones por lo general son mayores antes de las 12 semanas en comparación con el aumento de las edades gestacionales.

^c Algunas mediciones dan cuenta de la transferencia placentaria.

^d La captación y exposición de ¹³¹I aumenta con la edad gestacional.

DTPA (*diethylenetriaminepentaacetic acid*): ácido dietilentriaminopentaacético; Ga (*gallium*): galio; HIDA (*hepatobiliary iminodiacetic acid*): ácido iminodiacético hepatobiliar; I (*iodine*): yodo; mCi: milicurio; mSv (*millisievert*): milisievert; CT (*technetium*): tecnecio; TcO₄ (*pertechnetate*): pertechnetate; Tl (*thallium*): talio.

Datos de Adelstein, 1999; Schwartz, 2003; Stather, 2002; Wagner, 1997; Zanzonico, 2000.

El linfocintigrama centinela, que utiliza coloide de azufre con ^{99m}Tc para detectar el ganglio linfático axilar con más probabilidades de tener metástasis del cáncer de mama, es un estudio preoperatorio de uso frecuente en mujeres no embarazadas (Newman, 2007; Spanheimer, 2009; Wang, 2007). Como lo muestra el cuadro 46-8, la dosis calculada es de casi 0.014 mSv o 1.4 mrad, lo que no debe impedir su uso durante el embarazo.

SONOGRAFÍA

De todos los grandes avances en obstetricia, el desarrollo de la ecografía para el estudio del feto y la madre es sin duda uno de los mayores logros. La técnica se ha convertido virtualmente indis-

pensable en la práctica diaria. Sus usos clínicos de gran alcance se analizan con mayor detalle en el capítulo 10 y en la mayoría de las otras secciones de este libro.

IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

La tecnología de resonancia magnética no utiliza radiación ionizante y su aplicación se cita en este libro. Las ventajas incluyen un alto contraste de los tejidos blandos, la capacidad de caracterizar el tejido y la adquisición de imágenes en cualquier plano, en particular axial, sagital, y coronal. Una sección completa en el capítulo 10 (p. 215) es dedicada a los mecanismos que generan imágenes por MR.

Seguridad

La actualización más reciente del panel de expertos sobre seguridad en MR del Colegio Americano de Radiología fue resumida por Kanal y colegas (2013). El panel concluyó que los efectos humanos no dañinos se informan a partir de imágenes por MR. El Grupo de Trabajo Canadiense sobre Atención Preventiva de la Salud (Patenaude, 2014) llegó a conclusiones similares.

Estudios iniciales encontraron diferencias en la formación de blastocitos de embriones murinos tempranos expuestos a imágenes por MR con 1.5 T ($T = \text{tesla}$) (Chew, 2001). Cuando se opera dentro de los límites estandarizados, las imágenes maternas y fetales se pueden realizar de manera segura a intensidades magnéticas clínicas ≤ 3 T y por debajo. La MR puede utilizarse, independientemente del trimestre: 1) si la información no se consigue obtener con otra modalidad no ionizante, en concreto la ecografía, 2) si los resultados del estudio guiarán el manejo materno o fetal durante el embarazo, y 3) si las imágenes no se pueden retrasar hasta que la mujer no esté embarazada. La decisión de usar una intensidad de campo magnético >1.5 T puede tener indicaciones maternas específicas. El estudio anterior también sugiere que las imágenes a 3 T logran mejorar la evaluación fetal (Victoria, 2016). Una intensidad de campo magnético de hasta 4 T parece segura en animales (Magin, 2000). Vadeyar y asociados (2000) no informaron cambios en el patrón de la frecuencia cardíaca fetal demostrables durante la MR de las grávidas. Los estudios que evaluaron niños expuestos en el útero no han mostrado efectos perjudiciales (Clements, 2000; Kok, 2004; Reeves, 2010).

Las contraindicaciones para la MR incluyen marcapasos cardíacos internos, neuroestimuladores, desfibriladores implantados y bombas de infusión, implantes cocleares, metralla u otro metal en áreas biológicamente sensibles, algunos clips de aneurisma intracraneal y cualquier cuerpo extraño metálico en el ojo. De las más de 51 000 pacientes no embarazadas programadas para MR, Dewey y sus colegas (2007) encontraron que sólo 0.4% tenía una contraindicación absoluta para el procedimiento.

Agentes de contraste

Los quelatos de gadolinio elementales se utilizan para crear un contraste paramagnético. Estos atraviesan la placenta y se encuentran en el feto, la placenta, y en el líquido amniótico (Oh, 2015). En dosis casi 10 veces a la dosis humana, un agente de contraste basado en el gadolinio con dosis casi 10 veces a la dosis humana, causó un ligero retraso en el desarrollo de los fetos de conejo. De Santis y colaboradores describieron a 26 mujeres que recibieron un derivado de gadolinio en el primer

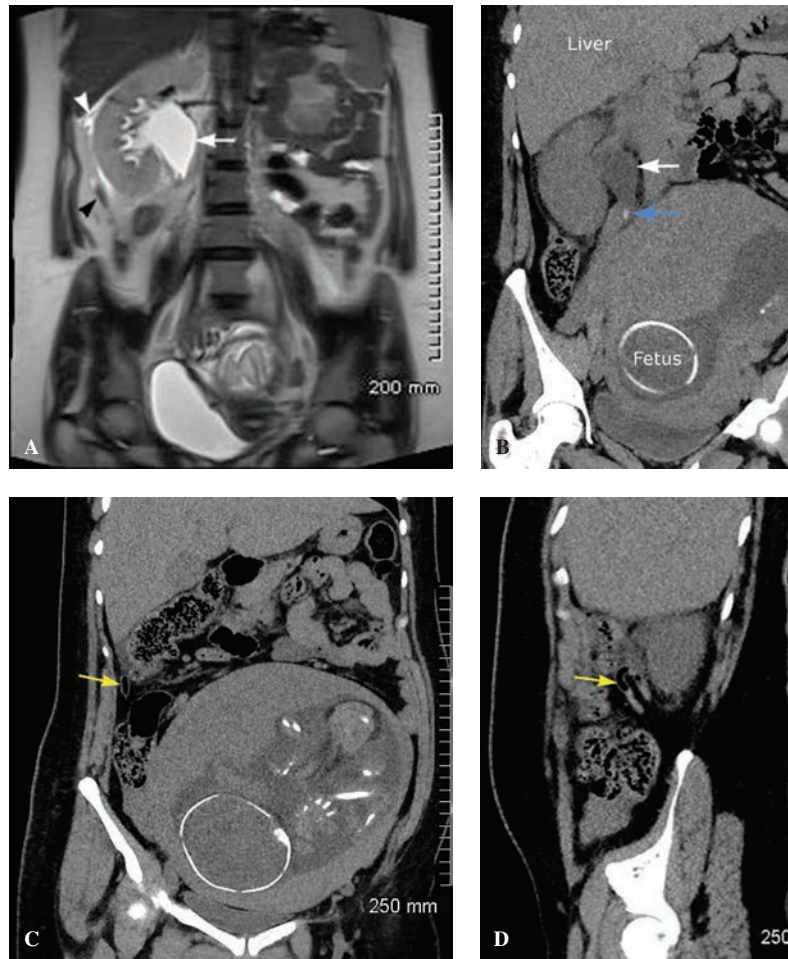


FIGURA 46-5 Multipara a las 29 semanas de gestación con sospecha de apendicitis. **A.** La imagen de resonancia magnética ponderada en T2 coronal muestra hidronefrosis grave (flecha) y líquido perinéfrico (punta de flecha blanca), lo que sugiere una ruptura calicial. El apéndice normal se ve lateralmente (punta de flecha negra). **B.** La tomografía computarizada (CT) coronal define mejor la fuente de obstrucción como un cálculo radiopaco de 8 mm en la unión ureteropélvica (flecha azul) y distal a la hidronefrosis (flecha blanca). **C y D.** En la misma mujer, las imágenes de CT coronal y sagital más anteriores muestran el desplazamiento esperado de un apéndice no inflamado (flecha amarilla) hacia la región superior del abdomen con el avance de la gestación.

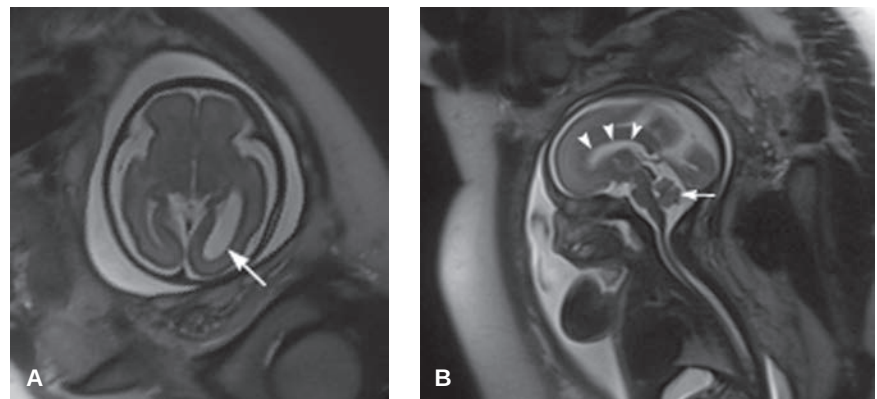


FIGURA 46-6 Nulípara a las 27 semanas de gestación. **A.** La imagen por MR axial ponderada en T2 muestra ventriculomegalia unilateral fetal leve que afecta al ventrículo lateral izquierdo (flecha). **B.** La imagen por MR ponderada en T2 sagital demuestra el desarrollo normal del cuerpo calloso (puntas de flecha) y el vermis (flecha).

CUADRO 46-9 Pautas para las imágenes de diagnóstico durante el embarazo y la lactancia

La ecografía y la resonancia magnética (MR) no están asociadas con el riesgo fetal y son las opciones preferidas para las imágenes en el embarazo.

En general, la exposición a la radiación durante la radiografía, la tomografía computarizada (CT) o la medicina nuclear proporcionan una dosis muy inferior a la asociada con daño fetal. Si es necesario para complementar la ecografía o la MR, si está disponible con más facilidad, no se debe retener.

Con la MR, se debe restringir el uso del contraste con gadolinio a menos que mejore de manera significativa la precisión diagnóstica para beneficiar el resultado materno o fetal.

La lactancia materna no debe interrumpirse después de la administración de gadolinio.

Datos del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017a.

trimestre sin efectos adversos fetales (Kanal, 2013). Según Briggs y colegas (2015), el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) y el Colegio Americano de Radiología (2015), el uso rutinario de gadolinio no se recomienda a menos que haya beneficios potenciales que superen los riesgos fetales. Esta recomendación se deriva de una posible disociación del ion gadolinio tóxico de su ligando en el líquido amniótico y la posible exposición prolongada del feto.

■ Indicaciones maternas

En algunos casos, la MR puede ser complementaria a la CT y en otros es preferible la MR. Las anomalías del sistema nervioso central materno, como los tumores cerebrales o los traumatismos de la columna vertebral, se ven más con claridad con la MR. Como se discutió en el capítulo 40 (p. 723), las imágenes de MR han brindado valiosas aportaciones sobre la fisiopatología de la preeclampsia (Twickler, 2007; Zeeman, 2003, 2014). Es inestimable en el diagnóstico de emergencias neurológicas (Edlow, 2013). Para evaluar el abdomen materno y el espacio retroperitoneal, la MR es una técnica excelente. Es elegido por muchos para determinar el grado y la extensión de la placenta acreta y sus variantes (capítulo 41, p. 780). Ha sido empleado para detección y localización de tumores suprarrenales, lesiones renales, lesiones gastrointestinales y masas pélvicas en el embarazo. Tiene especial valor para evaluar las neoplasias del tórax, abdomen y pelvis en el embarazo (Boyd, 2012; Tica, 2013). La urografía por MR se ha utilizado con éxito para la urolitiasis renal (Mullins, 2012). Como se discutió en el capítulo 37 (p. 672), las imágenes por MR y CT son útiles para evaluar las infecciones puerperales, pero las imágenes por MR proporcionan una mejor visualización del área del colgajo vesical después del parto por cesárea (Brown, 1999; Twickler, 1997). Las imágenes por MR ahora incluye evaluación del dolor en el cuadrante derecho inferior durante el embarazo, específicamente apendicitis (figura 46-5) (Barón, 2012; Dewhurst, 2013; Furey, 2014; Pedrosa 2009; Tsai, 2017). Los investigadores han encontrado además otros trastornos del tracto gastrointestinal para ser diagnosticados fácilmente con imágenes por MR (capítulo 54, p. 1043). Finalmente, la MR cardiaca ha demostrado ser prometedora en la investigación de fisiología normal, defectos complejos y cardiomiopatías (Kramer, 2015; Nelson, 2015; Stewart, 2016).

■ Indicaciones fetales

Las imágenes fetales por MR son un complemento de la ecografía (Laifer-Narin, 2007; Sandrasegaran, 2006). Según Zaretsky y asociados (2003a), las imágenes por MR pueden ser usadas para visualizar casi todos los elementos del examen de la anatomía fetal estándar. Las indicaciones fetales más frecuentes para la MR son la evaluación de anomalías complejas del cerebro, el tórax y sistema

genitourinario (Williams, 2017). Reichel (2003), Twickler (2002) y otros han validado su uso para las anomalías y biometría del sistema nervioso central fetal (figura 46-6). Caire y colegas (2003) reportaron sus méritos para anomalías genitourinarias fetales. Hawkins y colegas (2008) describieron las imágenes por MR en 21 fetos con anomalías renales y oligohidramnios. Zaretsky y asociados (2003b) acotaron que la estimación del peso fetal fue más precisa con la MR que con la ecografía. El movimiento fetal es menos problemático con adquisiciones más rápidas. La morfología se evalúa principalmente con secuencias rápidas ponderadas en T2, como HASTE, la adquisición de Half-Fourier Turbo Spin Echo de disparo único, o (SSFSE, Single Shot Fast Spin Echo) el eco de giro rápido de disparo único. Las indicaciones fetales y los hallazgos de la MR se discuten más ampliamente en el capítulo 10 (p. 217) y en todo este libro.

IMÁGENES DURANTE EL EMBARAZO

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) ha revisado los efectos de exposición radiográfica, ecográfica y de resonancia magnética durante el embarazo. Sus pautas sugeridas se muestran en el cuadro 46-9.

REFERENCIAS

- Adelstein SJ. Administered radionuclides in pregnancy. *Teratology* 1999;59:236.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Committee Opinion* Nro. 723, October 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Nonobstetric surgery during pregnancy. *Committee Opinion* Nro. 696, April 2017b.
- American College of Radiology. ACR manual on contrast media. *Version* 10.1, 2015.
- Amis ES Jr, Butler PF, Applegate KE, et al. American College of Radiology White paper on radiation dose in medicine. *J Am Coll Radiol* 2007;4(5):272.
- Asizare M, 2015; Alipour M, Taghavi M, et al. Bilateral laparoscopic adrenalectomy in a pregnant women with Cushing's syndrome. *Urol J* 2014; 11(5):1911.
- Azevedo JL, Azevedo OC, Miyahira SA, et al. Injuries caused by Veress needle insertion for creation of pneumoperitoneum: a systematic literature review. *Surg Endosc* 2009;23(7):1428.
- Bailey AA, Twickler DM. Perioperative imaging. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3th ed, New York: McGraw-Hill Education; 2017.
- Baldwin EA, Borowski KS, Brost BC, et al. Antepartum nonobstetrical surgery at ≥23 weeks' gestation and risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:232.e1.
- Barnard JM, Chaffin D, Droste S, et al. Fetal response to carbon dioxide pneumoperitoneum in the pregnant ewe. *Obstet Gynecol* 1995;85:669.

- Baron KT, Arleo EK, Robinson C, *et al.* Comparing the diagnostic performance of MRI versus CT in the evaluation of acute nontraumatic abdominal pain during pregnancy. *Emerg Radiol* 2012;19(6):519.
- Bednarek DR, Rudin S, Wong, *et al.* Reduction of fluoroscopic exposure for the air-contrast barium enema. *Br J Radiol* 1983;56:823.
- Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Kilic G, *et al.* Pancreatic neoplasms in pregnancy: diagnosis, complications, and management. *J Gastrointest Surg* 2012;16(5):1064.
- Brenner DJ, Hall JH, Phil D, *et al.* Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277.
- Brent RL. Carcinogenic risks of prenatal ionizing radiation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19(3):203.
- Brent RL. Developmental and reproductive risks of radiological procedures utilizing ionizing radiation during pregnancy. Proceedings No. 21 in Radiation Protection in Medicine: Contemporary Issues. Proceedings of the ThirtyFifth Annual Meeting of the National Council on Radiation Protection and Measurements. Arlington, VA, April 7-8, 1999a.
- Brent RL. Saving lives and changing family histories: appropriate counseling of pregnant women and men and women of reproductive age, concerning risk of diagnostic radiation exposure during and before pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(1):4.
- Brent RL. Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. *Teratology* 1999b;59:182.
- Briggs GG, Freeman RK. Drugs in Pregnancy and Lactation. 10a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
- Brown AM, Cronin CG, NiMhuircheartaigh J, *et al.* Evaluation of imaging quality of pulmonary 64-MDCT angiography in pregnancy and puerperium. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202(1):60.
- Brown CE, Stettler RW, Twickler D, *et al.* Puerperal septic pelvic thrombophlebitis: incidence and response to heparin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:143.
- Bunyavejhevin S, Phupong V. Laparoscopic surgery for presumed benign ovarian tumor during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD005459.
- Caire JT, Ramus RM, Magee KP, *et al.* MRI of fetal genitourinary anomalies. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1381.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, *et al.* Suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Arch Intern Med* 2002;152:1170.
- Chew S, Ahmadi A, Goh PS, *et al.* The effects of 1.5T magnetic resonance imaging on early murine in-vitro embryo development. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:417.
- Choi JS, Han JY, Ahn HK, *et al.* Fetal and neonatal outcomes in first-trimester pregnant women exposed to abdominal or lumbar radiodiagnostic procedures without administration of radionuclides. *Intern Med J* 2012;43(5):513.
- Clements H, Duncan KR, Fielding K, *et al.* Infants exposed to MRI in utero have a normal paediatric assessment at 9 months of age. *Br J Radiol* 2000;73 (866):190.
- Committee on Biological Effects of Ionizing Radiation. Other somatic and fetal effects. In *BEIR V: Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation*. Washington: National Academy Press; 1990.
- Corneille MG, Gallup TM, Bening T, *et al.* The use of laparoscopic surgery in pregnancy: evaluation of safety and efficacy. *Am J Surg* 2010;200:363.
- Cox TC, Huntington CR, Blair LJ, *et al.* Laparoscopic appendectomy and cholecystectomy versus open: a study in 1999 pregnant patients. *Surg Endosc* 2016;30(2):593.
- Czeizel AE, Pataki T, Rockenbauer M, *et al.* Reproductive outcome after exposure to surgery under anesthesia during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 1998;261:193.
- Dayan Y, Klein Z, Bugin R, *et al.* Ovarian torsion during pregnancy—perinatal and delivery outcome after surgical treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:S110.
- Dekaban AS. Abnormalities in children exposed to x-irradiation during various stages of gestation: tentative timetable of radiation injury to the human fetus. *J Nucl Med* 1968;9:471.
- De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, *et al.* Gadolinium periconceptional exposure: pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:99.
- Dewey M, Schink T, Dewey CF, *et al.* Frequency of referral of patients with safety-related contraindications to magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2007;63(1): 124.
- Dewhurst C, Beddy P, Pedrosa I, *et al.* MRI evaluation of acute appendicitis in pregnancy. *J Magn Reson Imaging* 2013;37(3):566.
- Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997;70:130.
- Dong D, Li H. Diagnosis and treatment of pheochromocytoma during pregnancy. *J Matern Neonatal Med* 2014;27(18):1930.
- Donkervoort, SC, Boerma D. Suspicion of acute appendicitis in the third trimester of pregnancy: pros and cons of a laparoscopic procedure. *JSLs* 2011;15(3):379.
- Dursun P, Gülümser C, Çağlar M, *et al.* Laparoendoscopic single-site surgery for acute adnexal pathology during pregnancy: preliminary experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(13):1282.
- Edlow JA, Caplan LR, O'Brien K, *et al.* Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and postpartum women. *Lancet Neurol* 2013; 12(2):175.
- Fatum M, Rojansky N. Laparoscopic surgery during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:50.
- Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, *et al.* Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001;27:1.
- Finci L, Meier B, Steffenino G, *et al.* Radiation exposure during diagnostic catheterization and single- and double-vessel percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1987;60:1401.
- Furey EA, Bailey AA, Pedrosa I, *et al.* Magnetic resonance imaging of acute abdominal and pelvic pain in pregnancy. *Top Magn Reson Imaging* 2014; 23(4):225.
- Gazmararian JA, Petersen R, Jamieson DJ, *et al.* Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. *Obstet Gynecol* 2002;100:94.
- Gernsheimer T, McCrae KR. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Curr Opin Hematol* 2007;14:574.
- Goldberg-Stein SA, Liu B, Hahn PF, *et al.* Radiation dose management: part 2, estimating fetal radiation risk from CT during pregnancy. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(4):W352.
- Gorson RO, Lassen M, Rosenstein M, *et al.* Patient dosimetry in diagnostic radiology. In Waggener RG, Kereiakes JG, Shalek R (eds.). *Handbook of Medical Physics*, Vol II. Boca Raton: CRC Press; 1984.
- Greer IA. Clinical Practice. Pregnancy complicated by venous thrombosis. *N Engl J Med* 2015;373(6):540.
- Greskovich JF, Macklis RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol* 2000;27:633.
- Groen RS, Bae JY, Lim KJ, *et al.* Fear of the unknown: ionizing radiation exposure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(6):456.
- Hall EJ. Scientific view of low-level radiation risks. *RadioGraphics* 1991; 11:509.
- Hawkins JS, Dashe JS, Twickler DM, *et al.* Magnetic resonance imaging diagnosis of severe fetal renal anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:328.e1.
- Hong JY. Adnexal mass surgery and anesthesia during pregnancy: a 10-year retrospective review. *Int J Obstet Anesth* 2006;15:212.
- Hoover K, Jenkins TR. Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(2):97.
- Howell EK, Gaschak SP, Griffith KD, *et al.* Radioadaptive response following in utero low-dose irradiation. *Radiat Res* 2013;179(1):29.
- Hunter JG, Swanson L, Thornburg K, *et al.* Carbon dioxide pneumoperitoneum induces fetal acidosis in a pregnant ewe model. *Surg Endosc* 1995;9:272.
- Hurwitz LM, Yoshizumi T, Reiman RE, *et al.* Radiation dose to the fetus from body MDCT during early gestation. *Am J Roentgenol* 2006;186:871.
- International Commission on Radiological Protection. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). ICRP Publication 90. Ann ICRP: September/December 2003.
- Källén B, Mazze RI. Neural tube defects and first trimester operations. *Teratology* 1990;41:717.
- Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, *et al.* American College of Radiology guidance document on MR safe practices: 2013 *J Magn Reson Imaging* 2013; 37:501.
- Kanter DJ, O'Brien MB, Shi XH, *et al.* The impact of ionizing radiation on placental trophoblasts. *Placenta* 2014;35(2):85.
- Kho KA. Diagnostic and operative laparoscopy. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3rd ed, New York: McGraw-Hill Education; 2017.
- Kizer NT, Powell MA. Surgery in the pregnant patient. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54(4):633.
- Kok RD, de Vries MM, Heerschap A, *et al.* Absence of harmful effects of magnetic resonance exposure at 1.5 T in utero during the third trimester of pregnancy: a follow-up study. *Magn Reson Imaging* 2004;22(6):851.
- Koo YJ, Kim HJ, Lim KT, *et al.* Laparotomy versus laparoscopy for the treatment of adnexal masses during pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2012;52:34.

- Kramer CM. Role of cardiac MR imaging in cardiomyopathies. *J Nucl Med* 2015;56 Suppl 4):39S.
- Kuo C, Jamieson DJ, McPheeters ML, et al. Injury hospitalizations of pregnant women in the United States, 2002. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:161.
- Laifer-Narin S, Budorick NE, Simpson LL, et al. Fetal magnetic resonance imaging: a review. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:151.
- Lazarus E, Mayo-Smith WW, Mainiero MB, et al. CT in the evaluation of non-traumatic abdominal pain in pregnant women. *Radiology* 2007; 244:784.
- Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, et al. American Thoracic Society documents: an official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guidelines—evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Radiology* 2012;262(2):635.
- Levine LD, Schulkin J, Mercer BM, et al. Role of the hospital and maternal fetal medicine physician in obstetrical inpatient care. *Am J Perinatol* 2016;33(2):123.
- Magin RL, Le JK, Klintsova A, et al. Biological effects of long duration, highfield (4T) MRI on growth and development in the mouse. *J Magn Res Imaging* 2000;12(1):140.
- Mala T, Harsem NK, Rostad S, et al. Perforation of the pregnant uterus during laparoscopy for suspected internal herniation after gastric bypass. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014;2014:720181.
- Matzon JL, Lutsky KF, Ricci EK, et al. Considerations in the radiologic evaluation of the pregnant orthopaedic patient. *J Am Acad Orthop Surg* 2015;23(8):485.
- Mazonakis M, Damilakis J, Varveris H, et al. A method of estimating fetal dose during brain radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44: 455.
- Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, et al. Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:386.
- Mazze RI, Källén B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1178.
- Miller MA, Mazzaglia PJ, Larson L, et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma in a twin gestation. *J Obstet Gynaecol* 2012;32(2): 186.
- Moore HB, Juarez-Colunga E, Bronsert M, et al. Effect of pregnancy on adverse outcomes after general surgery. *JAMA Surg* 2015;150(7):637.
- Mountford PJ. Risk assessment of the nuclear medicine patient. *Br J Radiol* 1997;100:671.
- Mullins JK, Semins MJ, Hayams ES, et al. Half Fourier single-shot turboecho magnetic resonance urography for the evaluation of suspected renal colic in pregnancy. *Urology* 2012;79(6):1252.
- National Council on Radiation Protection and Measurements. Medical X-ray, electron beam and gamma-ray protection for energies up to 50 MeV. Report No. 102, Bethesda, 1989.
- National Research Council. Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation BEIR V. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. Board on Radiation Effects Research Commission on Life Sciences. Washington: National Academy Press;1990.
- National Research Council. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation BEIR VII Phase 2. Committee to assess health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. Board on Radiation Effects Research Division on Earth and Life Studies. Washington: National Academies Press; 2006.
- Nelson DB, Stewart RD, Matulevicius SA, et al. The effects of maternal position and habitus on maternal cardiovascular parameters as measured by cardiac magnetic resonance. *Am J Perinatol* 2015;32(14):1318.
- Newman EA, Newman LA. Lymphatic mapping techniques and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Surg Clin North Am* 2007;87:353.
- Nuytens JJ, Prado KL, Jenrette JM, et al. Fetal dose during radiotherapy: clinical implementation and review of the literature. *Cancer Radiother* 2002;6:352.
- Oh KY, Roberts VH, Schabel MC, et al. Gadolinium chelate contrast material in pregnancy: fetal biodistribution in the nonhuman primate. *Radiology* 2015;276(1):110.
- O'Rourke N, Kodali BS. Laparoscopic surgery during pregnancy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:254.
- Otake M, Yoshimaru H, Schull WJ, et al. Severe mental retardation among the prenatally exposed survivors of the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki: a comparison of the old and new dosimetry systems. *Radiation Effects Research Foundation, Technical Report Nro. 16-87*, 1987.
- Patenaude Y, Pugash D, Lim K, et al. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The use of magnetic resonance imaging in the obstetric patient. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(4):349.
- Pearl JP, Price RR, Tonkin AE, et al. SAGES guidelines for the use of laparoscopy during pregnancy. *Surg Endosc* 2017;31(10):3767.
- Pedrosa I, Laforana M, Pandharipande PV, et al. Pregnant patients suspected of having acute appendicitis: effect of MR imaging on negative laparotomy rate and appendiceal rate. *Radiology* 2009;250(3):749.
- Phupong V, Bunyavejchewin S. Gasless laparoscopic surgery for ovarian cyst in a second trimester pregnant patient with a ventricular septal defect. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2007;17:565.
- Prado KL, Nelson SJ, Nuytens JJ, et al. Clinical implementation of the AAPM Task Group 36 recommendations on fetal dose from radiotherapy with photon beams: a head and neck irradiation case report. *J Appl Clin Med Phys* 2000;1(1):1.
- Preston DL, Cullings H, Suyama A, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:428.
- Reedy MB, Galan HL, Bean-Lijewski JD, et al. Maternal and fetal effects of laparoscopic insufflation in the gravid baboon. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995;2:399.
- Reedy MB, Källén B, Kuehl TJ, et al. Laparoscopy during pregnancy: a study of five fetal outcome parameters with use of the Swedish Health Registry. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:673.
- Reeves MJ, Brandreth M, Whitby EH, et al. Neonatal cochlear function: measurement after exposure to acoustic noise during in utero MR imaging. *Radiology* 2010;257(3):802.
- Reichel TF, Ramus RM, Caire JT, et al. Fetal central nervous system biometry on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1155.
- Reynolds JD, Booth JV, de la Fuente S, et al. A review of laparoscopy for nonobstetric-related surgery during pregnancy. *Curr Surg* 2003;60:164.
- Ribic-Pucelj M, Kobal B, Peternelj-Marinek S, et al. Surgical treatment of adnexal masses in pregnancy: indications, surgical approach and pregnancy outcome. *J Reprod Med* 2007;52:273.
- Rollins MD, Chan KJ, Price RR, et al. Laparoscopy for appendicitis and cholelithiasis during pregnancy. *Surg Endosc* 2004;18:237.
- Rowley KA, Hill SJ, Watkins RA, et al. An investigation into the levels of radiation exposure in diagnostic examinations involving fluoroscopy. *Br J Radiol* 1987;60:167.
- Sandrasegaran K, Lall CG, Aisen AA, et al. Fetal magnetic resonance imaging. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:605.
- Schwartz JL, Mozurkewich EL, Johnson TM, et al. Current management of patients with melanoma who are pregnant, want to get pregnant, or do not want to get pregnant. *Cancer* 2003;97:2130.
- Shakerian R, Thomson BN, Judson R, et al. Radiation fear: impact on compliance with trauma imaging guidelines in the pregnant patient. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78(1):88.
- Silvestri MT, Pettker CM, Brousseau EC, et al. Morbidity of appendectomy and cholecystectomy in pregnant and nonpregnant women. *Obstet Gynecol* 2011;118(6):1261.
- Sisodia RM, Del Carmen MG, Boruta DM, et al. Role of minimally invasive surgery in the management of adnexal masses. *Clin Obstet Gynecol* 2015;58(1):66.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Sciscione A, Berghella V, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Special Report: the maternal-fetal medicine subspecialists' role within a health care system. *Am J Obstet Gynecol* 2014;216(6):607.
- Sorahan T, Lancashire RJ, Temperton DH, et al. Childhood cancer and paternal exposure to ionizing radiation: a second report from the Oxford Survey of Childhood Cancers. *Am J Ind Med* 1995;28(1):71.
- Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, et al. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol* 2009;16(5): 1143.
- Stather JW, Phipps AW, Harrison JD, et al. Dose coefficients for the embryo and fetus following intakes of radionuclides by the mother. *J Radiol Prot* 2002;22:1.
- Stein, PD, Woodard PK, Weg JG, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPEP II investigators. *Radiology* 2007;242(1):15.
- Steinbrook RA, Bhavani-Shankar K. Hemodynamics during laparoscopic surgery in pregnancy. *Anesth Analg* 2001;93:1570.
- Stepp K, Falcone T. Laparoscopy in the second trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:485.
- Stewart RD, Nelson DB, Matulevicius SA, et al. Cardiac magnetic resonance to assess the impact of maternal habitus on cardiac remodeling during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(5):640.e1.
- Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, et al. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. *Med Phys* 1995;22:63.

- Stroup SP, Altamar HO, L'Esperance JO, *et al.* Retroperitoneoscopic radical nephrectomy for renal-cell carcinoma during twin pregnancy. *J Endourol* 2007;21:735.
- Strzelczyk, J, Damilakis J, Marx MV, *et al.* Facts and controversies about radiation exposure, part 2: low-level exposures and cancer risk. *J Am Coll Radiol* 2007;4:32. Suleiman OH, Anderson J, Jones B, *et al.* Tissue doses in the upper gastrointestinal examination. *Radiology* 1991;178(3):653.
- Tica AA, Tica OS, Saftoiu A, *et al.* Large pancreatic mucinous cystic neoplasm during pregnancy: what should be done? *Gynecol Obstet Invest* 2013;75(2):132.
- Tsai R, Raptis C, Fowler KJ, *et al.* MRI of suspected appendicitis during pregnancy: interradiologist agreement, indeterminate interpretation, and the meaning of non-visualization of the appendix. *Br J Radiol* 2017;90:1079.
- Twickler DM, Cunningham FG. Central nervous system findings in pre-eclampsia and eclampsia. In Lyall F, Belfort M (eds.). *Pre-eclampsia—Etiology, and Clinical Practice*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 424.
- Twickler DM, Reichel T, McIntire DD, *et al.* Fetal central nervous system ventricle and cisterna magna measurements by magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:927.
- Twickler DM, Setiawan AT, Evans R, *et al.* Imaging of puerperal septic thrombophlebitis: a prospective comparison of MR imaging, CT, and sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1039.
- Vadegar SH, Moore RJ, Strachan BK, *et al.* Effect of fetal magnetic resonance imaging on fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:666.
- van Mens TE, Scheres LJ, de Jong PG, *et al.* Imaging for the exclusion of pulmonary embolism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD011053.
- Victoria T, Johnson AM, Edgar JC, *et al.* Comparison between 1.5-T and 3-T MRI for fetal imaging: is there an advantage to imaging with a higher field strength? *AJR Am J Roentgenol* 2016;206:195.
- Vilos GA, Ternamian A, Dempster J, *et al.* Laparoscopic entry: a review of techniques, technologies, and complications. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:433.
- Wagner LK, Lester RG, Saldana LR, *et al.* Exposure of the Pregnant Patient to Diagnostic Radiation. Philadelphia: Medical Physics Publishing; 1997.
- Wang L, Yu JM, Wang YS, *et al.* Preoperative lymphoscintigraphy predicts the successful identification but is not necessary in sentinel lymph nodes biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(8):2215.
- Webb KE, Sakhel K, Chauhan SP, *et al.* Adnexal mass during pregnancy: a review. *Am J Perinatol* 2015;32(11):1010.
- White WM, Zite NB, Gash J, *et al.* Low-dose computer tomography for the evaluation of flank pain in the pregnant population. *J Endourol* 2007; 21:1255.
- Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(5):1304.
- Wortman A, Miller DL, Donahue TF, *et al.* Embolization of renal hemorrhage in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;121(Pt 2 Suppl 1):480.
- Zanotti-Fregonara P, Hindie E. Performing nuclear medicine examinations in pregnant women. *Phys Med* 2017;43:159.
- Zanzonico PB. Internal radionuclide radiation dosimetry: a review of basic concepts and recent developments. *J Nucl Med* 2000;41:297.
- Zaretsky M, McIntire D, Twickler DM, *et al.* Feasibility of the fetal anatomic and maternal pelvic survey by magnetic resonance imaging at term. *Am J Obstet Gynecol* 2003a;189:997.
- Zaretsky M, Reichel TF, McIntire DD, *et al.* Comparison of magnetic resonance imaging to ultrasound in the estimation of birth weight at term. *Am J Obstet Gynecol* 2003b;189:1017.
- Zeeman GG, Cipolla MJ, Cunningham FG, *et al.* Cerebrovascular (patho) in preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG, *et al.* (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2014, p 269.
- Zeeman GG, Hatab M, Twickler D. Maternal cerebral blood flow changes in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:968.

CAPÍTULO 47

Cuidado crítico y trauma

CUIDADO INTENSIVO OBSTÉTRICO	915
EDEMA PULMONAR AGUDO	917
SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA	918
SÍNDROME DE SEPSIS	921
TRAUMA	925
LESIÓN TÉRMICA	930
RESUCITACIÓN CARDIOPULMONAR	931
ENVENENAMIENTO	931

Las mujeres embarazadas están expuestas a la misma posibilidad de lesión que en otras etapas de su vida, pues el pronóstico no se ve alterado de forma natural, excepto que el aborto ocurra con frecuencia.

—J. Whitridge Williams (1903)

Las observaciones realizadas hace más de un siglo son menos aplicables hoy a las embarazadas en estado crítico debido a las capacidades actuales de cuidados intensivos. Por ejemplo, los trastornos médicos, quirúrgicos y obstétricos graves, que complican el embarazo, a menudo son manejados por un equipo multidisciplinario para una atención óptima.

Es indiscutible que los obstetras y otros miembros del equipo de atención médica deben tener un conocimiento práctico de las consideraciones únicas en las embarazadas. Algunos de los temas analizados en el capítulo 46 incluyen cambios fisiológicos inducidos por el embarazo, alteraciones en los valores normales de laboratorio y consideración para el segundo paciente, el feto. Debido a que estas mujeres en estado crítico suelen ser jóvenes y gozan de buena salud, su pronóstico generalmente es mejor que el de

muchos otros pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (ICU, *intensive care units*) (Gaffney, 2014).

CUIDADO INTENSIVO OBSTÉTRICO

En Estados Unidos cada año, entre 1 y 3% de las embarazadas requieren servicios de cuidado intensivo, y el riesgo de muerte durante tales admisiones varía entre 2 y 11% (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017). Aquellas con complicaciones relacionadas con el embarazo, especialmente hemorragia e hipertensión, tienen la mayor necesidad de cuidados intensivos (Chantry, 2015; Gaffney, 2014; Guntupalli, 2015a, b). Dicho esto, muchas admisiones anteparto son por razones no obstétricas, que incluyen diabetes, neumonía o asma, enfermedad cardíaca, hipertensión crónica, pielonefritis y tirototoxicosis (Guntupalli, 2015b; Zeeman, 2006). Además, a menudo se requiere de cuidados críticos durante el parto y posparto para trastornos hipertensivos, hemorragia, sepsis o complicaciones cardiopulmonares. En casos de hemorragia potencialmente mortal, los procedimientos quirúrgicos pueden ser necesarios, y la proximidad a un quirófano de parto es primordial. Para las mujeres que no han parido, el bienestar fetal también se ve favorecido por esta proximidad, especialmente porque muchas de ellas son pretérmino (Kilpatrick, 2016).

■ Organización de cuidados críticos

El concepto y el desarrollo de cuidados críticos para todos los aspectos de la medicina y la cirugía comenzaron en la década de 1960. Los Institutos Nacionales de la Salud celebraron una Conferencia de consenso (1983) y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos estableció en 1988 y 1999 pautas para las ICU. Especialmente pertinentes para la obstetricia, estas costosas unidades impulsaron la evolución de una *unidad de cuidados intermedios* reducidos. Estas últimas fueron diseñadas para pacientes que no requerían cuidados intensivos, pero que necesitaban un nivel de atención más alto que el proporcionado en una sala general. El Colegio Americano de Medicina de Cuidados Críticos y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (1998) han publicado pautas para este tipo de unidades (cuadro 47-1).

CUADRO 47-1 Pautas para afecciones que podrían clasificar para cuidados intermedios

Cardiacos:	Evaluación de posible infarto, infarto estable, arritmias estables, insuficiencia cardiaca congestiva leve a moderada, urgencia hipertensiva sin daño de órgano terminal
Pulmonar:	Pacientes estables para desentubar y ventilación crónica, pacientes con potencial de insuficiencia respiratoria que están estables
Neurológico:	Sistema nervioso central estable, condiciones neuromusculares o neuroquirúrgicas que requieren una estrecha vigilancia
Sobredosis de medicamentos:	Hemodinámicamente estable
Gastrointestinal:	Sangrado estable, insuficiencia hepática con signos vitales estables
Endocrino:	Cetoacidosis diabética, tirotoxicosis que requiere monitoreo frecuente
Quirúrgico:	Posoperatorio debido a procedimientos importantes o complicaciones que requieren una estrecha vigilancia
Miscelánea:	Sepsis precoz, pacientes que requieren líquidos intravenosos estrechamente graduados, embarazadas con preeclampsia grave u otros problemas médicos

Datos de Nasraway, 1998.

■ Atención crítica obstétrica

Aunque la evolución de la atención crítica para pacientes obstétricas generalmente ha seguido los desarrollos que se acaban de describir, no hay pautas específicas. La mayoría de los hospitales emplean una combinación de estos conceptos, y en general, las unidades se pueden dividir en tres tipos.

Primero, en la mayoría de los hospitales, las mujeres gravemente enfermas son transferidas a ICU médicas o quirúrgicas, donde laboran especialistas a menudo certificados en medicina de cuidados intensivos. Las admisiones o transferencias a estas unidades son específicas de cada situación y se basan en la agudeza de la atención necesaria y en la capacidad del centro para proporcionarla. Por ejemplo, las embarazadas que requieren apoyo ventilatorio, monitoreo invasivo o apoyo farmacológico de la circulación, generalmente se transfieren a una ICU (Chantry, 2015). Otro ejemplo es la ICU neurológica (Sheth, 2012). En una revisión anterior de más de 25 instituciones de referencia de atención terciaria, casi 0.5% de los pacientes obstétricos se transfirieron a estos tipos de ICU (Zeeman, 2006).

Un segundo tipo es la unidad de atención intermedia obstétrica, a veces denominada unidad de atención de alta dependencia (HDU, *high-dependency care unit*). Un ejemplo se encuentra en el Hospital Parkland. Ubicado dentro de la unidad de trabajo de parto, tiene habitaciones designadas con personal experimentado. El sistema de dos niveles incorpora las pautas para cuidados intermedios e intensivos. La atención es brindada por especialistas en medicina materno-fetal y enfermeras con experiencia en cuidados críticos obstétricos. Según sea necesario, este equipo se amplía para incluir a otros obstetras y anestesiólogos, oncólogos ginecológicos, neumólogos, cardiólogos, cirujanos y otros subespecialistas médicos y quirúrgicos (Stevens, 2015). Muchos centros de atención terciaria han desarrollado unidades de atención intermedia similares y utilizan el protocolo de las ICU. Las líneas directivas para tales transferencias deben seguir las pautas federales del Trabajo de Parto Activo y el Tratamiento Médico de Emergencia (EMTALA, *emergency medical treatment and labor act*). Según la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017), el monitoreo mínimo requerido para una paciente crítica durante el transporte incluye oximetría de pulso continua, electrocardiografía y evaluación regular de signos vitales. Deben tener un acceso venoso seguro, y aquellas con ventilación mecánica deben tener la posición del tubo endotraqueal confirmada y asegurada. El desplazamiento uterino izquierdo y el oxígeno suplementario se aplican de manera rutinaria durante el transporte de pacientes antes del parto. Se individualiza el índice de frecuencia cardiaca fetal continua o la monitorización tocodinámica.

Por último, las ICU obstétricas son de cuidados completos, pero son operadas por personal de obstetricia y anestesia en la unidad de trabajo de parto y de parto. Sólo unos pocos servicios obstétricos tienen estas capacidades (Zeeman, 2003, 2006).

Para los hospitales más pequeños, la transferencia a una ICU médica o quirúrgica es usualmente preferible y, a veces, es necesaria la transferencia a otro hospital. Como se discutió, las indicaciones para el ingreso en estos tipos de unidades de cuidados críticos varían, sin embargo, la combinación de pacientes para las mismas es similar (cuadro 47-2). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b) ha resumido la implementación de la atención obstétrica crítica según el tamaño del hospital y las instalaciones técnicas.

■ Catéter de arteria pulmonar

Los datos obtenidos durante el embarazo con cateterización de la arteria pulmonar (PAC, *pulmonary artery catheterization*) han contribuido enormemente a la comprensión de la hemodinámica normal del embarazo y la fisiopatología de las condiciones obstétricas

CUADRO 47-2 Comparación de la agudeza de la combinación de pacientes para el cuidado crítico obstétrico mostrado en porcentaje

Factor	Unidad de cuidados intermedios (n = 483) ^a	ICU médico-quirúrgica (n = 813) ^b
Etapas		
Anteparto	20	23
Postparto	80	77
Indicación^c		
Hipertensión	45	40
Hemorragia	18	21
Cardiopulmonar	12	16
Sepsis	5	8
Mortalidad relacionada con el embarazo	0.2	2

^a Información de Zeeman, 2003.

^b Información de Baskett, 2009; Keizer, 2006; Paxton, 2014; Small, 2012; Stevens, 2006; Vásquez, 2007.

^c Las columnas de indicaciones no totalizan 100% porque algunos diagnósticos no están listados.

comunes. Estos incluyen preeclampsia-eclampsia, síndrome de dificultad respiratoria aguda, y embolismo de líquido amniótico (Clark, 1988, 1995, 1997; Cunningham, 1986, 1987; Hankins, 1984, 1985). Además, debido a estos estudios, la mayoría ha concluido que tal monitoreo rara vez es necesario (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2013; Gidwani, 2013; Magder, 2015).

En pacientes no obstétricos, los ensayos aleatorios de casi 5 000 sujetos no han demostrado beneficios con la PAC (Instituto Nacional de Corazón, Pulmones y Sangre) (Harvey, 2005; National Heart, Lung and Blood Institute, 2006; Sandham, 2003). De acuerdo con una revisión de la Base de Datos Cochrane, ningún ensayo aleatorio ha usado PAC para el tratamiento de la preeclampsia (Li, 2012). Los mecanismos, beneficios y riesgos generales fueron revisados recientemente por Magder (2015).

■ Cambios hemodinámicos en el embarazo

Las fórmulas para derivar algunos parámetros hemodinámicos se muestran en el **cuadro 47-3**. Estas mediciones se pueden indexar para el tamaño del cuerpo al dividir las por área de superficie corporal (BSA, *body surface area*). Se utilizan valores normales para adultas no embarazadas, pero con la advertencia de que estos no necesariamente reflejan cambios inducidos por la perfusión uteroplacentaria más “pasiva”.

En una investigación histórica, Clark y sus colegas (1989) utilizaron PAC para obtener mediciones cardiovasculares en embarazadas sanas y nuevamente en estas mismas mujeres cuando no estaban embarazadas (capítulo 4, p. 62). Debido a que el aumento del volumen sanguíneo y el gasto cardíaco se compensan con la disminución de la resistencia vascular y el aumento de la frecuencia del pulso, el rendimiento ventricular permanece dentro del rango normal a término.

Las complicaciones cardíacas son una indicación común para el ingreso en la ICU de embarazadas (Guntupalli, 2015b). La evaluación del funcionamiento cardíaco se realiza con frecuencia mediante ecocardiografía. Esta tecnología es indispensable en la anatomía cardíaca interrogativa y especialmente en la función ventricular derecha (Krishnan, 2015; Thiele, 2015). Se considera con más detalle en el capítulo 49 (p. 951), y algunos valores normales se enumeran en el apéndice (p. 1261). Un conocimiento práctico de la fisiología

cardiovascular en el embarazo es fundamental para comprender la fisiopatología de las complicaciones gestacionales, lo cual se analiza más adelante en este capítulo y en todo el libro.

EDEMA PULMONAR AGUDO

La incidencia de edema pulmonar que complica el embarazo es de 1 en 500 partos en centros de referencia terciarios. Las dos causas generales son: 1) *cardiogénico*, llamado, edema hidrostático causado por altas presiones hidráulicas capilares pulmonares, y 2) *no cardiogénico*, es decir, edema de permeabilidad causado por endotelio capilar y daño epitelial alveolar. En el embarazo, el edema pulmonar no cardiogénico es más frecuente. Tomados en su totalidad, los estudios en grávidas indican que más de la mitad de las que desarrollan edema pulmonar tienen algún grado de síndrome de sepsis junto con tócolisis, preeclampsia grave o hemorragia obstétrica combinada con terapia de fluidos vigorosa (O'Dwyer, 2014; Thornton, 2011).

Aunque el edema pulmonar cardiogénico es menos frecuente, las causas precipitantes comunes incluyen la reanimación de la hemorragia y el tratamiento vigoroso del parto prematuro. Según un estudio, las causas en 51 mujeres con edema pulmonar fueron por insuficiencia cardíaca, terapia tocolítica, sobrecarga iatrogénica de líquido y preeclampsia (Sciscione, 2003). Otra investigación arrojó que más de la mitad de los casos se asociaron con preeclampsia, y las otras tres causas tuvieron la misma distribución (Hough, 2007). En otro estudio de 53 embarazadas, 83% fue causado por trastornos hipertensivos, 11% cardíaco y 6% por sepsis (O'Dwyer, 2015). Aunque se usa con menos frecuencia hoy en día, la terapia tocolítica con medicamentos betamiméticos en algún momento fue la causa de hasta 40% de los casos de edema pulmonar (DiFederico, 1998; Gandhi, 2014; Jenkins, 2003).

■ Edema de permeabilidad no cardiogénica

La activación endotelial es el denominador común asociado con la preeclampsia, el síndrome de sepsis y la hemorragia aguda, o con frecuencia una combinación de los mismos son los factores predisponentes más comunes del edema pulmonar (**cuadro 47-4**). Como se discutió, estos argumentos clínicos a menudo se asocian con

CUADRO 47-3 Fórmulas para derivar varios parámetros cardiopulmonares

Presión arterial media (MAP) (mmHg) = $[SBP + 2 (DBP)] \div 3$
Gasto cardíaco (CO) (L/min) = frecuencia cardíaca $\times$ volumen sistólico
Volumen sistólico (SV) (mL/latido) = CO/HR
Índice sistólico (SI) (mL/latido/m ²) = $\text{volumen sistólico}/BSA$
Índice cardíaco (IC) (L/min/m ²) = CO/BSA
Resistencia vascular sistémica (RVS) (dinas $\times$ seg. $\times$ cm ⁻⁵) = $[(MAP - CVP)/CO] \times 80$
Resistencia vascular pulmonar (PVR) (dinas $\times$ seg $\times$ cm ⁻⁵) = $[(MPAP - PCWP)/CO] \times 80$

BSA (*body surface area*): área de superficie corporal (m²); CVP (*central venous pressure*): presión venosa central (mmHg); DBP (*diastolic blood pressure*): presión arterial diastólica; HR (*heart rate*): frecuencia cardíaca (latidos/min); MAP (*mean arterial pressure*): presión arterial sistémica media (mmHg); MPAP (*mean pulmonary artery pressure*): presión media de la arteria pulmonar (mmHg); PCWP (*pulmonary capillary wedge pressure*): presión de enclavamiento capilar pulmonar (mmHg); SBP (*systolic blood pressure*): presión arterial sistólica.

CUADRO 47-4 Algunas causas y factores asociados del edema pulmonar en el embarazo

Edema de permeabilidad no cardiogénica: activación endotelial con fuga capilar-alveolar

- Síndrome de preeclampsia
- Hemorragia aguda
- Síndrome de sepsis, pielonefritis, metritis,
- Terapia tocolítica: betamimética, MgSO₄
- Aspiración neumonitis
- Terapia activa de fluidos intravenosos
- Pancreatitis

Edema pulmonar cardiogénico: Insuficiencia miocárdica con edema hidrostático por presión capilar pulmonar excesiva

- Cardiomiopatía hipertensiva
- Obesidad-*adipositas cordis*
- Enfermedad valvular izquierda
- Terapia vigorosa con fluidos intravenosos
- Hipertensión pulmonar

corticosteroides administrados para inducir la maduración del pulmón fetal junto con la sustitución vigorosa de líquidos y la terapia tocolítica (Thornton, 2011). Los betaagonistas parenterales están indiscutiblemente relacionados con el edema pulmonar. Los estudios también han asociado el sulfato de magnesio administrado para la preeclampsia (Gandhi, 2014; Wilson, 2014; Xiao, 2014). La terapia combinada también es causativa. En un estudio de casi 800 mujeres que recibieron sulfato de magnesio para el parto prematuro, 8% desarrolló edema pulmonar, y la mitad de este grupo afectado también recibió terbutalina (Samol, 2005).

■ Edema hidrostático cardiogénico

La insuficiencia ventricular que causa edema pulmonar en el embarazo generalmente se asocia con alguna forma de hipertensión gestacional. Aunque puede deberse a defectos anatómicos congénitos o adquiridos, la disfunción diastólica suele ser de hipertensión crónica, obesidad o ambas (Jessup, 2003; Kenchaiah, 2002). En estas mujeres, la hipertensión sistólica aguda exacerba la disfunción diastólica y causa edema pulmonar (Dennis, 2012; Gandhi, 2001). Es de destacar que la hipertrofia concéntrica y excéntrica es de dos a tres veces más común en mujeres negras que en mujeres blancas (Drazner, 2005). En un estudio de casos y controles de 28 grávidas con preeclampsia y edema pulmonar, la mitad de ellas no tuvieron parto (Gandhi, 2014).

En mujeres con una miocardiopatía subyacente, la insuficiencia cardíaca suele precipitarse por preeclampsia, hipertensión, hemorragia y anemia, y sepsis puerperal (Cunningham, 1986; Sibai, 1987). En muchos de estos casos, cuando la ecocardiografía se realiza más tarde, la función sistólica es normal, medida por la fracción de eyección, pero a menudo se puede encontrar evidencia de disfunción diastólica (Aurigemma, 2004). El uso de péptido natriurético cerebral (BNP, *brain natriuretic peptide*) no se ha evaluado ampliamente en el embarazo (Seror, 2014).

Esta neurohormona se secreta a partir de miocitos ventriculares y fibroblastos con distensión observada en la insuficiencia cardíaca. En pacientes no embarazadas, los valores <100 pg/mL tienen un excelente valor predictivo negativo, y los niveles >500 pg/mL tienen un excelente valor predictivo positivo. Es problemático que los niveles con frecuencia sean de 100 a 500 pg/mL y, por tanto, no diagnosticados (Ware, 2005). Los valores de BNP N-terminal y péptido natriurético auricular (ANP, *atrial natriuretic peptide*) se elevan con la preeclampsia (Szabo, 2014; Tihtonen, 2007). Esto se trata con mayor detalle en el capítulo 4 (p. 63), y los valores normales para el embarazo se dan en el apéndice (p. 1259).

■ Manejo

El edema pulmonar agudo requiere atención de emergencia. La furosemida se administra en dosis intravenosas de 20 a 40 mg junto con la terapia para controlar la hipertensión grave. El tratamiento adicional depende de cómo la mujer es antes o después del parto. Un feto vivo prohíbe el uso de fármacos cardioactivos que podrían disminuir rápidamente la resistencia periférica y, a su vez, disminuir gravemente la circulación uteroplacentaria. La causa de la falla cardiogénica está determinada por la ecocardiografía, que ayudará a dirigir la terapia adicional. El edema pulmonar agudo no es, en sí mismo, una indicación para el parto por cesárea de emergencia.

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA

La lesión pulmonar aguda que causa una forma de edema pulmonar y permeabilidad severa e insuficiencia respiratoria se denomina síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS, *acute respira-*

tory distress syndrome). Este es un continuo fisiopatológico desde la insuficiencia pulmonar leve hasta la dependencia de altas concentraciones de oxígeno inspirado y ventilación mecánica. Faltan criterios uniformes para su diagnóstico y, por tanto, la incidencia se informa de manera variable para el embarazo. En una encuesta de la muestra hospitalaria nacional, se identificaron 2 808 embarazadas con ARDS (Rush, 2017). La incidencia osciló entre 36 y 60 casos por 100 000 nacimientos, y la tasa de mortalidad materna fue de 9%. En su forma más extrema, que requiere soporte ventilatorio, la tasa de mortalidad asociada es de 45%. Esta tasa puede ser tan alta como 90% si es causada o complicada por la sepsis (Phua, 2009). Aunque las grávidas son más jóvenes y generalmente más saludables que la población general, todavía tienen tasas de mortalidad del 25 a 40% (Catanzarite, 2001; Cole, 2005). Finalmente, si el ARDS se desarrolla antes del parto, la tasa de mortalidad perinatal es proporcionalmente alta.

■ Definiciones

La mayoría de los investigadores definen el ARDS como infiltrados pulmonares documentados radiográficamente, una proporción de la tensión arterial de oxígeno en la fracción de oxígeno inspirado (Pao₂: Fio₂) <200, y ninguna evidencia de insuficiencia cardíaca (Mallampalli, 2010; Thompson, 2017). Revisada por consenso internacional, la Definición de Berlín fue descrita por el grupo de trabajo de definición de ARDS (2012) e incluye categorías de leve, moderada y grave. Hasta la fecha, para la mayoría de los estudios de intervención, el diagnóstico de lesión pulmonar aguda se realiza cuando la relación Pao₂: Fio₂ es <300 y se acompaña de disnea, taquipnea, desaturación de oxígeno e infiltrados pulmonares radiográficos (Wheeler, 2007).

■ Etiopatogenia

El ARDS es una descripción fisiopatológica que comienza con una lesión pulmonar aguda por diversas causas (cuadro 47-5). En em-

CUADRO 47-5 Algunas causas de lesión pulmonar aguda e insuficiencia respiratoria en embarazadas
Neumonía: bacteriana, viral, aspiración
Síndrome de sepsis: corioamnionitis, pielonefritis, infección puerperal, aborto séptico
Hemorragia: choque, transfusión masiva, transfusión relacionada con la lesión pulmonar aguda (TRALI)
Preeclampsia, síndrome
Terapia tocolítica
Embolismo: líquido amniótico, enfermedad trofoblástica, aire, grasa
Enfermedad del tejido conjuntivo
Abuso de sustancias
Inhalación irritante y quemaduras
Pancreatitis
Sobredosis de medicamentos
Cirugía fetal
Trauma
Enfermedad de células falciformes
Tuberculosis miliar
Hemorragia cerebral
Datos de Cole, 2005; Duarte, 2014; Golombeck, 2006; Lapinsky, 2015; Martin, 2006; Sheffield, 2005; Sibai, 2014; Snyder, 2013; Zeeman, 2003, 2006.

barazadas, la sepsis y la neumonía infecciosa difusa son las dos causas más comunes de ARDS de agente único. La pielonefritis, la infección pélvica puerperal y la corioamnionitis son las causas más frecuentes de sepsis. Como se discutió en la página 917, la preeclampsia severa y la hemorragia obstétrica también se asocian comúnmente con el edema de permeabilidad. Es importante destacar que más de la mitad de las embarazadas con ARDS tienen alguna combinación de sepsis, hemorragia, choque y sobrecarga de líquidos. La contribución de la *lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión* (TRALI, *transfusion related acute lung injury*) no está clara (capítulo 41, p. 791).

La lesión endotelial en los capilares pulmonares libera citocinas que reclutan neutrófilos en el sitio de la inflamación. Aquí, elaboran más citocinas para empeorar la lesión tisular. Hay tres etapas de desarrollo de ARDS. En primer lugar, la fase *exudativa* sigue a una lesión generalizada del endotelio microvascular, incluida la vasculatura pulmonar, y también existe una lesión epitelial alveolar. Esto da como resultado un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar, pérdida o inactivación del surfactante, disminución del volumen pulmonar y derivación vascular con la hipoxemia arterial resultante. Luego, la fase *fibroproliferativa* generalmente comienza de 3 a 4 días después y dura hasta el día 21. Por último, la *fase fibrótica* resulta de la curación y, a pesar de esto, el pronóstico a largo plazo para la función pulmonar es sorprendentemente bueno (Herridge, 2003; Levy, 2015).

■ Curso clínico

Con lesión pulmonar, la condición clínica depende en gran medida de la magnitud del agravamiento, la capacidad de compensarlo y el estadio de la enfermedad. Por ejemplo, poco después de la lesión inicial, los hallazgos físicos están ausentes, excepto quizás la hiperventilación. Y al principio, la oxigenación arterial suele ser adecuada. La alcalosis metabólica leve inducida por el embarazo puede acentuarse por la hiperventilación. Con el empeoramiento, la evidencia clínica y radiológica de edema pulmonar, la disminución de la capacidad pulmonar y el aumento del goteo de sangre intrapulmonar se vuelven aparentes. El edema alveolar e intersticial progresivo se desarrolla con la extravasación de células inflamatorias y eritrocitos.

Perfectamente, la lesión pulmonar se identifica en esta etapa temprana, y la terapia específica se dirige al agravamiento subyacente. La progresión a la insuficiencia respiratoria aguda se caracteriza por disnea marcada, taquipnea e hipoxemia. La pérdida adicional de volumen pulmonar resulta en un empeoramiento del cumplimiento pulmonar y un aumento de la derivación. Las anomalías difusas se escuchan por auscultación, y una radiografía de tórax muestra de manera característica la afectación bilateral de los pulmones (figura 47-1). En esta fase, la lesión normalmente sería letal en ausencia de soporte ventilatorio. Cuando la derivación supera 30%, se desarrolla una hipoxemia refractaria grave junto con acidosis metabólica y respiratoria que pueden provocar irritabilidad del miocardio, disfunción y paro cardíaco.

■ Manejo

La reducción de las tasas de mortalidad por ARDS ha resultado de avances en el cuidado de los enfermos críticos (Levy, 2015). Esto requiere una atención especial a: 1) reconocer y tratar trastornos médicos y quirúrgicos subyacentes, 2) minimizar los procedimientos y sus complicaciones, 3) realizar la profilaxis contra el tromboembolismo venoso, el sangrado gastrointestinal, la aspiración y la infección del catéter venoso central, 4) diagnosticar rápidamente las infecciones nosocomiales y 5) proporcionar una nutrición adecuada.

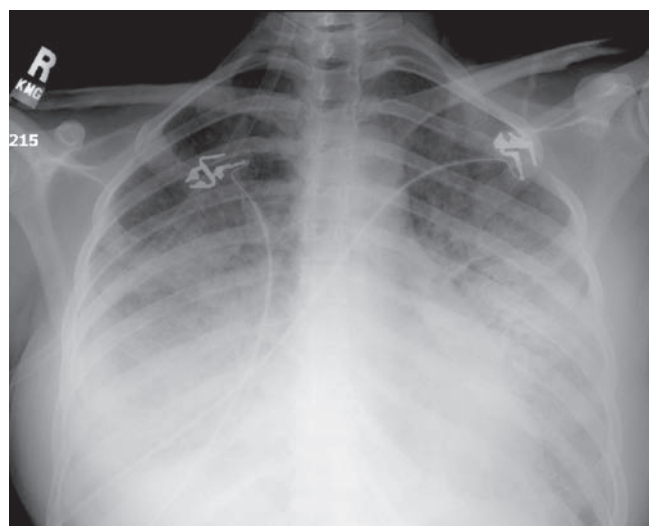


FIGURA 47-1 Radiografía anteroposterior de tórax de una mujer embarazada en el segundo trimestre con marcada opacidad parenquimatosa y pleural bilateral secundaria a síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) debido a pielonefritis.

En los casos de lesión pulmonar aguda grave, proporcionar una oxigenación adecuada de los tejidos periféricos se compara con las maniobras que agravan aún más la lesión pulmonar. Al menos intuitivamente, aumentar el suministro de oxígeno debería producir un aumento correspondiente en la captación de tejido, pero esto es difícil de medir. El soporte de la perfusión sistémica con cristaloideos intravenosos y sangre es imprescindible. Como se mencionó anteriormente, el ensayo realizado por el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (2006) mostró que el uso del catéter de la arteria pulmonar no mejoró los resultados. Debido a que la sepsis es común en la lesión pulmonar, se administra una terapia vigorosa antimicrobiana para la infección, y se desbridan los tejidos necróticos. El suministro de oxígeno puede mejorarse en gran medida mediante la corrección de la anemia. Específicamente, cada gramo de hemoglobina transporta 1.25 mL de oxígeno cuando está saturado en 90%. En comparación, el aumento de la Po₂ arterial de 100 a 200 mm Hg da como resultado el transporte de sólo 0.1 mL de oxígeno adicional por cada 100 mL de sangre.

Los objetivos razonables en el cuidado de la mujer con lesión pulmonar grave son lograr una PaO₂ de 60 mmHg o una saturación de oxígeno de 90% con un contenido de oxígeno inspirado de <50% y presiones espiratorias finales de <15 mm Hg. Con respecto al embarazo, sigue siendo controvertido si el parto del feto mejora la oxigenación materna (Mallampalli, 2010). En un estudio de 29 mujeres sometidas a ventilación mecánica, 10 parieron mientras estaban intubadas (Lapinsky, 2015). Esto se asoció con una modesta mejora en la función respiratoria en quizá la mitad, pero no se identificaron factores que predijeran un mejor resultado.

■ Ventilación mecánica

La ventilación no invasiva, es decir, la ventilación con presión positiva mediante máscara, puede ser efectiva en algunas mujeres en las etapas iniciales de la insuficiencia pulmonar (Duarte, 2014). La intubación temprana se prefiere en la grávida si la insuficiencia respiratoria es más probable y especialmente si parece inminente. Se emplean muchas fórmulas exitosas para la ventilación mecánica, e inicialmente un volumen relativo de ≤6 mL/kg es óptimo (Levy, 2015; Schwaiberg, 2016). La ventilación por oscilación de

alta frecuencia (HFOV, *high-frequency oscillation ventilation*) es controvertida en el ARDS (Ferguson, 2013; Slutsky, 2013). Se realizan ajustes para obtener una $P_{aO_2} > 60$ mmHg o una saturación de hemoglobina $\geq 90\%$ y un P_{aCO_2} de 35 a 45 mmHg. Se evitan los niveles más bajos de P_{aO_2} , ya que la perfusión placentaria puede verse afectada (Levinson, 1974).

Para las mujeres que requieren ventilación por un periodo de tiempo prolongado, la tasa de mortalidad materna es de 10 al 20%. En un estudio de 51 mujeres de este tipo, casi la mitad tenía preeclampsia grave y la mayoría requería intubación después del parto. Once parieron mientras estaban ventiladas, y otras seis fueron dadas de alta sin parir (Jenkins, 2003). Hubo dos muertes maternas, incluida una mujer que murió por una complicación del tratamiento tocolítico. En otros tres informes, las tasas de mortalidad materna variaron de 10 a 25% (Chen, 2003; Lapinsky, 2015; Schneider, 2003). En la mayoría de los casos, el parto no mejoró el resultado materno.

Presión positiva expiratoria final

Con una lesión pulmonar grave y altas fracciones de derivación intrapulmonar, puede que no sea posible proporcionar una oxigenación adecuada con las presiones de ventilación habituales, incluso con oxígeno a 100%. La presión positiva expiratoria final generalmente es exitosa para disminuir la derivación al reclutar alvéolos colapsados. En niveles bajos de 5 a 15 mmHg, la presión positiva se puede usar de manera segura. En niveles más altos, el retorno venoso del lado derecho deteriorado puede resultar en una disminución del gasto cardíaco, una menor perfusión uteroplacentaria, una sobredistensión alveolar, un cumplimiento descendente y barotrauma (Schwaiberger, 2016; Slutsky, 2013).

Oxigenación por membrana extracorpórea

Como se discutió en el capítulo 33 (p. 620), la oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) se ha utilizado con éxito para el síndrome de aspiración de meconio neonatal. La observación preliminar sugiere que puede ser útil en adultos con ARDS (Brodie, 2011; Levy, 2015; Peek, 2009). El uso de ECMO ha sido reportado en embarazadas. En un estudio, 12 pacientes con insuficiencia pulmonar inducida por influenza fueron tratadas con ECMO, y de cuatro muertes maternas, tres se debieron a hemorragia relacionada con anticoagulación (Nair, 2011). En otro estudio, la duración del apoyo en cuatro sobrevivientes fue de 2 a 28 días (Cunningham, 2006). En una revisión de 29 grávidas tratadas, 80% de los casos se debió a ARDS, y la tasa de mortalidad materna y perinatal fue de 28% (Anselmi, 2015). Los aspectos técnicos de ECMO fueron revisados por Brodie y Bacchetta (2011).

Oxigenación fetal

La tendencia de la molécula de hemoglobina a liberar oxígeno se describe mediante la *curva de disociación de la oxihemoglobina* (figura 47-2). Para fines clínicos, la curva se puede dividir en una curva de asociación de oxígeno superior que representa el entorno alveolar-capilar y una porción de disociación de oxígeno inferior que representa el entorno del tejido-capilar. Los cambios de la curva tienen su mayor efecto en la porción empinada porque afectan el suministro de oxígeno. Un desplazamiento hacia la derecha se asocia con una disminución de la afinidad de la hemoglobina con el oxígeno y, por tanto, un aumento del intercambio de oxígeno en el tejido capilar aumentado. Los desplazamientos hacia la derecha se producen por hipercapnia, acidosis metabólica, fiebre y aumento de los niveles de difosfoglicerato-2,3. Durante el embarazo, la concentración de eritrocitos de difosfoglicerato-2,3 au-

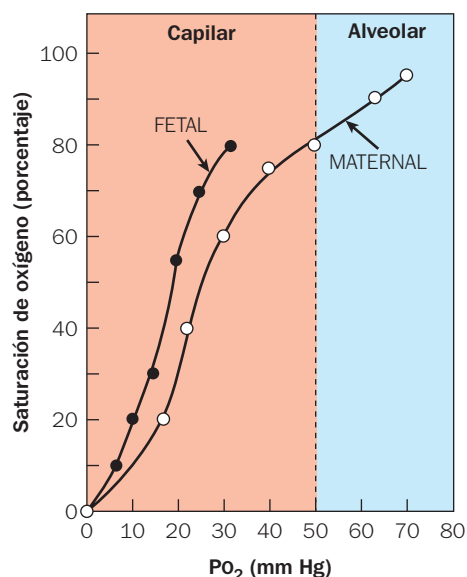


FIGURA 47-2 Curva de disociación de oxihemoglobina. Con una mayor tensión de oxígeno (P_{aO_2}) en los alvéolos pulmonares, la hemoglobina adulta está saturada al máximo en comparación con la tensión de oxígeno más baja en los capilares del tejido. Tenga en cuenta que, en cualquier tensión de oxígeno dada, la hemoglobina fetal transporta más oxígeno que la hemoglobina adulta, como lo indica el porcentaje de saturación.

menta casi en 30%. Esto favorece el suministro de oxígeno tanto al feto como a los tejidos periféricos maternos.

La hemoglobina fetal tiene una afinidad por el oxígeno más alta que la hemoglobina adulta. Como se ve en la figura 47-2, su curva se coloca a la izquierda de la curva adulta. Para lograr una saturación de hemoglobina de 50%, la P_{aO_2} debe ser de 27 mm Hg en la madre en comparación con sólo 19 mm Hg en el feto. En condiciones fisiológicas normales, el feto está constantemente en disociación, o el tejido, porción de la curva. Incluso con enfermedad pulmonar materna grave y niveles muy bajos de P_{aO_2} , se favorece el desplazamiento de oxígeno a los tejidos fetales. Otro ejemplo de esto proviene de las embarazadas que viven a grandes alturas. Aquí, a pesar de una P_{aO_2} materna de sólo 60 mmHg, la P_{aO_2} fetal es equivalente a la de los fetos a nivel del mar (Subrevilla, 1971).

Fluidos intravenosos

Aunque los resultados de mortalidad son similares, el conservativo en vez del manejo del líquido liberal se asocia con menos días de ventilación mecánica (Wiedemann, 2006). Algunos cambios fisiológicos inducidos por el embarazo predisponen a un mayor riesgo de edema por permeabilidad a partir de la terapia con fluidos activos. La presión oncótica coloidal (COP, *colloid oncotic pressure*) se determina por la concentración de albúmina sérica y 1 g/dL ejerce una presión de casi 6 mmHg. Como se discutió en el capítulo 4 (p. 68), las concentraciones de albúmina sérica normalmente disminuyen durante el embarazo. Esto resulta en una disminución de la presión oncótica de 28 mm Hg en la mujer no embarazada a 23 mm Hg a término y a 17 mm Hg en el puerperio (Benedetti, 1979; Dennis, 2012). Con la preeclampsia, la activación endotelial con fugas provoca la pérdida extravascular de albúmina y niveles más bajos de albúmina sérica. Como resultado de estos casos, la presión oncótica promedio es de sólo 16 mm Hg

anteparto y 14 mm Hg posparto (Zinaman, 1985). Estos cambios tienen un efecto clínico significativo en el *gradiente coloide oncótico de presión en cuña*. Normalmente, este gradiente supera los 8 mm Hg. Sin embargo, cuando es de 4 mm Hg o menos, el riesgo de edema pulmonar aumenta. No se obtienen beneficios con la albúmina en vez de las infusiones cristaloides en estas mujeres (Uhlig, 2014). Estas asociaciones fueron revisadas por Dennis y Solnordal (2012).

■ Resultados a largo plazo

No hay estudios de seguimiento a largo plazo que aborden a las grávidas que se recuperan del ARDS. En las no embarazadas, los riesgos de deterioro de la función cognitiva global a los 3 y 12 meses son significativos (Pandharipande, 2013). Los datos de pacientes no embarazadas indican una pausa de 1 a 2 años antes de que se restablezca la actividad normal básica en todas. En un estudio de seguimiento de 5 años, Herridge y colaboradores (2011) informaron una función pulmonar normal pero una limitación significativa del ejercicio, secuelas físicas y psicológicas, disminución de la calidad de vida física y un mayor uso de los servicios de salud.

SÍNDROME DE SEPSIS

Este síndrome es inducido por una respuesta inflamatoria sistémica a bacterias o virus o sus derivados, como las endotoxinas o exotoxinas. La gravedad del síndrome es un continuo o espectro (figura 47-3). Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, *centers for disease control and prevention*), la sepsis causó 6.2% de las muertes relacionadas con el embarazo en Estados Unidos entre 2011 y 2013 (Creanga, 2017). También fue una causa importante de mortalidad materna en Michigan y el Reino Unido (Bauer, 2015; Mohamed-Ahmed, 2015; Nair, 2015).

Las infecciones que más comúnmente causan el síndrome de sepsis en la obstetricia son pielonefritis (capítulo 53, p. 1028), corioamnionitis y sepsis puerperal (capítulo 37, p. 667), aborto séptico (capítulo 18, p. 351) y fascitis necrotizante (capítulo 37, p. 671). Con la sepsis grave, la tasa de mortalidad en pacientes no embarazadas es de 20 a 35% y de 40 a 60% con choque séptico (Angus, 2013; Munford, 2015). Con el choque, se ha informado que la tasa de mortalidad en el embarazo es de 30% (Mabie, 1997; Snyder, 2013). Dicho esto, el riesgo de mortalidad materna por sepsis se subestima significativamente (Bauer, 2015; Chebbo, 2016; Mohamed-Ahmed, 2015).

■ Etiopatogénesis

La mayor parte de lo que se sabe sobre la patogénesis de la sepsis proviene del estudio del lipopolisacárido, LPS o endotoxina (Munford, 2015). El resto del lípido A está atado por células sanguíneas mononucleares, se internaliza y estimula la liberación de mediadores y una serie de complejas perturbaciones posteriores. Los aspectos clínicos del síndrome de sepsis se manifiestan cuando se liberan citocinas que tienen acciones endocrinas, paracrinas y autocrinas (Angus, 2013; Singer, 2016).

Aunque el síndrome de sepsis en obstetricia puede ser causado por varios patógenos, la mayoría de los casos representa un grupo pequeño. Por ejemplo, la pielonefritis que complica el embarazo causado por las especies de *Escherichia coli* y *Klebsiella* se asocia comúnmente con el síndrome de bacteriemia y sepsis (Cunningham, 1987; Snyder, 2013). Y aunque las infecciones pélvicas suelen ser polimicrobianas, las bacterias que causan el síndrome de sepsis grave son con frecuencia enterobacterias productoras de endotoxinas, más comúnmente *E coli* (Eschenbach, 2015). Otros patógenos pélvicos son los estreptococos aeróbicos y anaeróbicos, las especies de *Bacteroides* y las especies de *Clostridium*. Algunas cepas del grupo A betahemolítico, los estreptococos y el *Staphylococcus aureus*, incluyendo la comunidad adquirida de cepas resistentes a la meticilina (CA-MRSA, *community acquired me-*

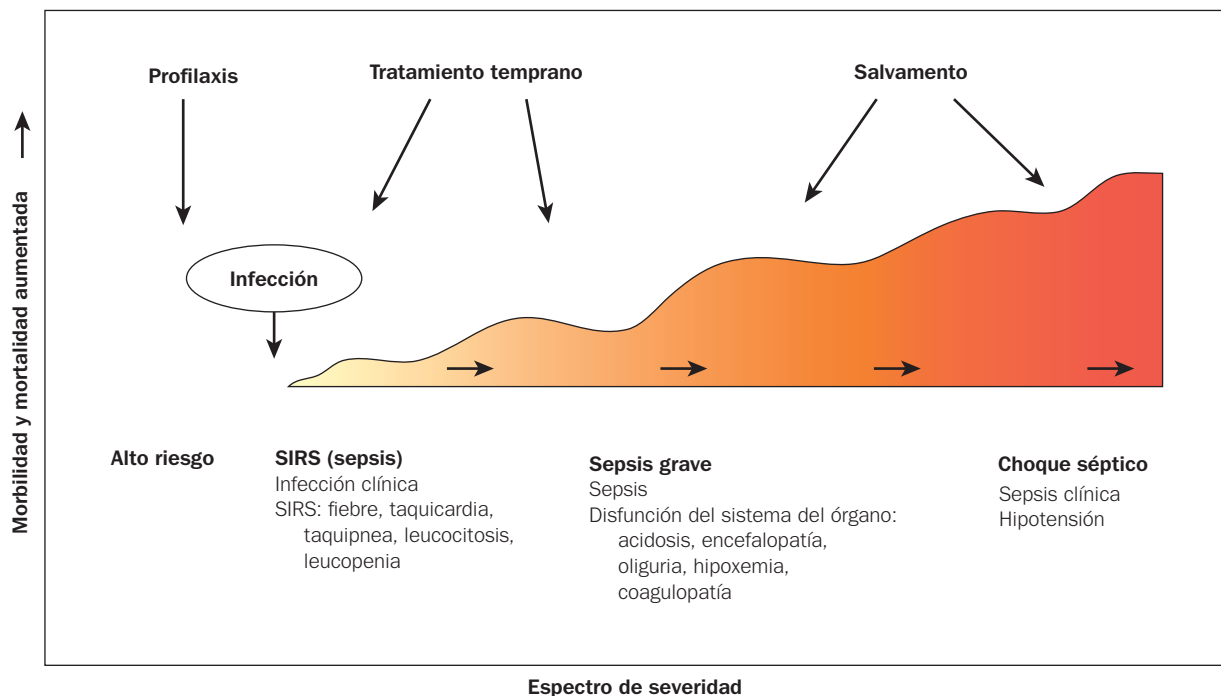


FIGURA 47-3 El síndrome de sepsis comienza con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*) en respuesta a una infección que puede progresar a un choque séptico.

thicillin-resistant strains), producen un superantígeno que activa las células T para causar rápidamente todas las características del síndrome de sepsis, el *síndrome del choque tóxico* (Moellering, 2011; Soper, 2011). Esto se discute más adelante en el capítulo 37 (p. 675).

Las *exotoxinas* bacterianas potentes también pueden causar el síndrome de sepsis severa. Los ejemplos incluyen exotoxinas de *Clostridium perfringens* o *sordellii*, toxina 1 del *síndrome del choque tóxico* (TSST-1, *toxic-shock-syndrome toxin-1*) de *S aureus* y exotoxina tóxica similar al choque del estreptococo beta hemolítico del grupo A (Daif, 2009; Soper, 2011). Estas últimas exotoxinas causan una rápida y extensa necrosis tisular y gangrena, especialmente del útero posparto, y pueden causar un colapso cardiovascular profundo y muerte materna (Nathan, 1993; Sugiyama, 2010). En una revisión discutida posteriormente, la tasa de mortalidad materna por estas infecciones fue de 58% (Yamada, 2010).

Así, el síndrome de sepsis comienza con una respuesta inflamatoria que se dirige contra las endotoxinas microbianas y las exotoxinas (Angus, 2013). Las células T CD4 y los leucocitos se estimulan para producir compuestos proinflamatorios que incluyen el factor de necrosis alfa tumoral (TNF- α , *tumor necrosis factor- α*), varias interleucinas, otras citocinas, proteasas, oxidantes y bradicinina que producen una "tormenta de citocinas" (Russell, 2006). Luego siguen otras muchas reacciones celulares que incluyen la estimulación de compuestos pro y antiinflamatorios, actividad procoagulante, activación de genes, regulación de receptores y supresión inmunitaria (Filbin, 2009; Moellering, 2011). También es probable que la interleucina-6 (IL-6, *interleukin-6*) medie la supresión miocárdica (Pathan, 2004).

La respuesta fisiopatológica a esta cascada es la vasodilatación selectiva con mala distribución del flujo sanguíneo. La agregación de leucocitos y plaquetas causa taponamiento capilar. El empeoramiento de la lesión endotelial provoca una profunda permeabilidad, fuga capilar y acumulación de líquido intersticial (figura 47-4). Según el grado de la lesión y la respuesta inflamatoria, un continuo fisiopatológico y clínico evoluciona como se muestra en la figura 47-3. El síndrome clínico comienza con signos sutiles de sepsis por infección y termina con un *choque séptico*, que se define por hipotensión que no responde a la hidratación intravenosa. En sus pri-

meras etapas, el choque clínico se debe principalmente a la disminución de la resistencia vascular sistémica que no se compensa completamente con el aumento del gasto cardíaco. La hipoperfusión produce acidosis láctica, disminución de la extracción de oxígeno en los tejidos y disfunción del órgano terminal que incluye lesión pulmonar aguda y renal.

■ Manifestaciones clínicas

El síndrome de sepsis tiene innumerables manifestaciones clínicas que, al menos en parte, dependen del microorganismo invasor específico y sus endo o exotoxinas particulares. Algunos de los efectos generales del LPS son los siguientes:

1. Sistema nervioso central: confusión, delirio, somnolencia, coma, agresividad, fiebre.
2. Cardiovascular: taquicardia, hipotensión.
3. Pulmonar: taquipnea, derivación arteriovenosa con disoxia e hipoxemia, infiltrados exudativos por daño endotelial alveolar, hipertensión pulmonar.
4. Gastrointestinal: gastroenteritis: náuseas, vómitos y diarrea; íleo; necrosis hepatocelular: ictericia, transaminitis.
5. Renal: oliguria prerrenal, azotemia, lesión renal aguda, proteinuria.
6. Hematológica: leucocitosis o leucopenia, trombocitopenia, activación de la coagulación con coagulación intravascular diseminada
7. Endocrina: hiperglucemia, insuficiencia suprarrenal
8. Cutánea: acrocianosis, eritrodermia, ampollas, gangrena digital.

Por tanto, aunque la fuga capilar causa inicialmente hipovolemia, si se administra cristaloides por vía intravenosa en este punto, la sepsis puede describirse hemodinámicamente como un alto gasto cardíaco y una condición de baja resistencia vascular sistémica (figura 47-5). Concomitantemente, se desarrolla hipertensión pulmonar, y a pesar del alto gasto cardíaco, la sepsis grave también causa depresión miocárdica (Munford, 2015; Ognibene, 1988). Esto se conoce a menudo como la *fase cálida* del choque séptico. Estos hallazgos son las manifestaciones cardiovasculares más comunes de la sepsis temprana, pero pueden ir acompañadas de algunas de las otras aberraciones clínicas o de laboratorio mencionadas anteriormente.

La respuesta a la hidratación intravenosa inicial puede ser un pronóstico. La mayoría de las embarazadas que tienen sepsis temprana muestran una respuesta saludable con la terapia cristaloides y antimicrobiana y, si está indicado, el desbridamiento del tejido infectado. Por el contrario, si la hipotensión no se corrige después de una infusión vigorosa de líquidos, el pronóstico es más precavido. En esta coyuntura, si tampoco hay respuesta a los agentes inotrópicos betaadrenérgicos, esto indica una extravasación de líquido extracelular grave refractaria con insuficiencia vascular, depresión abrumadora del miocardio o ambas. La oliguria y la vasoconstricción periférica continua caracterizan una *fase fría* secundaria y del choque séptico a la que rara vez se sobrevive. Otro signo de mal pronóstico es la disfunción renal, pulmonar y cerebral continuada una vez que se ha corregido la hipotensión (Angus, 2013; Chebbo, 2016). El riesgo promedio de muerte aumenta de 15 a 20% con la falla de cada sistema de órganos. Con tres sistemas, las tasas de mortalidad son de 70% (Martin, 2003; Wheeler, 1999).

■ Manejo

En 2004 se realizó una campaña de consenso internacional denominada *Sobreviviendo a la sepsis* (Dellinger, 2013). La piedra angu-

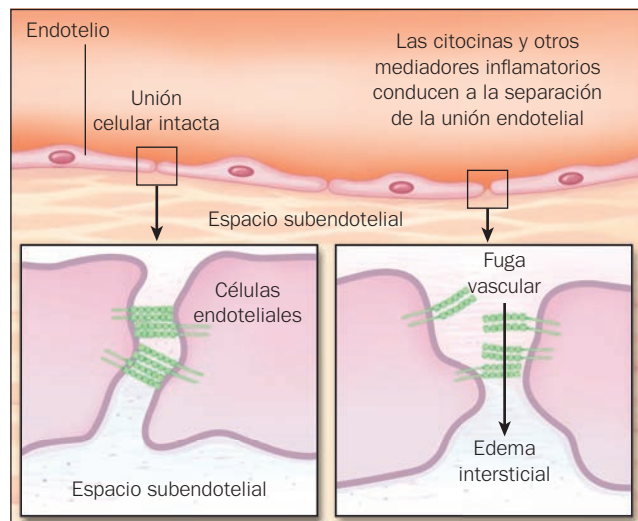


FIGURA 47-4 Permeabilidad endotelial. La interfaz interendotelial normal se muestra en el recuadro izquierdo. Las citocinas y otros mediadores inflamatorios desmontan las uniones celulares, lo que produce fugas microvasculares (derecha).

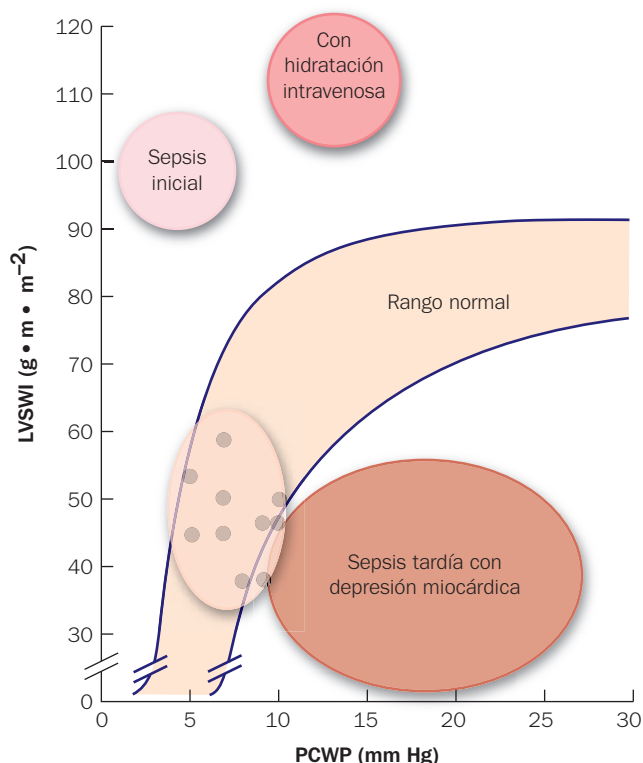


FIGURA 47-5 Efectos hemodinámicos del síndrome de sepsis. Los valores para las mujeres normales a término se muestran con puntos. Con la sepsis temprana, hay un alto gasto cardíaco y una baja resistencia vascular. Con la reanimación con líquidos, el gasto cardíaco aumenta aún más, pero también lo hace la presión hidráulica capilar. Con la sepsis continua, puede haber depresión del miocardio para aumentar aún más la presión hidráulica capilar. La disminución de la presión oncótica plasmática (albúmina sérica [g] $\times$ 6 mm Hg) contribuye al líquido pulmonar intersticial y la fuga endoepitelial causa la inundación alveolar. LVSWI (*left ventricular stroke work index*): índice de trabajo sistólico ventricular izquierdo; PCWP (*pulmonary capillary wedge pressure*): presión de enclavamiento capilar pulmonar.

lar del tratamiento es *el tratamiento temprano con un objetivo*, y hacer hincapié en el reconocimiento rápido de una infección bacteriana grave y en una estrecha vigilancia de los signos vitales y el flujo de orina. Sigue siendo controvertido si la institución de este protocolo ha mejorado las tasas de supervivencia (ARISE Investigators, 2014; Mouncey, 2015; ProCESS Investigators, 2014). Se llegó a conclusiones similares con conjuntos de sistemas de alerta temprana en obstetricia (Edwards, 2015; Mhyre, 2014). Albright y asociados (2017) han validado la sepsis en la puntuación de obstetricia para identificar el riesgo de ingreso en la ICU por sepsis. En la **figura 47-6** se muestra un algoritmo para el tratamiento del síndrome de sepsis. Los tres pasos básicos se realizan de la forma más simultánea posible e incluyen la evaluación de la fuente de sepsis y sus secuelas, la evaluación de la función cardiopulmonar y el tratamiento inmediato. El paso más importante en el tratamiento de la sepsis es la infusión rápida de 2 L y, en ocasiones, de 4 a 6 L de cristaloideos líquidos para restaurar la perfusión renal en mujeres gravemente afectadas (Vincent, 2013). Simultáneamente, se aplican los antimicrobianos de amplio espectro. Debido a que la hemoconcentración es causada por la fuga capilar, si la anemia

coexiste, entonces se administra sangre. Manteniendo la concentración de hemoglobina a ≥ 9 g/dL no tuvo resultados superiores en comparación con los de ≥ 7 g/dL (Holst, 2014). Dicho esto, la oxigenación fetal se mejora con la mayor concentración.

El uso de soluciones coloides como hetastarch es controvertido (Angus, 2013; Ware, 2000). Un ensayo aleatorizado que comparó hidroxietil almidón y acetato de Ringer informó una mayor tasa de mortalidad con la solución de almidón (Perner, 2012). Otro estudio encontró resultados equivalentes con 6% de hidroxietil almidón en comparación con la solución salina normal (Myburgh, 2012). La albúmina no fue superior a los cristaloideos (Caironi, 2014).

El reemplazo agresivo del volumen perfectamente es seguido por los resultados urinarios de al menos 30 y preferiblemente 50 mL/hr, así como otros indicadores de perfusión mejorada. Si no es así, entonces se considera la terapia con medicamentos vasoactivos (Pacheco, 2014). Las tasas de mortalidad son altas cuando la sepsis se complica aún más por la insuficiencia respiratoria o renal. Con sepsis severa, el daño al endotelio capilar pulmonar y al epitelio alveolar causa inundación alveolar y edema pulmonar. Esto puede ocurrir incluso con presiones de cuña capilares pulmonares bajas o normales, como con el ARDS discutido en la página 918 y representado en la figura 47-1.

Los antimicrobianos de amplio espectro se eligen empíricamente según la fuente probable de infección. Se administran con prontitud en dosis máximas después de que se tomen los cultivos apropiados de sangre, orina o exudados no contaminados por la flora normal. En la sepsis severa, la cobertura empírica adecuada da como resultado mejores tasas de supervivencia (Barochia, 2010; MacArthur, 2004). En la obstetricia, la pielonefritis aguda generalmente es causada por enterobacterias, como se explica en el capítulo 53 (p. 1028). Para las infecciones pélvicas, la cobertura empírica con regímenes como la ampicilina más gentamicina más clindamicina generalmente es suficiente (capítulo 37, p. 668). Las infecciones incisionales asociadas y otras infecciones de tejidos blandos tienen cada vez más probabilidades de ser causadas por *S aureus* resistente a la metilicina, por lo que se puede agregar la terapia con vancomicina (Klevens, 2007; Rotas, 2007). Con un aborto séptico, un frotis teñido con gram puede ser útil para identificar especies de *Clostridium* u organismos estreptocócicos del grupo A. Esto también es cierto para las infecciones fasciales profundas.

Tratamiento quirúrgico

La sepsis continua puede resultar fatal, y el desbridamiento del tejido necrótico o el drenaje de material purulento es crucial (Nelson, 2015; Pacheco, 2014). En obstetricia, las principales causas de la sepsis son el aborto infectado, la pielonefritis y las infecciones pélvicas puerperales, que incluyen metritis, infecciones de laceraciones perineales, de histerotomía o incisiones de laparotomía. Con un aborto séptico, el contenido uterino debe eliminarse rápidamente con un legrado como se describe en el capítulo 18 (p. 351). La histerectomía rara vez está indicada a menos que haya resultado gangrena.

Para las mujeres con pielonefritis, la sepsis continua debe provocar una búsqueda de obstrucción causada por cálculos, por un flemón, o por un absceso perinéfrico o intrarrenal. La ecografía renal o la pielografía "instantánea" pueden ayudar a diagnosticar la obstrucción y los cálculos. Con obstrucción, la cateterización uretral, la nefrostomía percutánea o la exploración de flancos pueden salvar vidas (capítulo 53, p. 1029). La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o la resonancia magnética ayudan a identificar un flemón o un absceso.

Infecciones puerperales. La mayoría de los casos de sepsis pélvica puerperal se manifiesta clínicamente en los primeros días pospar-

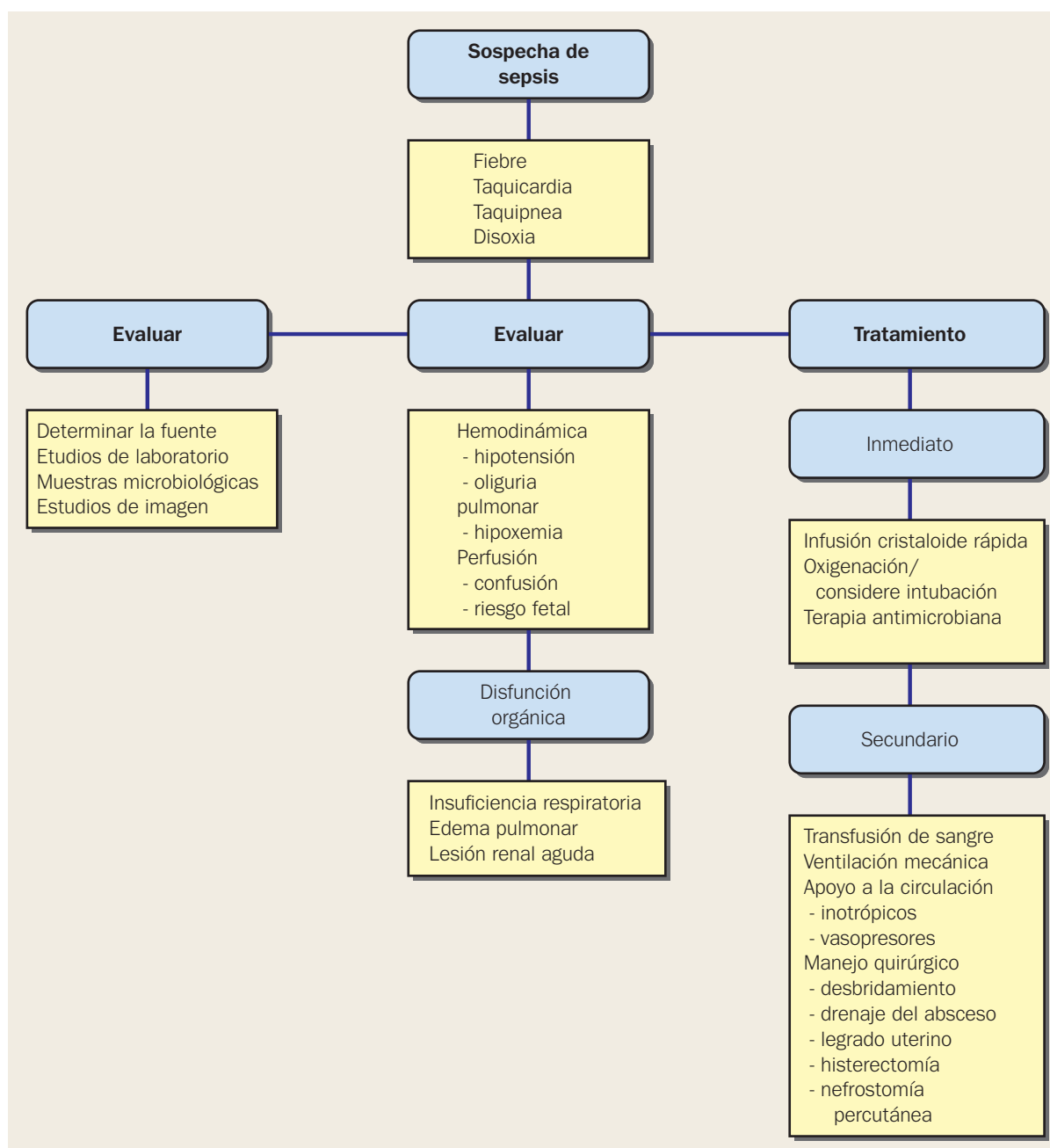


FIGURA 47-6 Algoritmo para la evaluación y manejo del síndrome de sepsis. La implementación rápida y agresiva es primordial para el éxito. Los tres pasos: evaluar, valorar y administrar, se llevan a cabo de la manera más simultánea posible.

to, y la terapia antimicrobiana intravenosa sin desbridamiento tisular es generalmente curativa. Hay al menos tres excepciones.

Primero, la mionecrosis uterina masiva puede ser causada por infecciones estreptocócicas beta hemolíticas del grupo A o clostridiales (Soper, 2011; Sugiyama, 2010; Yamada, 2010). Aquellas con enfermedad de inicio temprano presentan los hallazgos enumerados en el [cuadro 47-6](#). La tasa de mortalidad en estas mujeres con gangrena como se muestra en la [figura 47-7](#) es alta, y la histerectomía rápida puede salvar vidas (Mabie, 1997; Nathan, 1993). Los estreptococos beta hemolíticos del grupo A y la colonización o infección clostridial también causan el síndrome del choque tóxico sin gangrena obvia (Mason, 2012). Estos se deben a una toxina similar al síndrome del choque tóxico estreptocócico o a una exotoxina clostridial que se desarrolló a partir de *S. aureus* (capítulo

37, p. 675). En muchos de estos casos, hay bacteriemia e invasión generalizada de tejidos, pero con un útero intacto y una incisión abdominal. Si se puede excluir la necrosis uterina, generalmente mediante tomografía computarizada, entonces en nuestras experiencias, así como en otras, la histerectomía puede no ser necesaria (Soper, 2011). Aun así, estas infecciones son altamente letales (Yamada, 2010).

Como segunda excepción, la fascitis necrotizante en el sitio de la episiotomía o de la incisión quirúrgica abdominal es una emergencia quirúrgica. Según lo descrito por Gallup y colaboradores (2002), estas infecciones se manejan de manera agresiva como se explica en el capítulo 37 (p. 671). Sinha y sus colegas (2015) describieron a una mujer con *gangrena de Fournier* que requirió desbridamiento radical y colostomía.

CUADRO 47-6 Hallazgos clínicos en 55 mujeres con infección beta hemolítica del grupo A se manifiestan dentro de las 12 horas del parto

Hallazgo	Frecuencia (%)
Múltiparas	83
Tercer trimestre	90
Síntomas de la gripe	
Fiebre alta	94
Respiratorio superior	40
Gastrointestinal	49
Hipertonía uterina	73
Shock de inicio temprano	91
Mortalidad	
Maternal	58
Perinatal	66

Datos de Yamada, 2010.

Como excepción final, la infección uterina posparto persistente o agresiva con necrosis, dehiscencia de incisión uterina y peritonitis grave puede conducir a sepsis (capítulo 37, p. 672). En este sentido, las mujeres después del parto por cesárea que son sospechosas de tener peritonitis deben ser evaluadas cuidadosamente para detectar necrosis incisional uterina o perforación intestinal. Estas infecciones tienden a ser menos agresivas que las infecciones necrotizantes por estreptococos del grupo A y se desarrollan más tarde después del parto. La tomografía computarizada del abdomen y la pelvis con frecuencia puede revelarlas. Si se sospecha de alguno de ellos, se indica una pronta exploración quirúrgica. En la necrosis incisional, suele ser necesaria la histerectomía (figura 37-5, p. 673). Finalmente, la peritonitis y la sepsis con mucha menos frecuencia pueden deberse a la rotura de un absceso parametrial, intraabdominal u ovárico (capítulo 37, p. 671).

Terapia complementaria

Como se muestra en la figura 47-6, una mujer con síndrome de sepsis grave se apoya con una infusión cristaloide continua, transfusiones de sangre y ventilación. En algunos casos, otras medidas

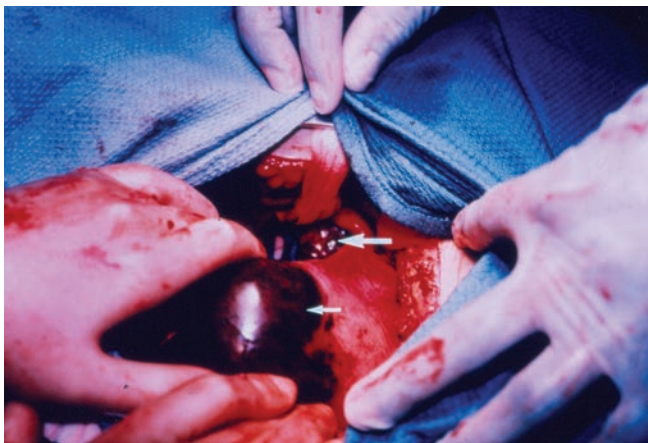


FIGURA 47-7 Un caso fatal de infección puerperal beta hemolítica de *Streptococcus piogenes* del grupo A después de un parto vaginal sin complicaciones a término. La infección causó gangrena uterina y síndrome de sepsis agobiante. Las flechas apuntan claramente a áreas gangrenosas negras del útero posparto en el momento de la laparotomía para la histerectomía.

pueden ser necesarias. No se administran medicamentos vasoactivos a menos que el tratamiento intenso con líquidos no corrija la hipotensión y las anomalías de perfusión. Los vasopresores de primera línea son norepinefrina, epinefrina, dopamina, dobutamina o fenilefrina (Vincent, 2013).

El uso de corticosteroides sigue siendo controvertido. Algunos estudios, pero no todos, muestran un efecto saludable de la administración de corticosteroides. Se cree que la *insuficiencia de corticosteroides relacionada con la enfermedad crítica* (CIRCI, *critical illness-related corticosteroid insufficiency*) puede desempeñar un papel en la hipotensión recalcitrante. Por tanto, los corticosteroides pueden considerarse para su uso en pacientes dependientes de vasopresores (Angus, 2013; Munford, 2015).

La endotoxina estimula las células endoteliales para regular el factor tisular y, por tanto, la producción procoagulante (Cunningham, 2015). La coagulopatía consuntiva asociada con la sepsis se describe en el capítulo 41 (p. 782). Al mismo tiempo, disminuye la acción anticoagulante de la proteína C activada. Sin embargo, varios agentes desarrollados para bloquear la coagulación no mejoraron los resultados. Algunos incluyen *proteína C activada recombinante*, *antitrombina III*, *antagonista del factor activador de plaquetas e inhibidor de la vía del factor tisular* (Munford, 2015; Wenzel, 2012).

TRAUMA

Dependiendo de las definiciones utilizadas, de 10 a 20% de las grávidas sufren traumas físicos (Jain, 2015; Lucía, 2016). Además, las muertes relacionadas con lesiones son la causa no obstétrica de la mortalidad materna más comúnmente identificada (Brown, 2013a; Horon, 2001). En un estudio de California de 4.8 millones de embarazos, casi 1 de cada 350 mujeres fueron hospitalizadas por lesiones de agresiones (El Kady, 2005). Desde el Hospital Parkland, los accidentes automovilísticos y las caídas representaron 85% de las lesiones sufridas por 1 682 embarazadas (Hawkins, 2007). En el Sistema Nacional de Informes de Muertes Violentas, Palladino y sus colegas (2011) encontraron 2.0 suicidios asociados con el embarazo por cada 100 000 nacidos vivos. La tasa fue de 2.9 por 100 000 para los homicidios asociados con el embarazo. En particular, la violencia de la pareja puede estar relacionada con estos suicidios (Martin, 2007). Finalmente, la prevención de lesiones y la educación de los pacientes de alto riesgo pueden ayudar a disminuir la morbilidad (Chisolm, 2017; Lucía, 2016).

Abuso físico

Según los CDC, la violencia de la pareja describe el daño físico, sexual o psicológico de un compañero o cónyuge actual o anterior (Breiding, 2015). Tal violencia afecta a 1 de cada 5 mujeres cada año. Uno de los objetivos de la prevención de la violencia para *Personas saludables 2010* fue la reducción del abuso físico dirigido a las mujeres por parte de parejas masculinas. El informe de los Sistemas de Monitoreo y Evaluación de Riesgo del Embarazo (PRAMS, *pregnancy risk assessment monitoring systems*) mostró algunas mejoras en estas áreas (Suellentrop, 2006).

Aún más espantoso es que la violencia física dirigida a las mujeres continúa durante el embarazo. El abuso está relacionado con la pobreza, la educación deficiente y el consumo de tabaco, alcohol y drogas ilícitas (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2008). Desafortunadamente, las mujeres maltratadas tienden a quedarse con sus abusadores, y el principal factor de riesgo para el homicidio entre parejas es la violencia doméstica previa (Campbell, 2007). Finalmente, las mujeres que buscan la interrupción del embarazo tienen una mayor incidencia de violencia por parte de la pareja (Bourassa, 2007).

CUADRO 47-7 Pautas para la profilaxis contra las enfermedades de transmisión sexual en las embarazadas víctimas de agresión sexual

Profilaxis contra el régimen	Régimen	Alternativa
<i>Neisseria gonorrhea</i>	Ceftriaxona 250 mg IM dosis única más azitromicina 1 g por vía oral dosis única	Cefixima 400 mg por vía oral dosis única más azitromicina 1 g vía oral una dosis única
<i>Clamidia trachomatis</i>	Azitromicina 1 g vía oral dosis única ^a ○ amoxicilina 500 mg tres veces al día por 7 días	Eritromicina-base 500 mg vía oral cuatro veces al día por 7 días ○ Levofloxacina 500 mg vía oral por 7 días ^b ○ Ofloxacina 300 mg vía oral dos veces al día por 7 días ^b
Vaginosis bacteriana	Metronidazol 500 mg vía oral dos veces al día por 7 días ○ Metronidazol gel 0.75%, un aplicador completo (5 g) intravaginal una vez al día por 5 días ○ Clindamicina en crema a 2%. Un aplicador completo(5 g) intravaginal al acostarse por 7 días	Tinidazol 2 g vía oral una vez al día por 2 días ^b ○ Tinidazol 1 g vía oral diario por 5 días ^b ○ Clindamicina 300 mg vía oral dos veces al día por 7 días or Clindamicina óvulos de 100 mg intravaginal al acostarse por 3 días
<i>Trichomonas vaginales</i>	Metronidazol 2 g vía oral dosis única ○ Tinidazol 2 g vía oral dosis única ^b	Metronidazol 500 mg vía oral dos veces al día por 7 días
Hepatitis B (HBV)	Si no está previamente vacunada, dé una primera dosis de la vacuna HBV, repita de 1-2 y 4-6 meses	
HIV	Considere la profilaxis retroviral si el riesgo de exposición al HIV es alto	

^a Para las mujeres no embarazadas, se puede administrar doxiciclina, 100 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días.

^b Categoría de embarazo C.

HIV (*human immunodeficiency virus*): virus de inmunodeficiencia humana; IM (*intramuscularly*): intramuscular. Información del Centro para el Control de la Enfermedad y la Prevención, 2015.

La mujer que es abusada físicamente tiende a presentarse tarde, si es que lo hace, para recibir atención prenatal. En un estudio, las embarazadas hospitalizadas en California como resultado de asaltos aumentaron significativamente las tasas de morbilidad perinatal (El Kady, 2005). Las secuelas inmediatas incluyeron ruptura uterina, parto prematuro y muerte materna y perinatal. Los resultados posteriores incluyeron mayores tasas de desprendimiento de placenta, recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer y otros resultados adversos. Silverman y sus asociados (2006) informaron resultados similares de PRAMS, que incluyeron más de 118 000 embarazos en 26 estados.

Preventivamente, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2012) recomienda la detección universal de la violencia de la pareja íntima en la visita prenatal inicial, durante cada trimestre, y nuevamente en la visita posparto (capítulo 9, p. 162). Otros recomiendan un enfoque de búsqueda de casos basado en la sospecha clínica (Robertson-Blackmore, 2013).

■ **Agresión sexual**

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Pareja y Violencia Sexual (Black, 2014), se estima que 1.2 millones de mujeres serán agredidas sexualmente cada año. Satin y sus colegas (1992) revisaron a

más de 5 700 víctimas femeninas de agresión sexual en el condado de Dallas e informaron que 2% estaba embarazada. El trauma físico asociado es común (Sugar, 2004). Desde un punto de vista forense, el protocolo de recolección de evidencia no se altera (Linden, 2011).

Además de la atención a las lesiones físicas, debe considerarse la exposición a enfermedades de transmisión sexual. El CDC (2015) recomienda la profilaxis antimicrobiana contra la gonorrea, la infección por clamidia, la vaginosis bacteriana y la trichomoniasis ([cuadro 47-7](#)). Si la mujer no está embarazada, otro aspecto muy importante es la anticoncepción de emergencia, como lo recomendó el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016; 2017a) y se analiza en el capítulo 38 (p. 696).

Finalmente, la importancia de la asesoría psicológica para la víctima de violación y su familia no puede ser sobreemfatizada. Un riesgo de por vida de 30 a 35% para cada trastorno de estrés post-traumático, depresión mayor, y la contemplación del suicidio sigue a la agresión sexual (Linden, 2011).

■ **Accidentes automovilísticos**

Cada año, al menos 3% de las embarazadas están involucradas en accidentes automovilísticos en Estados Unidos. Utilizando datos de PRAMS, Sirin y sus colegas (2007) estimaron que 92 500 grávidas



FIGURA 47-8 Ilustración que muestra el uso correcto del cinturón de tres puntos de automóvil. El cinturón superior está por encima del útero, y el cinturón inferior se ajusta cómodamente en la parte superior de los muslos y muy por debajo del útero.

se lesionan anualmente. Los choques automovilísticos son las causas más comunes de amenaza para la vida o un trauma fatal contundente durante el embarazo (Brown, 2013a; Mendez-Figueroa, 2013, 2016; Vladutiu, 2013). Mattox y Goetzl (2005) informan que estos accidentes también son la causa principal de muertes fetales traumáticas. Esto también fue cierto a partir de nuestras experiencias en el Hospital Parkland (Hawkins, 2007). Los accidentes de tráfico son más frecuentes en el segundo trimestre (Redelmeier, 2014). Al igual que con todos los choques automovilísticos, el consumo de alcohol se asocia a menudo. Pero, lamentablemente, la mitad de los accidentes ocurren sin el uso del cinturón de seguridad, y muchas de estas muertes probablemente podrían prevenirse con el cinturón de tres puntos que se muestran en la [figura 47-8](#) (Luley, 2013; Schuster, 2016). Los cinturones de seguridad evitan el contacto con el volante y reducen la presión del impacto abdominal (Motozawa, 2010).

Las preocupaciones originales con respecto a las lesiones causadas por el despliegue de bolsas de aire se han disipado un poco (Luley, 2013; Matsushita, 2014). Un estudio incluyó a 30 mujeres de entre 20 y 37 semanas de gestación cuya bolsa de aire se desplegó en accidentes con una velocidad media de 35 mph (Metz, 2006). Un tercer grupo no usó los cinturones de seguridad, y hubo una muerte fetal por el único caso de desprendimiento de la placenta. En un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a 2 207 embarazadas en choques con despliegue de bolsas de aire, los resultados

perinatales no fueron clínicamente diferentes de los controles de 1 141 sin bolsas de aire (Schiff, 2010). Es importante destacar que 96% de ambos grupos utiliza cinturones de seguridad. Por tanto, parece que las lesiones con el despliegue de la bolsa de aire están relacionadas con la gravedad del accidente (Mendez-Figueroa, 2016).

■ Otros traumatismos contundentes

Algunas otras causas comunes de traumatismos contundentes son caídas y agresiones agravadas. En la revisión de California informada por El Kady y colaboradores (2005), casi un tercio de las embarazadas que fueron hospitalizadas por traumatismo presentaron lesiones intencionalmente infligidas. Menos comunes son las lesiones por explosión o aplastamiento (Sela, 2008). Con traumatismo cerrado, las lesiones intraabdominales pueden ser graves. Aun así, las lesiones intestinales son menos frecuentes debido al efecto protector de un útero grande. No obstante, el daño diafragmático, esplénico, hepático y renal también puede ser sostenido. Particularmente preocupante es el espectro del embolismo de líquido amniótico, que se ha reportado incluso con traumas leves (Ellingsen, 2007; Pluymakers, 2007). La hemorragia retroperitoneal es posiblemente más común que en mujeres no embarazadas (Takehana, 2011).

Las lesiones ortopédicas también se encuentran con cierta regularidad (Desai, 2007). De la unidad de traumatología del Hospital Parkland, 6% de 1 682 embarazadas evaluadas tenían lesiones ortopédicas. Este subconjunto también tuvo un mayor riesgo de desprendimiento de placenta, parto prematuro y mortalidad perinatal. En una revisión de 101 fracturas pélvicas durante el embarazo, hubo 9% de mortalidad materna y 35% de mortalidad fetal (Leggon, 2002). En otro estudio de fracturas de pelvis y acetabular durante 15 embarazos, hubo una muerte materna y 4 de 16 fetos murieron (Almog, 2007). Finalmente, el traumatismo craneal y la atención neuroquirúrgica elevaron las cifras (Kaiser, 2007).

■ Lesión fetal y muerte

Las tasas de mortalidad perinatal aumentan con la gravedad de las lesiones maternas. La muerte fetal es más probable con lesión fetoplacentaria directa, choque materno, fractura pélvica, lesión materna en la cabeza o hipoxia (Ikossi, 2005; Pearlman, 2008). Los accidentes automovilísticos causaron 82% de las muertes fetales por trauma. La muerte fue causada por lesión placentaria en la mitad y por ruptura uterina en 4% (Weiss, 2001).

Aunque no es común, las lesiones del cráneo y el cerebro del feto son más probables si la cabeza está comprometida y la pelvis materna está fracturada (Palmer, 1994). A la inversa, las lesiones en la cabeza del feto, presumiblemente por un efecto de contragolpe, pueden ser sostenidas en presentaciones de vértices libres o no vértices. Las fracturas fetales del cráneo son raras y se ven mejor con imágenes de CT (Sadro, 2012). Un ejemplo es la figura 46-8 (p. 908). Otras secuelas incluyen hemorragia intracraneal (Gherman, 2014; Green-Thompson, 2005). Weyerts y sus colegas (1992) describieron a un recién nacido con paraplejia y contracturas asociadas con un accidente automovilístico sufrido varios meses antes del nacimiento. Otras lesiones han incluido decapitación fetal o corte transversal fetal medioabdominal incompleto en la mitad del embarazo (Rowe, 1996; Weir, 2008).

■ Lesiones placentarias

Los eventos catastróficos que ocurren con un traumatismo cerrado incluyen lesiones placentarias, desprendimiento o desgarraduras placentarias ([figura 47-9](#)). La separación placentaria por trauma es probablemente causada por la deformación del miometrio flexible alrededor de la placenta relativamente carente de elasticidad (Crosby,

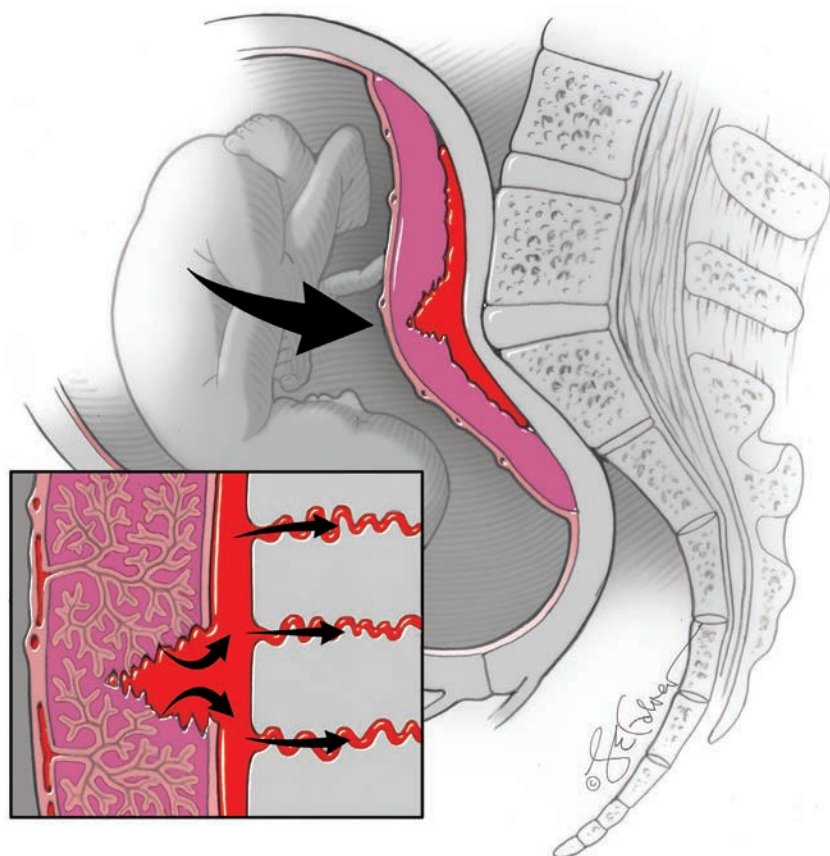


FIGURA 47-9 Mecanismo de desgarro de la placenta o "fractura" causado por una lesión por deformación. El desprendimiento de la placenta se ve como una acumulación de sangre en el espacio retroplacentario. Detalle. Desde aquí, la sangre puede ser forzada en las vénulas de la capa placentaria y entrar en la circulación materna. Dicha hemorragia materno-fetal puede identificarse con la prueba de Kleihauer-Betke.

1968). Esto puede resultar de una lesión por desaceleración cuando el útero grande se encuentra con el volante o el cinturón de seguridad inmóviles. Un cierto grado de desprendimiento complica de 1 a 6% de lesiones menores y hasta 50% de las lesiones graves (Pearl

man, 1990; Schiff, 2002). Se descubrió que la ruptura era más probable si la velocidad del vehículo excedía las 30 mph (Reis, 2000).

Los hallazgos clínicos con desprendimiento traumático pueden ser similares a los de desprendimiento placentario espontáneo (capítulo 41, p. 768). Kettel y sus colegas (1988) enfatizaron que el desprendimiento traumático puede estar oculto y no acompañado por dolor uterino, sensibilidad o sangrado. En nuestras experiencias con 13 de estas mujeres en el Parkland Hospital, 11 tenían sensibilidad uterina, pero sólo cinco tenían sangrado vaginal. Debido a que es más probable que la abrupción traumática se oculte y genere presiones intrauterinas más altas, la coagulopatía asociada es más probable que con el desprendimiento no traumático (Cunningham, 2015). La separación parcial también puede generar actividad uterina, que se describe más detalladamente en la página 930. Otras características son evidencia de compromiso fetal, como taquicardia fetal, patrón sinusoidal, desaceleraciones tardías, acidosis y muerte fetal.

Si la fuerza abdominal asociada con el trauma es considerable, entonces la placenta se puede desgarrar o "fracturar" (véase figura 47-9). Si es así, la hemorragia fetal potencialmente mortal puede encontrarse tanto en el saco amniótico o por hemorragia fetomaterna (Pritchard, 1991). El desgarro es lineal o estrellado, y es causado por una rápida deformación y reforma (figura 47-10). Especialmente si hay compatibilidad con ABO, la hemorragia fetomaterna se cuantifica utilizando una tinción de Kleihauer-Betke de sangre materna. Se ha descrito una pequeña cantidad de sangrado materno-fetal en hasta un tercio de los casos de traumatismo, y en 90% de estos, el volumen es <15 mL (Goodwin, 1990; Pearlman, 1990). A modo de explicación, el desprendimiento placentario no traumático se asocia con mucha menos frecuencia a una hemorragia fetomaterna significativa porque

sólo la sangre fetal mínima ingresa en el espacio intervelloso. Sin embargo, con desprendimiento traumático, puede seguir una hemorragia fetomaterna masiva. En un estudio el riesgo de contracciones uterinas asociadas y parto prematuro fue 20 veces mayor si existían

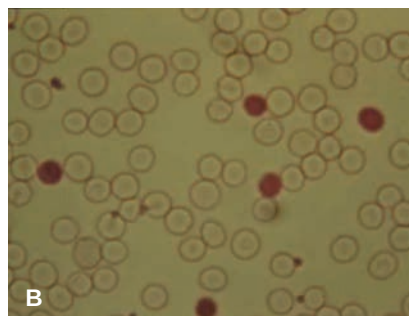
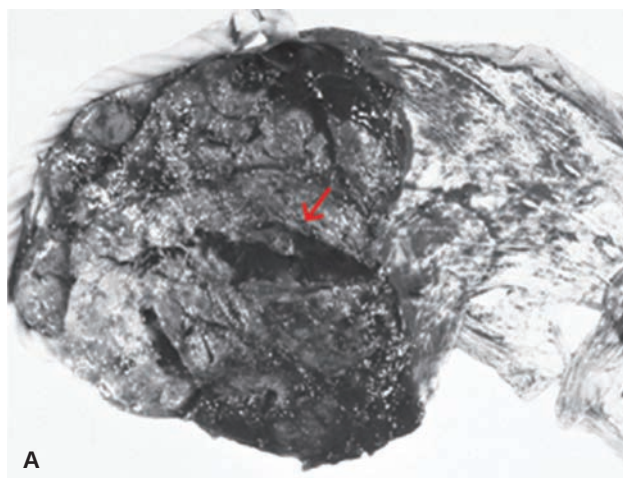


FIGURA 47-10 A. Desprendimiento placentario parcial en el que se ha eliminado el coágulo de sangre adherente. Tenga en cuenta la laceración de la placenta (flecha), que causó la muerte fetal por hemorragia fetomaterna masiva. **B.** Tinción de Kleihauer-Betke de un frotis periférico de sangre materna. Las células oscuras que constituyen 4.5% de los glóbulos rojos son de origen fetal, mientras que las células vacías son maternas.

pruebas de un sangrado materno-fetal (Muench, 2004). Con el sangrado fetal grave, los resultados neurológicos adversos a largo plazo son frecuentes (Kadooka, 2014).

■ Ruptura uterina

El trauma contundente conduce a la ruptura uterina en <1% de los casos graves (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017b). La ruptura es más probable en un útero previamente cicatrizado y generalmente se asocia con un impacto directo de una fuerza sustancial. Las fuerzas de desaceleración después de una colisión de 25 mph pueden generar hasta 500 mmHg de presión intrauterina en una mujer adecuadamente restringida (Crosby, 1968). Los hallazgos clínicos pueden ser idénticos a los del desprendimiento de la placenta con un útero intacto, y el deterioro materno y fetal pronto es inevitable. Pearlman y Cunningham (1996) describieron la “explosión” del fondo uterino con decapitación fetal en un embarazo de 20 semanas después de una colisión de alta velocidad. Del mismo modo, Weir y sus colegas (2008) describieron avulsión uterina supracervical y corte transversal fetal a las 22 semanas. La tomografía computarizada puede ser útil para diagnosticar la ruptura uterina con un feto muerto o una separación placentaria (Kopelman, 2013; Manriquez, 2010; Sadro, 2012).

■ Trauma penetrante

En un estudio de 321 embarazadas con traumatismo abdominal, Petrone (2011) informó una incidencia de 9% de lesiones penetrantes. De estos, 77% fueron heridas de bala y 23% fueron puñaladas. La incidencia de lesión visceral materna con trauma penetrante es de sólo 15 a 40% en comparación con 80 a 90% en mujeres no embarazadas (Stone, 1999). Cuando el útero sufre heridas penetrantes, el feto tiene más probabilidades que la madre de sufrir lesiones graves. De hecho, aunque el feto sufre lesiones en dos tercios de los casos con lesiones uterinas penetrantes, las lesiones viscerales maternas se observan en sólo 20%. Aun así, su gravedad se subraya en las tasas de mortalidad materno-fetal, las cuales son significativamente más altas que las observadas con lesiones abdominales en el embarazo. Específicamente, las tasas de mortalidad materna fueron 7 versus 2%, y las tasas de mortalidad fetal fueron 73 versus 10%, respectivamente.

■ Manejo del trauma

Los resultados maternos y fetales están directamente relacionados con la gravedad de la lesión. Dicho esto, los métodos de puntuación de gravedad comúnmente utilizados no tienen en cuenta las tasas significativas de morbilidad y mortalidad relacionadas con el desprendimiento de la placenta y, por tanto, con los resultados del embarazo.

En un estudio de 582 embarazadas hospitalizadas por lesiones, la puntuación de gravedad de la lesión no predijo con precisión los resultados adversos del embarazo (Schiff, 2005). Es importante destacar que las lesiones relativamente menores se asociaron con el parto prematuro y el desprendimiento de la placenta. Otros han llegado a conclusiones similares (Biester, 1997; Ikossi, 2005). En un estudio de 317 mujeres con 24 semanas de gestación o más que tuvieron “traumas menores”, 14% tuvo contracciones uterinas clínicamente significativas que requirieron una evaluación fetal prolongada durante 4 horas (Cahill, 2008).

Con pocas excepciones, las prioridades de tratamiento en embarazadas lesionadas son multidisciplinarias (Barraco, 2010; Méndez-Figueroa, 2016). Los objetivos primarios son la evaluación y la estabilización de las lesiones maternas. La atención a la valoración fetal durante la evaluación aguda puede desviar la atención de las lesiones maternas que amenazan la vida (Colegio Americano de

Obstetras y Ginecólogos, 2017b; Brown, 2009). Las reglas básicas de reanimación incluyen ventilación, detención de hemorragia y tratamiento de hipovolemia con productos cristaloides y sanguíneos. Después del embarazo medio, el útero grande se coloca fuera de los grandes vasos para disminuir su efecto sobre la compresión del vaso y el gasto cardíaco (Nelson, 2015).

Después de la reanimación de emergencia, se continúa con la evaluación de fracturas, lesiones internas, sitios de sangrado y traumatismo placentario, uterino y fetal. La radiografía no está prohibida, pero se presta especial atención a cada indicación. No es sorprendente que un informe observara que las embarazadas víctimas de traumas tenían menos exposición a la radiación que los controles de las no embarazadas (Ylagan, 2008). Algunos abogan por realizar una ecografía abdominal seguida de una tomografía computarizada (CT) en busca de hallazgos ecográficos positivos (Brown, 2005; Saphier, 2014). Los procedimientos utilizados incluyen la *evaluación enfocada con ecografía para el trauma (FAST, focused assesment with sonography for trauma)*. Este examen es un estudio de imágenes de 5 min, que toma 4 vistas (en ocasiones 6), que evalúa las vistas perihepática, perisplénica, pélvica y pericárdica (Méndez Figueroa, 2016). En general, si se ve líquido en cualquiera de estas vistas, entonces el volumen es >500 mL (figura 47-11). Es importante destacar que esta cantidad no ha sido corroborada por el embarazo. En algunos casos, el lavado peritoneal abierto puede ser informativo (Tsuei, 2006).

Las lesiones penetrantes en la mayoría de los casos se deben evaluar mediante radiografía. Debido a que la respuesta clínica a la irritación peritoneal se debilita durante el embarazo, se persigue un enfoque agresivo para la laparotomía exploratoria. Mientras que la exploración es obligatoria para las heridas por arma de fuego abdominal, algunos médicos abogan por una observación cercana para las heridas de arma blanca seleccionadas. También se ha utilizado laparoscopia diagnóstica (capítulo 46, p. 901).

Parto por cesárea

La necesidad del parto por cesárea depende de varios factores. La laparotomía en sí no es una indicación de histerotomía. Algunas



FIGURA 47-11 Escaneo rápido. La exploración del cuadrante superior muestra líquido anecoico libre (asterisco) entre el borde del hígado (flecha) y el riñón (bolsa de Morison). La paciente tenía 2 500 mL de sangre en la cavidad peritoneal. (Reproducido con permiso de Méndez-Figueroa H, Rouse DJ. Trauma en el embarazo. En Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap, III, et al. (eds.). *Obstetricia operativa de Cunningham and Gilstrap*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill; 2017.)

consideraciones incluyen la edad gestacional, la condición fetal, la extensión de la lesión uterina y la valoración si el útero grande dificulta el tratamiento adecuado de otras lesiones intraabdominales (Tsuei, 2006).

Monitoreo electrónico

Debido a que el bienestar fetal puede reflejar el estado de la madre, el monitoreo fetal es otro "signo vital" que ayuda a evaluar el alcance de las lesiones maternas. Incluso si la madre está estable, el monitoreo electrónico puede sugerir desprendimiento de la placenta. En un estudio realizado por Pearlman y colaboradores (1990), ninguna mujer tuvo un desprendimiento si las contracciones uterinas fueron menos frecuentes que cada 10 minutos dentro de 4 horas después que el trauma fue sostenido. Casi 20% de las mujeres que tuvieron contracciones con más frecuencia que cada 10 minutos en las primeras 4 horas tuvieron un desprendimiento placentario asociado. En estos casos, los trazos anormales fueron comunes e incluyeron taquicardia fetal y desaceleraciones tardías. Por el contrario, no se informaron resultados adversos en las mujeres que tenían registros de monitorización normales (Connolly, 1997). Es importante destacar que, si se utilizan tocolíticos para estas contracciones, pueden oscurecer los hallazgos, y no los recomendamos.

Debido a que el desprendimiento de la placenta generalmente se desarrolla temprano después del trauma, la monitorización fetal se inicia tan pronto como la madre está estable. La duración ideal de la monitorización postrauma no se conoce con precisión. De los datos citados anteriormente, la observación durante 4 horas es razonable con un rastreo normal y no con otros hallazgos centinela, como contracciones, sensibilidad uterina o sangrado. Ciertamente, el monitoreo debe continuarse siempre que haya contracciones uterinas, patrones del corazón fetal, sangrado vaginal, sensibilidad uterina o irritabilidad, lesión materna grave o ruptura de membranas (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017b). En casos raros, el desprendimiento de la placenta se ha desarrollado días después del trauma (Higgins, 1984).

■ Hemorragia fetal-materna

No está claro si el uso rutinario de Kleihauer-Betke o una prueba equivalente en embarazadas con trauma puede modificar los resultados adversos asociados con la anemia fetal, las arritmias cardíacas y la muerte (Pak, 1998). En una revisión retrospectiva de 125 embarazadas con lesiones contundentes, la prueba de Kleihauer-Betke se consideró de poco valor durante el tratamiento del trauma agudo (Towery, 1993). Otros han llegado a conclusiones similares, aunque una prueba positiva con células fetales de 0.1% fue predictiva de contracciones uterinas o parto prematuro (Connolly, 1997; Muench, 2003, 2004).

Para la mujer que es D-negativa, se debe considerar la administración de inmunoglobulina antiD. Esto puede omitirse si la prueba de sangrado fetal es negativa. Incluso con inmunoglobulina antiD, la aloinmunización aún puede desarrollarse si la hemorragia feto-materna supera los 15 mL de células fetales (capítulo 15, p. 306).

Para la paciente embarazada con traumatismo, la confirmación del estado actual de inmunización contra el tétanos es pertinente. Cuando se indica, se prefiere una dosis de toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna contra la tosferina acelular (Tdap) por sus beneficios de inmunidad a la tos ferina neonatal (capítulo 9, p. 171).

LESIÓN TÉRMICA

El tratamiento de la úlcera quemada es similar al de las pacientes no embarazadas (Mendez-Figueroa, 2016). Con el tratamiento, gene-

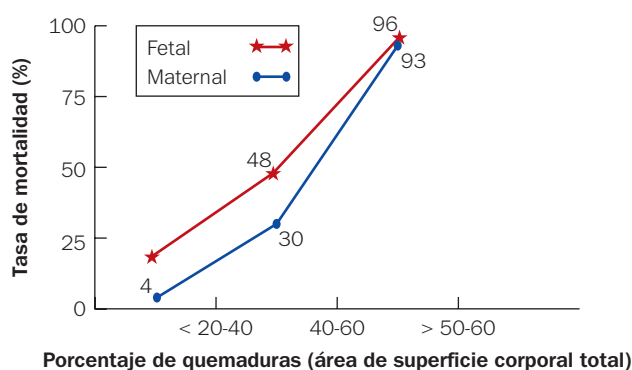


FIGURA 47-12 Tasas de mortalidad materna y fetal por gravedad de quemaduras en cerca de 400 mujeres. (Datos de Akhtar, 1994; Amy, 1985; Mabrouk, 1977; Maghsoudi, 2006; Parikh, 2015; Rayburn, 1984; Rode, 1990.)

ralmente se acepta que el embarazo no altera el resultado materno de la lesión térmica en comparación con el de las mujeres no embarazadas de edad similar. Como tal vez se esperaba, la supervivencia materna y fetal es paralela al porcentaje de la superficie quemada (Parikh, 2015). Karimi y sus colegas (2009) informaron tasas de mortalidad más altas tanto con intentos suicidas como con lesiones por inhalación. La tasa de mortalidad de casi 400 mujeres en siete estudios aumentó de forma lineal a medida que se incrementó el porcentaje de área de superficie corporal quemada (figura 47-12). Para quemaduras de 20, 40 y 60%, las tasas de mortalidad materna fueron de casi 4, 30 y 93%, respectivamente. Las tasas de mortalidad fetal correspondientes fueron 20, 48 y 96%, respectivamente. Con quemaduras severas, la mujer por lo general entra al trabajo de parto espontáneamente dentro de unos días a una semana y con frecuencia da a luz a un hijo muerto. Los factores contribuyentes son la hipovolemia, la lesión pulmonar, la septicemia y el estado catabólico intenso (Radosevich, 2013).

Después de graves quemaduras abdominales, las contracturas de la piel que se desarrollan pueden ser dolorosas durante un embarazo posterior e incluso pueden requerir descompresión quirúrgica y autoinjertos de la piel hendida (Mitsukawa, 2015; Radosevich, 2013). La pérdida o distorsión de los pezones puede causar problemas en la lactancia. Mitsukawa y asociados (2015) informaron que la liberación de contractura estaba indicada con cicatrices que abarcaban >75% del área abdominal total. Alternativamente, la expansión normal del tejido abdominal debido al embarazo parece ser una excelente fuente para obtener injertos de piel después del parto para corregir las deformidades de la cicatriz en otros sitios del cuerpo (Del Frari, 2004).

■ Lesiones eléctricas y por rayo

Los informes de casos anteriores sugirieron una alta tasa de mortalidad fetal con descarga eléctrica (Fatovich, 1993). Sin embargo, en un estudio de cohorte prospectivo, Einarson y colaboradores (1997) mostraron resultados perinatales similares en 31 mujeres lesionadas en comparación con las de los controles no lesionados. Llegaron a la conclusión de que la corriente eléctrica norteamericana tradicional de 110 voltios probablemente sea menos peligrosa que las corrientes de 220 voltios disponibles en Europa. Se reportó una mujer con trombosis iliofemoral a las 29 semanas de gestación que pudo haber estado relacionada con una descarga eléctrica leve a las 22 semanas (Sozen, 2004). Se reportó otra mujer con muerte cerebral por paro cardíaco (Sparic, 2014). Las quemaduras térmicas con electrocución pueden ser extensas.

Los efectos fisiopatológicos de las lesiones por rayos pueden ser devastadores. García Gutiérrez y colaboradores (2005) revisaron 13 informes de casos de lesiones por rayos durante el embarazo y mencionaron una tasa de muerte fetal de 50%.

RESUCITACIÓN CARDIOPULMONAR

Según estimaciones de Nationwide Inpatient Sample, el paro cardíaco complica a 1 de cada 12 000 admisiones de parto (Mhyre, 2014). Las causas subyacentes más comunes fueron hemorragia, insuficiencia cardíaca, embolia de líquido amniótico y sepsis. Los temas generales relacionados con la planificación y el equipo han sido revisados por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b) y la Sociedad de Anestesia Obstétrica y Perinatología (Lipman, 2014). Las consideraciones especiales para la reanimación cardiopulmonar (CPR, *cardiopulmonary resuscitation*) llevadas a cabo en la segunda mitad del embarazo se describen en las pautas de la Asociación Americana del Corazón 2010 (Jeejeebhoy, 2015). El comité reconoce los siguientes estándares para las personas grávidas en estado crítico: 1) aliviar la posible compresión de la vena cava por el desplazamiento lateral del útero lateral izquierdo, 2) administrar 100% de oxígeno, 3) establecer acceso intravenoso por encima del diafragma, 4) evaluar la hipotensión que justifica la terapia, que se define como presión arterial sistólica <100 mmHg o <80% de la línea de base, y 5) revisar las posibles causas de enfermedades críticas y tratamiento de las afecciones lo antes posible.

La posición del corazón para las compresiones externas no es diferente de la de las mujeres no embarazadas (Holmes, 2015). En mujeres no embarazadas, la compresión torácica externa produce un gasto cardíaco de cerca de 30% de lo normal. Al final del embarazo, esto puede ser incluso menos con las compresiones debido a la compresión aortocaval uterina (Clark, 1997; Nelson, 2015). Por tanto, es fundamental acompañar otros esfuerzos de resucitación con el desplazamiento uterino. Esto se puede lograr inclinando la mesa de operaciones lateralmente, colocando una cuña debajo de la cadera derecha de la paciente o empujando el útero hacia la izquierda manualmente (Rees, 1988; Rose, 2015). Si no hay equipo disponible, una persona puede arrodillarse en el suelo con la espalda materna sobre sus muslos para formar una “cuña humana” (Whitty, 2002).

■ Parto por cesárea

Durante la reanimación materna, debido a los obstáculos inducidos por el embarazo en los esfuerzos de CPR, se puede considerar el parto por cesárea *perimorten* emergente para el rescate fetal y la reanimación materna mejorada. Algunos han declarado que el parto por cesárea se indica dentro de los 4 a 5 minutos de comenzar la CPR si el feto es viable (Drukker, 2014). En mujeres que parieron por cesárea *perimorten*, la supervivencia neonatal neurológicamente intacta y el paro cardíaco en el intervalo del parto están inversamente relacionados (Katz, 2012). Específicamente, de los recién nacidos dados a luz dentro de los 5 minutos del paro, 98% están neurológicamente intactos; dentro de 6 a 15 minutos, 83% está intacto; dentro de los 16 a 25 minutos, 33% está intacto; y dentro de los 26 a 35 minutos, sólo 25% está intacto (Clark, 1997). Esto, junto con algunas pruebas de que el parto también puede mejorar la reanimación materna, ha llevado al Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b) a recomendar que la cesárea comience dentro de los 4 minutos posteriores al paro cardíaco en estos casos.

Este tema serio y, a veces, polémico está lejos de estar basado en la evidencia. Es decir, Katz y asociados (2005) revisaron 38 partos por cesárea *perimorten* con un “gran sesgo de selección”. Llegaron a la conclusión de que estos informes respaldaban, pero “esta-

ba lejos de ser probado”, que el parto por cesárea *perimorten* a los 4 minutos del paro cardíaco materno mejora los resultados maternos y fetales. De ese modo, como enfatizaron Clark (1997) y Rose (2015) y sus compañeros de trabajo, y en nuestras experiencias, estos objetivos rara vez pueden alcanzarse en la práctica real. Por ejemplo, la mayoría de los casos de paro cardíaco ocurren en circunstancias no controladas, y, por tanto, el tiempo de inicio de la CPR sólo requeriría los primeros 5 minutos. Por tanto, el parto por cesárea por “accidente” reemplazaría los esfuerzos de resucitación. Se realizaría necesariamente sin la anestesia o el equipo quirúrgico adecuado, y lo más probable es que conduciría a la muerte materna. Además, la distinción entre una operación cesárea *perimorten* versus *postmortem* es imperativa (Katz, 2012; Rose, 2015). Por último, en el balance, cualquier opción puede favorecer la supervivencia de la madre sobre el feto, o viceversa, y, por tanto, existen preocupaciones éticas inmediatas que no se pueden resolver. Katz (2012) ha proporcionado una revisión académica del parto por cesárea *perimorten*.

■ Muerte cerebral materna

En ocasiones, una embarazada con un feto intacto supuestamente sano se mantendrá con apoyo somático para esperar la viabilidad o madurez fetal. Esto se discute en el capítulo 60 (p. 1168).

ENVENENAMIENTO

Según su revisión, Brown y sus colegas (2013b) informaron que los envenenamientos clínicamente significativos en embarazadas provienen de serpientes, arañas, escorpiones, medusas e himenópteros como abejas, avispas, avispones y hormigas. Los resultados adversos están relacionados con los efectos maternos. Estos investigadores concluyen que las pruebas limitadas apoyan el uso de un abordaje específico del veneno que incluye atención sintomática, administración de un antídoto cuando sea apropiado, tratamiento de anafilaxis y evaluación fetal. Lei y sus asociados (2015) proporcionaron un esquema de manejo para las mordeduras de serpientes en América del Norte.

REFERENCIAS

- Akhtar MA, Mulawkar PM, Kulkarni HR. Burns in pregnancy: effect on maternal and fetal outcomes. *Burns* 1994;20:351.
- Albright CM, Has P, Rouse DJ, et al. Internal validation of the sepsis in obstetric score to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2017;130:747.
- Almog G, Liebergall M, Tsafir A, et al. Management of pelvic fractures during pregnancy. *Am J Orthop* 2007;36:E153.
- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Perinatal Care*. 8th ed. Elk Grove Village; 2017.
- American College of Critical Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine. Guidelines on admission and discharge for adult intermediate care units. *Crit Care Med* 1998;26:607. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intimate partner violence. Committee Opinion núm. 518, February 2012.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. Executive summary. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Sexual assault. Committee Opinion núm. 592, April 2014, Reaffirmed 2016.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Access to emergency contraception. Committee Opinion núm. 707, July 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Critical care in pregnancy. Practice Bulletin núm. 170, October 2016, Reaffirmed 2017b.
- Amy BW, McManus WF, Goodwin CW, et al. Thermal injury in the pregnant patient. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:209.

- Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369:840.
- Anselmi A, Ruggieri VG, Letheulle J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy. *J Card Surg* 2015;30(10):781.
- ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition. *JAMA* 2012;307(23):2526.
- ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL. Goal-directed resuscitation for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 2014371(16):1496.
- Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351:1097.
- Barochia AV, Cui X, Vilberg D, et al. Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 2010;38:668.
- Barraco RD, Chiu WC, Clancy TV, et al. Practice management guidelines for the diagnosis and management of injury in the pregnant patient: the EAST Practice Management Guidelines Work Group. *J Trauma* 2010; 69(1):211.
- Baskett TF, O'Connell CM. Maternal critical care in obstetrics. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31(3):218.
- Bauer ME, Lorenz RP, Bauer ST, et al. Maternal deaths due to sepsis in the state of Michigan, 1999–2006. *Obstet Gynecol* 2015;126(4):747.
- Benedetti TJ, Carlson RW. Studies of colloid osmotic pressure in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:308.
- Biester EM, Tomich PG, Esposito TJ, et al. Trauma in pregnancy: normal revised trauma score in relation to other markers of maternofetal status—preliminary study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1206.
- Black MC, Basile KC, Breiding MJ, et al. The National Intimate Partner and Sexual Violence Survey. 2014. Available at: <http://www.cdc.gov/violenceprevention/nisvs>, consultado en mayo 7, 2016.
- Bourassa D, Bérubé J. The prevalence of intimate partner violence among women and teenagers seeking abortion compared with those continuing pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:415.
- Breiding MJ, Basile KC, Smith SG, et al. Intimate partner violence surveillance: uniform definitions and recommended data elements. Version 2.0, 2015. Available at: <http://www.cdc.gov/violenceprevention/pdf/intimatepartnerviolence.pdf>, consultado en mayo 7, 2016.
- Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 2011;365(20):1905.
- Brown HL. Trauma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;114:147.
- Brown MA, Sirlin CB, Farahmand N, et al. Screening sonography in pregnant patients with blunt abdominal trauma. *J Ultrasound Med* 2005;24: 175.
- Brown S, Mozurkewich E. Trauma during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013a;40(1):47.
- Brown SA, Seifert SA, Rayburn WF. Management of envenomations during pregnancy. *Clin Toxicol* 2013b;51:3.
- Cahill AG, Bastek JA, Stamilo DM, et al. Minor trauma in pregnancy—is the evaluation unwarranted? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:208.e1.
- Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014;370(15):1412.
- Campbell JC, Glass N, Sharps PW, et al. Intimate partner homicide: review and implications of research and policy. *Trauma Violence Abuse* 2007; 8:246.
- Catanzarite V, Willms D, Wong D, et al. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy and the puerperium: causes, courses, and outcomes. *Obstet Gynecol* 2001;97:760.
- Centers for Disease Control and Prevention. Adverse health conditions and health risk behaviors associated with intimate partner violence—United States, 2005. *MMWR* 2008;57(5):113.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR* 2015;64(3):1.
- Chantry AA, Deneux-Tharaux C, Bonnet MP, et al. Pregnancy-related ICU admissions in France: trends in rate and severity, 2006–2009. *Crit Care Med* 2015;43:78.
- Chebbio A, Tan S, Kassis C, et al. Maternal sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2016;32(1):119.
- Chen CY, Chen CP, Wang KG, et al. Factors implicated in the outcome of pregnancies complicated by acute respiratory failure. *J Reprod Med* 2003; 48:641.
- Chisholm CA, Bullock L, Ferguson JE. Intimate partner violence and pregnancy: screening and intervention. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:145.
- Clark SL, Cotton DB. Clinical indications for pulmonary artery catheterization in the patient with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:453.
- Clark SL, Cotton DB, Hankins GDV, et al. *Critical Care Obstetrics*. 3rd ed. Boston: Blackwell Science; 1997.
- Clark SL, Cotton DB, Lee W, et al. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1439.
- Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, et al. Amniotic fluid embolism: analysis of a national registry. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1158.
- Cole DE, Taylor TL, McCullough DM, et al. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33:S269.
- Connolly AM, Katz VL, Bash KL, et al. Trauma and pregnancy. *Am J Perinatol* 1997;14:331.
- Creanga AA, Syverson C, Seed K, et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011–2013. *Obstet Gynecol* 2017;130(2):366.
- Crosby WM, Snyder RG, Snow CC, et al. Impact injuries in pregnancy, 1. Experimental studies. *Am J Obstet Gynecol* 1968;101:100.
- Cunningham FG, Lucas MJ, Hankins GD. Pulmonary injury complicating antepartum pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:797.
- Cunningham FG, Nelson DB. Disseminated intravascular coagulation syndromes in obstetrics. *Obstet Gynecol* 2015;126:999.
- Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GDV, et al. Peripartum heart failure: a specific pregnancy-induced cardiomyopathy or the consequence of coincidental compounding cardiovascular events? *Obstet Gynecol* 1986; 67:157.
- Cunningham JA, Devine PC, Jelic S. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:792.
- Daif JL, Levie M, Chudnoff S, et al. Group A *Streptococcus* causing necrotizing fasciitis and toxic shock syndrome after medical termination of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113:504.
- Del Frari B, Pulz P, Schoeller T, et al. Pregnancy as a tissue expander in the correction of a scar deformity. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:579.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41(580).
- Dennis AT, Solnordal CB. Acute pulmonary oedema in pregnant women. *Anaesthesia* 2012;67(6):646.
- Desai P, Suk M. Orthopedic trauma in pregnancy. *Am J Orthop* 2007;36:E160.
- DiFederico EM, Burlingame JM, Kilpatrick SJ, et al. Pulmonary edema in obstetric patients is rapidly resolved except in the presence of infection or of nitroglycerine tocolysis after open fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:925.
- Drazner MH, Dries DL, Peshock RM, et al. Left ventricular hypertrophy is more prevalent in blacks than whites in the general population. The Dallas Heart Study. *Hypertension* 2005;45:124.
- Drukker L, Hants Y, Sharon E, et al. Perimortem cesarean section for maternal and fetal salvage: concise review and protocol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(10):965.
- Duarte AG. ARDS in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2014;57(4):862.
- Edwards SE, Grobman WA, Lappen JR, et al. Modified obstetric early warning scoring systems (MOEWS): validating the diagnostic performance for severe sepsis in women with chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(4):536.e1.
- Einarson A, Bailey B, Inocencio G, et al. Accidental electric shock in pregnancy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:678.
- El Kady D, Gilbert WM, Xing G, et al. Maternal and neonatal outcomes of assaults during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105:357.
- Ellingsen CL, Eggebo TM, Lexow K. Amniotic fluid embolism after blunt abdominal trauma. *Resuscitation* 2007;75(1):180.
- Eschenbach DA. Treating spontaneous and induced septic abortions. *Obstet Gynecol* 2015;125(5):1042.
- Fatovich DM. Electric shock in pregnancy. *J Emerg Med* 1993;11:175.
- Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(9):795.
- Filbin MR, Ring DC, Wessels MR, et al. Case 2–2009: a 25-year-old man with pain and swelling of the right hand and hypotension. *N Engl J Med* 2009;360:281.
- Gaffney A. Critical care in pregnancy—is it different? *Semin Perinatol* 2014; 38(6):329.
- Gallup DG, Freedman MA, Meguiar RV, et al. Necrotizing fasciitis in gynecologic and obstetric patients: a surgical emergency. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:305, 2002.
- Gandhi S, Sun D, Park AL, et al. The Pulmonary Edema Preeclampsia Evaluation (PEPE) Study. *J Obstet Gynaecol* 2014;36(12):1065.
- Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001;344:17.
- García Gutiérrez JJ, Meléndez J, Torroero JV, et al. Lightning injuries in a pregnant woman: a case report and review of the literature. *Burns* 2015; 31:1045.
- Gherman RB, Chauhan SP. Placental abruption and fetal intraventricular hemorrhage after airbag deployment: a case report. *J Reprod Med* 2014; 59(9-10):501.

- Gidwani UK, Mohanty B, Chatterjee K. The pulmonary artery catheter: a critical reappraisal. *Cardiol Clin* 2013;31(4):545.
- Golombeck K, Ball RH, Lee H, et al. Maternal morbidity after maternal-fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:834.
- Goodwin TM, Breen MT. Pregnancy outcome and fetomaternal hemorrhage after noncatastrophic trauma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:665.
- Green-Thompson R, Moodley J. In-utero intracranial haemorrhage probably secondary to domestic violence: case report and literature review. *J Obstet Gynaecol* 2005;25:816.
- Guntupalli KK, Hall N, Karnad DR, et al. Critical illness in pregnancy: part I: an approach to a pregnant patient in the ICU and common obstetric disorders. *Chest* 2015a;148(4):1093.
- Guntupalli KK, Karnad DR, Bandi V, et al. Critical illness in pregnancy: part II: common medical conditions complicating pregnancy and puerperium. *Chest* 2015b;148(5):1333.
- Hankins GD, Wendel GD, Cunningham FG, et al. Longitudinal evaluation of hemodynamic changes in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:506.
- Hankins GD, Wendel GD, Leveno KJ, et al. Myocardial infarction during pregnancy. A review. *Obstet Gynecol* 1985;65:139.
- Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:472.
- Hawkins JS, Casey BM, Minei J, et al. Outcomes after trauma in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:S92.
- Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:683.
- Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011;364(14):1293.
- Higgins SD, Garite TJ. Late abruptio placentae in trauma patients: implications for monitoring. *Obstet Gynecol* 1984;63:10S.
- Holmes S, Kirkpatrick IDC, Zelop CM, et al. MRI evaluation of maternal cardiac displacement in pregnancy: implications for cardiopulmonary resuscitation. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:401.e1.
- Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014;371(15):1381.
- Horon IL, Cheng D. Enhanced surveillance for pregnancy-associated mortality—Maryland, 1993-1998. *JAMA* 2001;285:1455.
- Hough ME, Katz V. Pulmonary edema: a case series in a community hospital. *Obstet Gynecol* 2007;109:115S.
- Ikossi DG, Lazar AA, Morabito D, et al. Profile of mothers at risk: an analysis of injury and pregnancy loss in 1 195 trauma patients. *J Am Coll Surg* 2005;200:49.
- Jain V, Chari R, Maslovitz S, et al. Guidelines for the management of a pregnant trauma patient. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(6):553.
- Jeejeebhoy FM, Zelop CM, Lipman S, et al. Cardiac arrest in pregnancy. *AHA J* 2015;132:1747.
- Jenkins TM, Troiano NH, Graves CR, et al. Mechanical ventilation in an obstetric population: characteristics and delivery rates. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:439.
- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007.
- Kadooka M, Kato H, Kato A, et al. Effects of neonatal hemoglobin concentration on long-term outcome of infants affected by fetomaternal hemorrhage. *Early Hum Dev* 2014;90(9):431.
- Karimi H, Momeni M, Momeni M, et al. Burn injuries during pregnancy in Iran. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104(2):132.
- Katz V, Balderston K, DeFreest M. Perimortem cesarean delivery: were our assumptions correct? *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1916.
- Katz VL. Perimortem cesarean delivery: its role in maternal mortality. *Semin Perinatol* 2012;36(1):68.
- Keizer JL, Zwart JJ, Meerman RH, et al. Obstetric intensive care admission: a 12-year review in a tertiary care centre. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;128:152.
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305.
- Kettel LM, Branch DW, Scott JR. Occult placental abruption after maternal trauma. *Obstet Gynecol* 1988;71:449.
- Kilpatrick SJ, Abreo A, Gould J, et al. Confirmed severe maternal morbidity is associated with high rate of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(2):233.e1.
- Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007;298(15):1763.
- Kopelman TR, Manriquez NE, Gridley M, et al. The ability of computed tomography to diagnose placental abruption in the trauma patient. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74(1):236.
- Krishnan S, Schmidt GA. Acute right ventricular dysfunction: real-time management with echocardiography. *Chest* 2015;147(3):835.
- Lapinsky SE, Rojas-Suarez JA, Crozier TM, et al. Mechanical ventilation in critically-ill pregnant women: a case series. *Int J Obstet Anesth* 2015;24:323.
- Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med* 2010;363(7):689.
- Leggon RE, Wood GC, Indeck MC. Pelvic fractures in pregnancy: factors influencing maternal and fetal outcomes. *J Trauma* 2002;53:796.
- Lei C, Badowski NJ, Auerbach PS, et al. Disorders caused by venomous snakebites and marine animal exposures. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 2736.
- Levinson G, Shnider SM, DeLorimier AA, et al. Effects of maternal hyper-ventilation on uterine blood flow and fetal oxygenation and acid-base status. *Anesthesiology* 1974;40:340.
- Levy BD, Choi AMK. Acute respiratory distress syndrome. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 173.
- Li YH, Novikova N. Pulmonary artery flow catheters for directing management in preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD008882.
- Linden JA. Care of the adult patient after sexual assault. *N Engl J Med* 2011;365(9):834.
- Lipman S, Cohen S, Einav S, et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology consensus statement on the management of cardiac arrest in pregnancy. *Anesth Analg* 2014;118(5):1003.
- Lucia A, Dantoni SE. Trauma management of the pregnant patient. *Crit Care Clin* 2016;32(1):109.
- Luley T, Fitzpatrick CB, Grotegut CA, et al. Perinatal implications of motor vehicle accident trauma during pregnancy: identifying populations at risk. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:466.e1.
- Mabie WC, Barton JR, Sibai BM. Septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;90:553.
- Mabrouk AR, el-Feky AE. Burns during pregnancy: a gloomy outcome. *Burns* 1977;23:596.
- MacArthur RD, Miller M, Albertson T, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: Experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis* 2004;38:284.
- Magder S. Invasive hemodynamic monitoring. *Crit Care Clin* 2015;31(1):67.
- Maghsoudi H, Samnia R, Garadaghi A, et al. Burns in pregnancy. *Burns* 2006;32:246.
- Mallampalli A, Hanania A, Guntupalli KK. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. In Belfort MA, Saade GR, Foley MR, et al (eds.). *Critical Care Obstetrics*. 5th ed. Wiley-Blackwell; 2010. p. 338.
- Manriquez M, Srinivas G, Bollepalli S, et al. Is computed tomography a reliable diagnostic modality in detecting placental injuries in the setting of acute trauma? *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(6):611.e1.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546.
- Martin SR, Foley MR. Intensive care in obstetrics: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:673.
- Martin SL, Macy RJ, Sullivan K, et al. Pregnancy-associated violent deaths: the role of intimate partner violence. *Trauma Violence Abuse* 2007;8:135.
- Mason KL, Aronoff DM. Postpartum group A *Streptococcus* sepsis and maternal immunology. *Am J Reprod Immunol* 2012;67(2):91.
- Matsushita H, Harada A, Sato T, et al. Fetal intracranial injuries following motor vehicle accidents with airbag deployment. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(2):599.
- Mattox KL, Goetzl L. Trauma in pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33:S385.
- Mendez-Figueroa H, Dahlke JD, Vress RA, et al. Trauma in pregnancy: an updated systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(1):1.
- Mendez-Figueroa H, Rouse DJ. Trauma in pregnancy. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016. In press.
- Metz TD, Abbott JT. Uterine trauma in pregnancy after motor vehicle crashes with airbag deployment: a 30-case series. *J Trauma* 2006;61:658.
- Mhyre JM, Tsen LC, Einav S, et al. Cardiac arrest during hospitalization for delivery in the United States, 1998-2011. *Anesthesiology* 2014;120(4):810.
- Mitsukawa N, Saiga A, Satoh K. Protocol of surgical indications for scar contracture release before childbirth: women with severe abdominal scars after burn injuries. *J Plast Surg Hand Surg* 2015;49(1):32.
- Moellering RC Jr, Abbott GF, Ferraro MJ. Case 2-2011: a 30-year-old woman with shock after treatment for a furuncle. *N Engl J Med* 2011;364(3):266.
- Mohamed-Ahmed O, Nair M, Acosta C, et al. Progression from severe sepsis in pregnancy to death: a UK population-based case-control analysis. *BJOG* 2015;122:1506.

- Motozawa Y, Hitosugi M, Abe T, *et al.* Effects of seat belts worn by pregnant drivers during low-impact collisions. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(1):62.e1.
- Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, *et al.* Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372(14):1301.
- Muench M, Baschat A, Kush M, *et al.* Maternal fetal hemorrhage of greater than or equal to 0.1 percent predicts preterm labor in blunt maternal trauma. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:S119.
- Muench MV, Baschat AA, Reddy UM, *et al.* Kleihauer-Betke testing is important in all cases of maternal trauma. *J Trauma* 2004;57:1094.
- Munford RS: Severe sepsis and septic shock. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 1751.
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, *et al.* Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367(20):1901.
- Nair M, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, *et al.* Factors associated with maternal death from direct pregnancy complications: a UK national case-control study. *BJOG* 2015;122(5):653.
- Nair P, Davies AR, Beca J, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for severe ARDS in pregnant and postpartum women during the 2009 H1N1 pandemic. *Intensive Care Med* 2011;37(4):648.
- Nasraway SA, Cohen IL, Dennis RC, *et al.* Guidelines on admission and discharge for adult intermediate care units. *Crit Care Med* 1998;26(3):607.
- Nathan L, Peters MT, Ahmed AM, *et al.* The return of life-threatening puerperal sepsis caused by group A streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:571.
- National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2213.
- National Institutes of Health. Critical Care Medicine Consensus Conference. *JAMA* 1983;250:798.
- Nelson DB, Stewart RD, Matulevicius SA, *et al.* The effects of maternal position and habitus on maternal cardiovascular parameters as measured by cardiac magnetic resonance. *Am J Perinatol* 2015;32:1318.
- O'Dwyer SL, Gupta M, Anthony J. Pulmonary edema in pregnancy and the puerperium: a cohort study of 53 cases. *J Perinat Med* 2015;43:675.
- Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, *et al.* Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest* 1988;93:903.
- Pacheco LD, Saade GR, Hankins GD. Severe sepsis during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2014;57(4):827.
- Pak LL, Reece EA, Chan L. Is adverse pregnancy outcome predictable after blunt abdominal trauma? *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1140.
- Palladino CL, Singh V, Campbell J, *et al.* Homicide and suicide during the perinatal period. *Obstet Gynecol* 2011;118(5):1056.
- Palmer JD, Sparrow OC. Extradural haematoma following intrauterine trauma. *Injury* 1994;25:671.
- Pandharipande PP, Girad TD, Jackson A, *et al.* Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013; 369:1306.
- Parikh P, Sunesara I, Lutz E, *et al.* Burns during pregnancy: implications for maternal-perinatal providers and guidelines for practice. *Obstet Gynecol Surv* 2015;70:633.
- Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, *et al.* Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet* 2004;363:203.
- Paxton JL, Presneill J, Aitken L. Characteristics of obstetric patients referred to intensive care in an Australian tertiary hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014;54(5):445.
- Pearlman MD, Cunningham FG. Trauma in pregnancy. In Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, *et al.* (eds.). *Williams Obstetrics*. 19th ed. Supplement nro. 21, October/November 1996.
- Pearlman MD, Klinch KD, Flannagan CAC. Fetal outcome in motor-vehicle crashes: effects of crash characteristics and maternal restraint. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(4):450.e1.
- Pearlman MD, Tintinalli JE, Lorenz RP. A prospective controlled study of outcome after trauma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1502.
- Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, *et al.* Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2009;374(9698):1351.
- Perner A, Naase N, Guttormsen, *et al.* Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367(2):124.
- Petrone P, Talving P, Browder T, *et al.* Abdominal injuries in pregnancy: a 155-month study at two level 1 trauma centers. *Injury* 2011;42(1):47.
- Phua J, Badia JR, Adhikari NK, *et al.* Has mortality from acute respiratory stress syndrome decreased over time? A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(3):220.
- Pluymakers C, De Weerd A, Jacquemyn Y, *et al.* Amniotic fluid embolism after surgical trauma: two case reports and review of the literature. *Resuscitation* 2007;72(2):324.
- Pritchard JA, Cunningham G, Pritchard SA, *et al.* On reducing the frequency of severe abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1345.
- ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, *et al.* A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370(18):1683.
- Qaiser R, Black P. Neurosurgery in pregnancy. *Semin Neurol* 2007;27:476.
- Radosevich MA, Finegold H, Goldfarb W, *et al.* Anesthetic management of the pregnant burn patient: excision and grafting to emergency cesarean section. *J Clin Anesth* 2013;25(7):582.
- Rayburn W, Smith B, Feller I, *et al.* Major burns during pregnancy: effects on fetal well-being. *Surg Gynecol Obstet* 1984;63:392.
- Redelmeier DA, May SC, Thiruchelvam D, *et al.* Pregnancy and the risk of a traffic crash. *CMAJ* 2014;186(10):742.
- Rees GA, Willis BA. Resuscitation in late pregnancy. *Anaesthesia* 1988; 43(5): 347.
- Reis PM, Sander CM, Pearlman MD. Abruptio placentae after auto accidents. A case control study. *J Reprod Med* 2000;45:6.
- Robertson-Blackmore E, Putnam FW, Rubinow DR, *et al.* Antecedent trauma exposure and risk of depression in the perinatal period. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e942.
- Rode H, Millar AJ, Cywes S, *et al.* Thermal injury in pregnancy—the neglected tragedy. *S Afr Med J* 1990;77:346.
- Rose CH, Fakhsh A, Traynor KD, *et al.* Challenging the 4- to 5-minute rule: from perimortem cesarean to resuscitative hysterotomy. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(5):653.
- Rotas M, McCalla S, Liu C, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia arising from an infected episiotomy site. *Obstet Gynecol* 2007;109:533.
- Rowe TF, Lafayette S, Cox S. An unusual fetal complication of traumatic uterine rupture. *J Emerg Med* 1996;14:173.
- Rush B, Martinka P, Kilb B, *et al.* Acute respiratory distress syndrome in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2017; 129:530.
- Russell JA: Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699.
- Sadro CT, Zins AM, Debic K, *et al.* Case report: lethal fetal head injury and placental abruption in a pregnant trauma patient. *Emerg Radiol* 2012;19(2): 175.
- Samol JM, Lambers DS. Magnesium sulfate tocolysis and pulmonary edema: the drug or the vehicle? *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1430.
- Sandham JD, Hull RD, Brant RF, *et al.* A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003;348:5.
- Saphier NB, Kopelman TR. Traumatic Abruptio Placenta Scale (TAPS): a proposed grading system of computed tomography evaluation of placental abruption in the trauma patient. *Emerg Radiol* 2014;21(1):17.
- Satin AJ, Ramin JM, Paicurich J, *et al.* The prevalence of sexual assault: a survey of 2404 puerperal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:973.
- Schiff MA, Holt VL. Pregnancy outcomes following hospitalization for motor vehicle crashes in Washington State from 1989 to 2001. *Am J Epidemiol* 2005;161:503.
- Schiff MA, Holt VL, Daling JR. Maternal and infant outcomes after injury during pregnancy in Washington state from 1989 to 1997. *J Trauma* 2002; 53:939.
- Schiff MA, Mack CD, Kaufman RP, *et al.* The effect of air bags on pregnancy outcomes in Washington state: 2002-2005. *Obstet Gynecol* 2010;115(1):85.
- Schneider MB, Ivester TS, Mabie WC, *et al.* Maternal and fetal outcomes in women requiring antepartum mechanical ventilation. Abstract núm. 45. *Obstet Gynecol* 2003;101:69S.
- Schuster M, Becker N, Mackeen AD. Blunt trauma in pregnancy. Abstract nro. 363. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:S203.
- Schwaiberger D, Karcz M, Menk M, *et al.* Respiratory failure and mechanical ventilation in the pregnant patient. *Crit Care Clin* 2016;32(1):85.
- Sciscione A, Invester T, Largoza M, *et al.* Acute pulmonary edema in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:511.
- Sela HY, Shveiky D, Laufer N, *et al.* Pregnant women injured in terror-related multiple casualty incidents: injuries and outcomes. *J Trauma* 2008;64(3):727.
- Seror J, Lefevre G, Berkane N, *et al.* B-type natriuretic peptide measurement for early diagnosis of acute pulmonary edema during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(12):1317.
- Sheffield JS, Cunningham FG. Urinary tract infection in women. *Obstet Gynecol* 2005;106:1085.
- Sheth SS, Sheth KN. Treatment of neurocritical care emergencies in pregnancy. *Curr Treat Options Neurol* 2012;14:197.
- Sibai BM, Mabie BC, Harvey CJ, *et al.* Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: analysis of thirty-seven consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1174.

- Sibai BM, Viteri OA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;123:167.
- Silverman JG, Decker MR, Reed E, *et al*. Intimate partner violence victimization prior to and during pregnancy among women residing in 26 U.S. states: associations with maternal and neonatal death. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:140.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al*. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801.
- Sinha R, Arachchi A, Lee P, *et al*. Fournier gangrene in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;125(6):1342.
- Sirin H, Weiss HB, Sauber-Schatz EK, *et al*. Seat belt use, counseling and motorvehicle injury during pregnancy: results from a multi-state population-based survey. *Matern Child Health J* 2007;11:505.
- Slutsky AD, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013; 369:2126.
- Small MK, James AH, Kershaw T, *et al*. Near-miss maternal mortality: cardiac dysfunction as the principal cause of obstetric intensive care unit admissions. *Obstet Gynecol* 2012;119(2 pt 1):250.
- Snyder CC, Barton JR, Habli M, *et al*. Severe sepsis and septic shock in pregnancy: indications for delivery and maternal and perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(5):503.
- Society of Critical Care Medicine. Recommendations for intensive care unit admission and discharge criteria. *Crit Care Med* 1988;16(8):807.
- Society of Critical Care Medicine. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. *Crit Care Med* 1999;27(3):633.
- Soper DE, Lee SI, Kim JY, *et al*. Case 35-2011: a 33-year-old woman with postpartum leukocytosis and gram-positive bacteremia. *N Engl J Med* 2011;365(20): 1916.
- Sozen I, Nesin N. Accidental electric shock in pregnancy and antenatal occurrence of maternal deep vein thrombosis. A case report. *J Reprod Med* 2004;49:58.
- Sparic R, Berisavac I, Kadija S, *et al*. Accidental electrocution in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;126(2):181.
- Stevens TA, Carroll MA, Promecene PA, *et al*. Utility of acute physiology, age, and chronic health evaluation (APACHE III) score in maternal admissions to the intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:e13.
- Stevens TA, Swaim LS, Clark SL. The role of obstetrics/gynecology hospitalists in reducing maternal mortality. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015;42(3):463.
- Stone IK. Trauma in the obstetric patient. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26:459.
- Subrevilla LA, Cassinelli MT, Carcelen A, *et al*. Human fetal and maternal oxygen tension and acid-base status during delivery at high altitude. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111:1111.
- Suellentrop K, Morrow B, Williams L, *et al*. Monitoring progress toward achieving maternal and infant Healthy People 2010 objectives—19 states, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2000-2003. *MMWR* 2006;55(9):1.
- Sugar NF, Fine DN, Eckert LO. Physical injury after sexual assault: findings of a large case series. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:71.
- Sugiyama T, Kobayashi T, Nagao K, *et al*. Group A streptococcal toxic shock syndrome with extremely aggressive course in the third trimester. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36(4):852.
- Szabo G, Molvarec A, Nagy B, *et al*. Increased B-type natriuretic peptide levels in early-onset versus late-onset preeclampsia. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:281.
- Takehana CS, Kang YS. Acute traumatic gonadal vein rupture in a pregnant patient involved in a major motor vehicle collision. *Emerg Radiol* 2011; 18(4):349.
- Thiele RH, Bartels K, Gan TJ. Cardiac output monitoring: a contemporary assessment and review. *Crit Care Med* 2015;43(1):177.
- Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2017;377:562.
- Thornton CE, Von Dadelszen P, Makris A, *et al*. Acute pulmonary oedema as a complication of hypertension during pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2011;30(2):169.
- Tihtonen KM, Kõöbi T, Vuolteenaho O, *et al*. Natriuretic peptides and hemodynamics in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:328.
- Towery R, English TP, Wisner D. Evaluation of pregnant women after blunt injury. *J Trauma* 1993;35:731.
- Tsuei BJ. Assessment of the pregnant trauma patient. *Injury Int J Care Injured* 2006;37:367.
- Uhlig C, Silva PL, Deckert S, *et al*. Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014;18(1):R10.
- Vasquez DN, Estenssoro E, Canales HS, *et al*. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients requiring ICU admission. *Chest* 2007; 131(3):718.
- Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013;369:1726.
- Vladutiu CJ, Marshall SW, Poole C, *et al*. Adverse pregnancy outcomes following motor vehicle crashes. *Am J Prev Med* 2013;45:629.
- Ware LB, Matthay MA. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 2005;353:2788.
- Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334.
- Weir LF, Pierce BT, Vazquez JO. Complete fetal transection after a motor vehicle collision. *Obstet Gynecol* 2008;111(2):530.
- Weiss HB, Songer TJ, Fabio A. Fetal deaths related to maternal injury. *JAMA* 2001;286:1863.
- Wenzel RP, Edmond MB. Septic shock—evaluating another failed treatment. *N Engl J Med* 2012;366(22):2122.
- Weyerts LK, Jones MC, James HE. Paraplegia and congenital contractures as a consequence of intrauterine trauma. *Am J Med Genet* 1992;43:751.
- Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet* 2007;369:1553.
- Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999;340:207.
- Whitty JE. Maternal cardiac arrest in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45:377.
- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, *et al*. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354 (24):2213.
- Wilson MS, Ingersoll M, Meschter E, *et al*. Evaluating the side effects of treatment for preterm labor in a center that uses “high-dose” magnesium sulfate. *Am J Perinatol* 2014;31(8):711.
- Xiao C, Gangal M, Abenheim HA. Effect of magnesium sulfate and nifedipine on the risk of developing pulmonary edema in preterm births. *J Perinat Med* 2014;42(5):585.
- Yamada T, Yamada T, Yamamura MK, *et al*. Invasive group A streptococcal infection in pregnancy. *J Infect* 2010;60(6):417.
- Ylagan MV, Trivedi N, Basu T, *et al*. Radiation exposure in the pregnant trauma patient: implications for fetal risk counseling. Abstract núm. 320. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(6):S100.
- Zeeman GG. Obstetric critical care: a blueprint for improved outcomes. *Crit Care Med* 2006;34:S208.
- Zeeman GG, Wendel GD Jr, Cunningham FG. A blueprint for obstetric critical care. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:532.
- Zinaman M, Rubin J, Lindheimer MD. Serial plasma oncotic pressure levels and echoencephalography during and after delivery in severe preeclampsia. *Lancet* 1985;1:1245.

CAPÍTULO 48

Obesidad

CONSIDERACIONES GENERALES	936
EMBARAZO Y OBESIDAD	938
TRATAMIENTO ANTEPARTO	941
TRATAMIENTO INTRAPARTO	942
CIRUGÍA BARIÁTRICA	943

Hace poco vi a una paciente que se imaginó a sí misma en el último mes de embarazo, y que, mientras me hablaba, se manifestaba sobre la violencia de los movimientos, pero al examinarla descubrí que su útero era de tamaño normal y que el agrandamiento de su abdomen se debió a un rápido aumento del depósito de grasa.

—J. Whitridge Williams (1903)

A principios del siglo pasado, la obesidad no era muy problemática, y con pocas excepciones, Williams no se refirió a sus efectos obstétricos adversos. En la actualidad, el peso excesivo es un problema de salud importante en muchas sociedades de consumo (GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017). De hecho, para 2014, más de un tercio de todos los adultos en Estados Unidos eran obesos (Ogden, 2015).

Los aspectos de salud adversos de la obesidad son sorprendentes e incluyen riesgos para la diabetes mellitus, cardiopatía, hipertensión, apoplejía y osteoartritis. Las embarazadas obesas y sus fetos son propensos a diversas complicaciones graves relacionadas con el embarazo y a mayores tasas de morbilidad y mortalidad a largo plazo.

CONSIDERACIONES GENERALES

■ Definiciones y prevalencia.

De los sistemas para clasificar la obesidad, el *índice de masa corporal* (BMI, *body mass index*), también conocido como el *índice de Quetelet*,

es el más utilizado. El BMI se calcula como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros (kg/m^2). Los valores de BMI calculados están disponibles en varias formas gráficas y cuadros (**figura 48-1**). Los Institutos Nacionales de Salud (2000) clasifican a los adultos según el BMI de la siguiente manera: *normal* es de 18.5 a 24.9 kg/m^2 , el *sobrepeso* es de 25 a 29.9 kg/m^2 y la *obesidad* es $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. La obesidad se divide además en: *clase 1*, de 30 a 34.9 kg/m^2 ; *clase 2*, de 35 a 39.9 kg/m^2 y *clase 3*, $\geq 40 \text{ kg/m}^2$. La de clase 3 se denomina a menudo *obesidad mórbida*, y la *obesidad supermórbida* se caracteriza por un BMI de $\geq 50 \text{ kg/m}^2$.

Según estas definiciones, de 2011 a 2014, un poco más mujeres que hombres fueron designadas como obesas: 36 frente a 34% (Ogden, 2015). Entre las niñas y las mujeres, la prevalencia de la obesidad aumenta con la edad y varía entre las etnias (**figura 48-2**). Aunque la obesidad es ahora común en todos los niveles socioeconómicos, la gravedad general avanza con el aumento de la pobreza (Bilger, 2017). Además, se ha identificado una predisposición genética de varios *loci* genéticos (Locke, 2015; Shungin, 2015).

■ Fisiopatología del tejido adiposo

El tejido adiposo es mucho más complejo que simplemente su función de almacenamiento de energía. Muchas células de tejido adiposo se comunican con todos los demás tejidos a través de factores endocrinos y paracrinológicos, que son citocinas específicamente denominadas *adipocitocinas*. También llamadas simplemente *adipocinas*, algunas de ellas con funciones metabólicas incluyen adiponectina, leptina, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), resistina, visfatina, apelina, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelium growth factor*), lipoproteína lipasa, y factor de crecimiento similar a la insulina. Una adipocina principal es la adiponectina, la cual es una proteína de 30 kDa. Mejora la sensibilidad a la insulina, bloquea la liberación de glucosa hepática y tiene efectos cardioprotectores en los lípidos plasmáticos circulantes. Un déficit de adiponectina está relacionado con la diabetes, la hipertensión, la activación de las células endoteliales y la enfermedad cardiovascular.

Las citocinas que dan como resultado resistencia a la insulina son leptina, resistina, TNF- α e IL-6, y se encuentran niveles más altos de estas durante el embarazo. De hecho, las adipocinas, especialmente las citocinas inflamatorias, pueden ser el estimulante

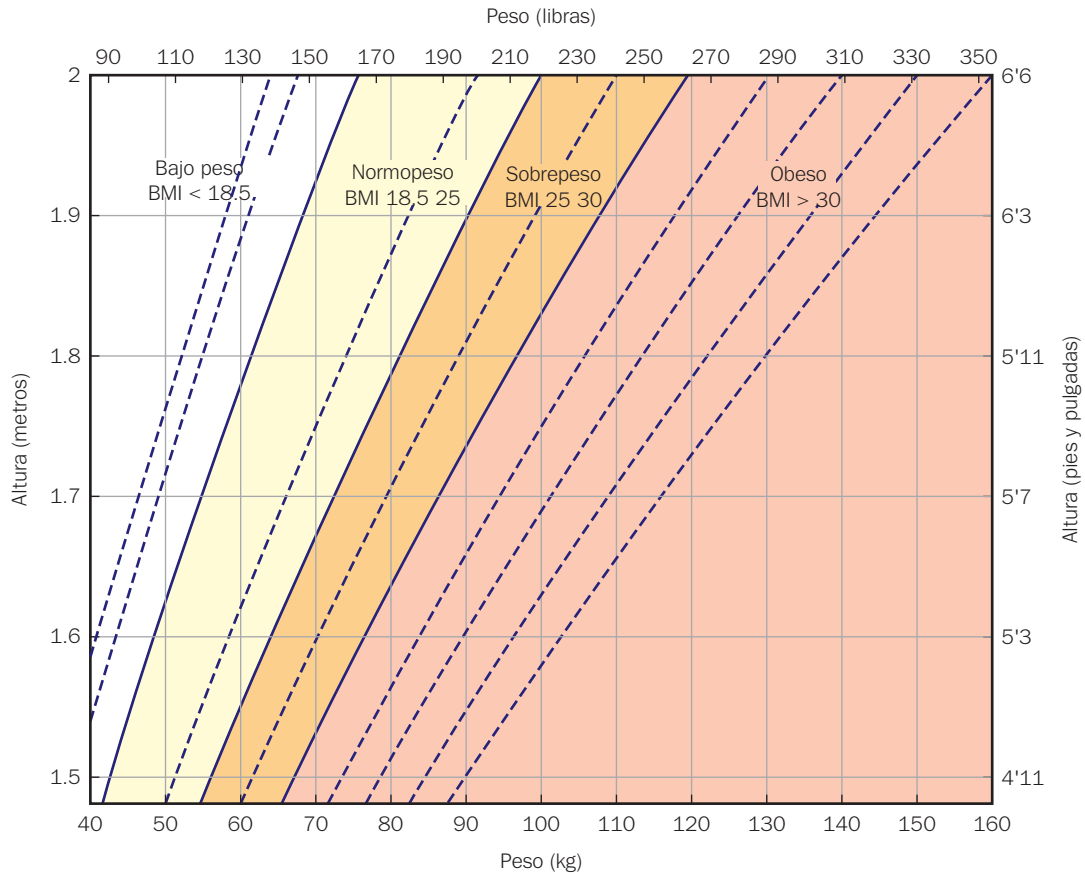


FIGURA 48-1 Tabla de estimación del índice de masa corporal (BMI). Si se desea buscar la categoría de BMI para un individuo en particular, ubique el punto en el que se cruzan la altura y el peso.

principal de la resistencia a la insulina (Al-Badri, 2015; Yang, 2016). Por el contrario, la adiponectina tiene funciones antiinflamatorias y sensibilizadoras a la insulina y está regulada negativamente por la masa grasa. Como un ejemplo de los efectos discordantes de estas adipocinas, la diabetes gestacional se asocia con un menor nivel de adiponectina pero con mayores niveles de leptina. La producción placentaria de estas adipocinas también es

importante y está relacionada con el crecimiento fetal y la adiposidad mediante mecanismos aún por definir (Sartori, 2016).

■ Síndrome metabólico

Dadas sus funciones endocrinas y paracrinas multifacéticas, los efectos perjudiciales del exceso de tejido adiposo no son sorprendentes (Cornier, 2011; Gilmore, 2015). La obesidad interactúa con factores hereditarios para causar *resistencia a la insulina*. Esta resistencia se caracteriza por un metabolismo deficiente de la glucosa y una predisposición a la diabetes tipo 2. La resistencia a la insulina también causa varias anomalías subclínicas que predisponen a la enfermedad cardiovascular y aceleran su aparición. Las más importantes son la diabetes tipo 2, la dislipidemia y la hipertensión, las cuales son componentes del *síndrome metabólico*.

Los criterios para definir este síndrome se encuentran en el **cuadro 48-1** (Alberti, 2009). La circunferencia de la cintura es la medida preferida para la detección, pero tres de los cinco factores enumerados son suficientes para diagnosticar el síndrome metabólico. En particular, la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen síndrome metabólico de acuerdo con estos criterios. Además, las mujeres obesas con hipertensión suelen mostrar niveles elevados de insulina en plasma. Estos son aún más altos en mujeres con obesidad central (Fu, 2015).

La *Encuesta Nacional de Examen de Nutrición de Salud* (NHANES, *National Health Nutrition Examination Survey*) de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades documentó una prevalencia general de 34% del síndrome metabólico en Estados Unidos para 2012 (Moore, 2017). Como era de esperar, el predominio aumentó con la edad. Fue de 20% para los individuos de 18 a 29 años y de 36% para los de 30 a 49 años.

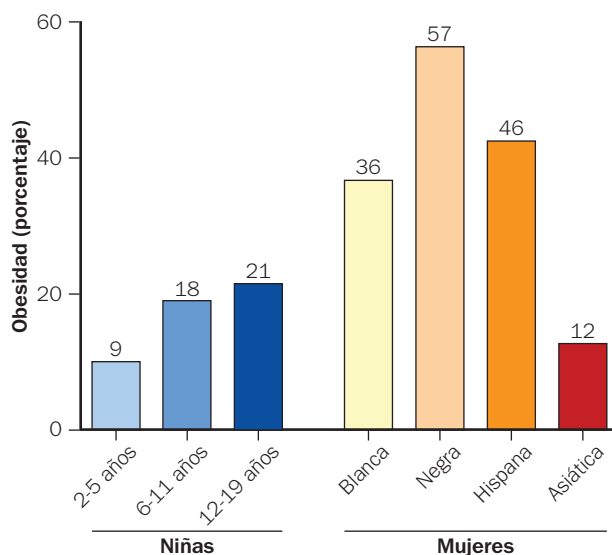


FIGURA 48-2 Predominio de la obesidad en niñas y mujeres en Estados Unidos para 2009-2014. (Datos de Ogden, 2015.)

CUADRO 48-1 Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico**Pacientes con tres o más de los siguientes elementos:**

- Circunferencia de la cintura elevada^a
- Triglicéridos elevados^b: ≥ 150 mg/dL
- Lipoproteínas de alta densidad reducidas^b:
 - < 40 mg/dL en varones
 - < 50 mg/dL en mujeres
- Presión arterial elevada:^b sistólica ≥ 130 mm Hg y/o diastólica ≥ 85 mm Hg
- Glucosa en ayunas elevada:^b ≥ 100 mg/dL

^a Según los umbrales específicos de cada país y población.^b Se considera que aquellos que tienen valores normales mientras toman medicamentos cumplen con estos criterios.

Datos de Alberti, 2009.

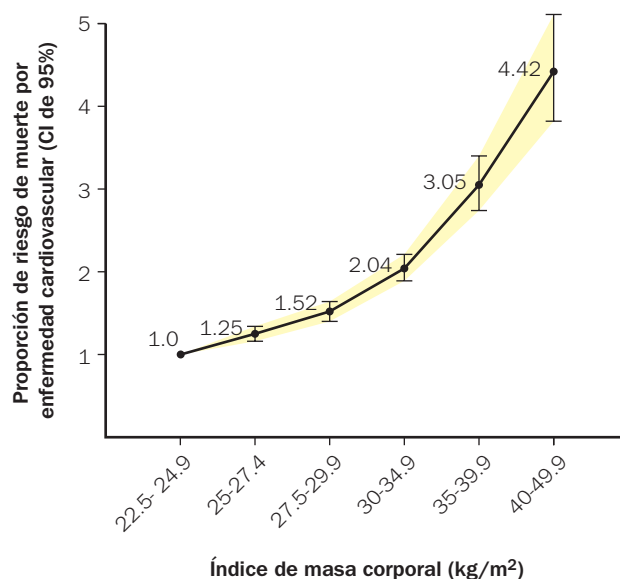


FIGURA 48-3 Proporciones de riesgo estimadas (CI de 95%) para la muerte por enfermedad cardiovascular según el índice de masa corporal entre 1.46 millones de hombres y mujeres adultos blancos. (Datos de González, 2010.)

■ Enfermedad del hígado graso no alcohólico

En general, la adiposidad visceral se correlaciona con el contenido de grasa hepática (Cornier, 2011). Con la obesidad, el exceso de grasa se acumula en el hígado, *esteatosis hepática*, que también se conoce como enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*). En las personas con síndrome metabólico, la esteatosis puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica (NASH, *nonalcoholic steatohepatitis*) y cirrosis, así como a carcinoma hepatocelular. De hecho, una cuarta parte de los casos de enfermedad hepática crónica en todo el mundo son causados por NAFLD (Younossi, 2016). Por otra parte, la NAFLD está fuertemente asociada con enfermedades cardiovasculares fatales y no fatales (Targher, 2016).

■ Morbilidad asociada a la obesidad

Las personas obesas sufren consecuencias bien conocidas, como intolerancia a la glucosa, hipertensión, dislipidemia y síndrome metabólico. Además, el síndrome metabólico y la obesidad están relacionados con enfermedades cardiovasculares, como infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular (Long, 2016). La resistencia a la insulina y el síndrome metabólico causan cambios cerebrales estructurales y disminuyen el funcionamiento ejecutivo y la memoria en los adultos. También se encuentran consecuencias similares en los adolescentes, lo que sugiere que los efectos del síndrome metabólico sobre la función neurocognitiva son independientes de la enfermedad vascular oclusiva significativa (Rusinek, 2014).

La obesidad se asocia con tasas más altas de mortalidad temprana por todas las causas (Fontaine, 2003; Peeters, 2003). Los datos de mortalidad cardiovascular de 19 estudios prospectivos se muestran en la **figura 48-3**. En estos y otros estudios, el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular y cáncer creció proporcionalmente al aumentar el BMI. Sin embargo, de manera importante, se ha planteado la hipótesis de una paradoja de la *obesidad*, según la cual ciertos grupos obtienen una ventaja de supervivencia al ser obesos (Hainer, 2013). A pesar de esto, los beneficios para la salud de la normalización del peso están bien documentados (Cheung, 2017).

■ Tratamiento de la obesidad

La pérdida de peso es sumamente difícil para las personas obesas. Si se logra, el mantenimiento a largo plazo plantea desafíos igualmente desalentadores. Se alienta a los obstetras-ginecólogos a que

ayuden a las mujeres adultas obesas a perder peso. Los enfoques exitosos incluyen técnicas conductuales, farmacológicas y quirúrgicas o una combinación de estos métodos (Dixon, 2016). Los cambios en la dieta y el ejercicio reducen el peso y las tasas del síndrome metabólico asociado (Garvey, 2016; Martin, 2016). Cuando se utiliza en combinación con la cirugía bariátrica, el control de la glucosa en personas con diabetes tipo 2 mejora (Schauer, 2014). Sin embargo, tanto las intervenciones quirúrgicas como las médicas están asociadas con tasas apreciables de fracaso a largo plazo: hasta 50% en pacientes con diabetes tipo 2 sometidos a cirugía bariátrica (Mingrone, 2015).

EMBARAZO Y OBESIDAD

Sin lugar a duda, las mujeres obesas tienen desventajas reproductivas (American Society for Reproductive Medicine, 2015). Esto se traduce en dificultades para lograr el embarazo, pérdida temprana y recurrente del embarazo, parto prematuro y varias complicaciones obstétricas, médicas y quirúrgicas con el embarazo, el trabajo de parto, el parto y el puerperio (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015). Además, el fracaso de los anticonceptivos orales puede ser más probable en mujeres con sobrepeso (capítulo 38, p. 691). Por último, los bebés (y más tarde, los hijos adultos) de madres obesas tienen tasas de morbilidad correspondientemente más altas (Godfrey, 2017; Reynolds, 2013).

La obesidad que complica el embarazo ha crecido sustancialmente en este país. Nuestra experiencia en el Parkland Hospital durante tres épocas se muestra en la **figura 48-4**.

■ Morbilidad materna

Para las *mujeres con sobrepeso*, las tasas más altas de resultados adversos complican el embarazo (Schummers, 2015). En el **cuadro 48-2** se muestran los resultados de cinco estudios que incluyen más de 1 millón de embarazos únicos. Aunque no son tan altas como en la cohorte obesa, las tasas de casi todas las complicaciones son significativamente mayores en mujeres con sobrepeso que en aquellas cuyo BMI es normal.

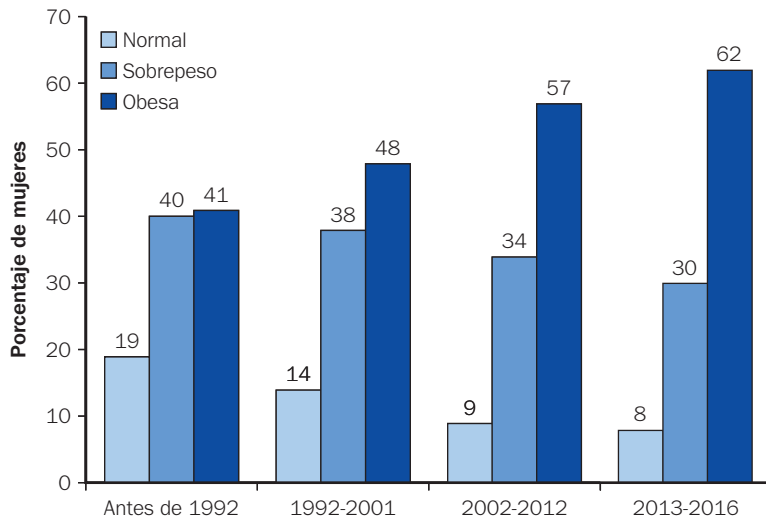


FIGURA 48-4 Mayor predominio de obesidad durante cuatro épocas en mujeres embarazadas clasificadas al momento de su primera visita prenatal en el Parkland Hospital.

Para las *mujeres obesas*, las definiciones utilizadas en los estudios de resultados adversos varían ampliamente, y los BMI >30 kg/m² a >50 kg/m² han servido como umbrales (Crane, 2013; Denison, 2008; Stamilio, 2014). A partir de los resultados, Marionna (2017) revisó las muertes maternas en Michigan y descubrió que el riesgo de muerte materna era casi cuatro veces mayor en las mujeres obesas. Las mujeres con obesidad supermórbida experimentan tasas muy altas de complicaciones maternas y neonatales, entre ellas preeclampsia, sobrecrecimiento fetal y parto por cesárea, con tasas aún más altas de aspiración de meconio, asistencia con ventilador y muerte neonatal (Marshall, 2014; Smid, 2016). En la **figura 48-5** se muestran los datos de un estudio amplio.

Especialmente llamativas son las tasas marcadamente elevadas de hipertensión y diabetes gestacional. Como se mencionó anteriormente, la obesidad y el síndrome metabólico se caracterizan por la resistencia a la insulina, lo que provoca inflamación de bajo grado y activación endotelial (Ma, 2016). Estos últimos efectos juegan un papel central en la preeclampsia (capítulo 40, p. 715). La evidencia abrumadora entre el aumento del BMI materno y la incidencia de preeclampsia se muestra en la **figura 48-6**. Se informaron observaciones similares a partir de un estudio canadiense amplio y por el Consorcio de Trabajo de Parto Seguro (Safe Labor Consortium) (Kim, 2016; Schummers, 2015).

La obesidad y la hipertensión son factores comunes en la insuficiencia cardíaca periparto (Cunningham, 1986, 2012). Stewart y colegas (2016) estudiaron de forma prospectiva el efecto de la obesidad en la remodelación cardíaca durante el embarazo entre 14 mujeres normales y 9 con sobrepeso u obesas (figura 4-8, p. 61). La remodelación concéntrica fue mayor en mujeres obesas o con sobrepeso (**figura 48-7**). Sin embargo, volvió a la normalidad a los 3 meses posteriores al parto.

La obesidad y la diabetes gestacional están inextricablemente vinculadas como se muestra en el cuadro 48-2. Su coexistencia con y los efectos adversos en los resultados del embarazo se analizan en el capítulo 57 (pp. 1097 y 1111).

La enfermedad del hígado graso no alcohólico se asocia con varios resultados adversos en el embarazo. En una cohorte de 110 mujeres con NAFLD, los riesgos de preeclampsia, parto prematuro, recién nacidos de bajo peso, cesárea y diabetes gestacional fueron elevados (Hagström, 2016). En un estudio prospectivo de 476 embarazos, la evidencia ecográfica de NAFLD materno en el primer trimestre se asoció notablemente con la diabetes gestacional (De Souza, 2016a, b). Meyer y colegas (2013) descubrieron que las embarazadas con sobrepeso y obesas tenían una mayor proporción de lipoproteínas III de baja densidad (LDL-III) en comparación con las mujeres de peso normal. El predominio de LDL-III es una caracte-

CUADRO 48-2 Efectos adversos del embarazo en mujeres obesas y con sobrepeso

Complicación	Prevalencia (%) BMI normal 18.5-24.9 n = 621 048	Predominio (%) con proporción de probabilidades y 95% de intervalo de confianza ^a	
		BMI de sobrepeso	
		25-29.9 n = 228 945	BMI de obesidad >30 n = 78 043
Diabetes gestacional	2.3	4.3 (o 1.91, 1.86-1.96)	8.6 (o 4.04, 3.94-4.15)
Preeclampsia	2.7	4.3 (o 1.60, 1.56-1.64)	8.1 (o 3.17, 3.08-3.25)
Parto prematuro	3.8	4.1 (o 1.09, 1.05-1.13)	4.8 (o 1.28, 1.23-1.34)
Inducción del trabajo de parto	20.9	23.8 (o 1.19, 1.17-1.21)	29.7 (o 1.60, 1.57-1.64)
Cesárea antes del trabajo de parto o electiva	6.6	8.3 (o 1.28, 1.26-1.31)	11.5 (o 1.85, 1.81-1.89)
Parto por cesárea	25.2	31.5 (o 1.37, 1.34-1.39)	39.3 (o 1.92, 1.88-1.96)
Distocia de hombros	2.0	2.4 (o 1.22, 1.17-1.28)	2.3 (o 1.14, 1.08-1.21)
Hemorragia posparto	6.7	8.4 (o 1.29, 1.26-1.31)	8.7 (o 1.34, 1.31-1.37)
Infección pélvica	0.6	0.7 (o 1.16, 1.06-1.26)	0.8 (o 1.28, 1.15-1.43)
Infección o complicación de la herida	0.4	0.5 (o 1.42, 1.28-1.58)	1.0 (o 2.70, 2.42-3.01)
Feto grande para la edad gestacional	8.7	13.1 (o 1.57, 1.54-1.61)	16.3 (o 2.04, 1.99-2.10)
Macrosomía	2.0	3.6 (o 1.81, 1.74-1.88)	5.1 (o 2.60, 2.50-2.71)
Nacimiento de un niño muerto	0.3	1.8 (o 5.89, 5.57-6.22)	0.5 (o 1.71, 1.56-1.87)

^a Las proporciones de probabilidades con CI de 95% son significativas cuando se comparan con el grupo de BMI normal.

BMI = índice de masa corporal.

Datos de Kim, 2016; Lisonkova, 2017; Ovesen, 2011; Schummers, 2015; Sebire, 2001.

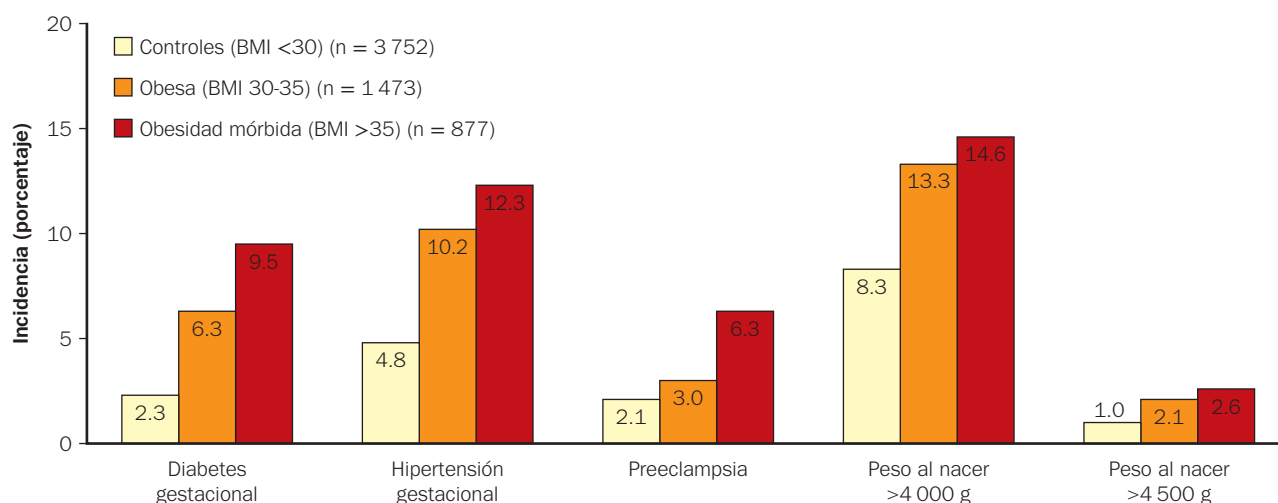


FIGURA 48-5 Incidencia de resultados de embarazo seleccionados en 16 102 mujeres inscritas en el ensayo FASTER (Evaluación de Riesgo para el Primer y Segundo Trimestre)] según el BMI. (Datos de Weiss, 2004.)

rística distintiva de la acumulación de grasa hepática ectópica que es típica de NAFLD. En el Parkland Hospital nos encontramos frecuentemente con embarazadas obesas que tienen NAFLD y evidencia de esteatohepatitis que aparece a partir de niveles elevados de transaminasas hepáticas séricas. En casos poco comunes, la biopsia de hígado es necesaria para excluir otras causas.

Además de estas complicaciones metabólicas, las medidas de calidad de vida también se ven afectadas negativamente por la obesidad durante el embarazo (Amador, 2008; Ruhstaller, 2017). Una revisión sistemática encontró riesgos significativamente mayores de depresión en mujeres con sobrepeso y obesas durante y después del embarazo (Molyneaux, 2014). Las mujeres obesas también fueron considerablemente más propensas a experimentar ansiedad durante el embarazo.

■ Mortalidad perinatal

Los niños que nacen muertos son más frecuentes a medida que aumenta el grado de obesidad (Ovesen, 2011; Schummers, 2015). En una revisión de casi 100 estudios, la obesidad fue el factor de riesgo modificable más alto para la muerte fetal (Flenady, 2011). En obesas

supermórbidas en comparación con las embarazadas con peso normal, Yao y asociados (2014) encontraron tasas de mortalidad al nacer de 5.7 y 13.6 veces más altas a las 39 y 41 semanas de gestación, respectivamente. De manera sorprendente, 25% de las muertes de niños a término en este estudio involucró a mujeres obesas. La hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida asociada con la obesidad es una causa de muerte al nacer excesiva.

Al evaluar las tasas de *mortalidad perinatal*, Lindam y colegas (2016) informaron que un alto BMI materno en el embarazo temprano era un factor de riesgo. El riesgo de muerte neonatal también es mayor para las mujeres obesas (Johansson, 2014; Meehan, 2014). Finalmente, Cnattingius y Villamor (2016) señalaron que la ganancia de peso entre embarazos es un factor de riesgo para la mortalidad perinatal, mientras que la pérdida de peso entre embarazos para mujeres con sobrepeso disminuye este riesgo.

■ Morbilidad perinatal

Las complicaciones tanto fetales como neonatales aumentan en las mujeres obesas. Dos cofactores importantes e interrelacionados que contribuyen a tasas excesivas de morbilidad perinatal son la

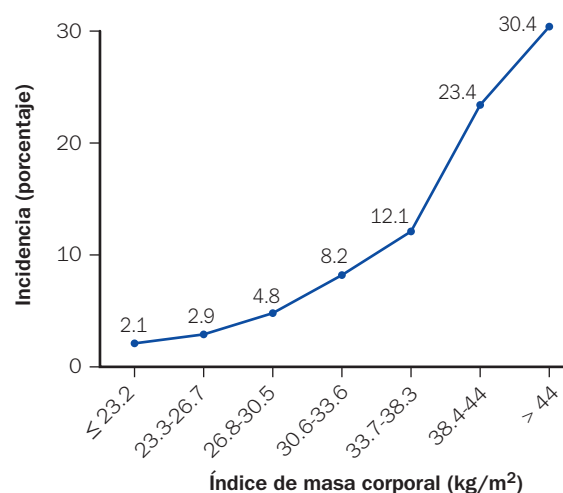


FIGURA 48-6 Estudio de hiperglucemia y resultado adverso del embarazo (HAPO, *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*): frecuencia de preeclampsia según el BMI. (Datos del HAPO Study Cooperative Research Group, 2008.)

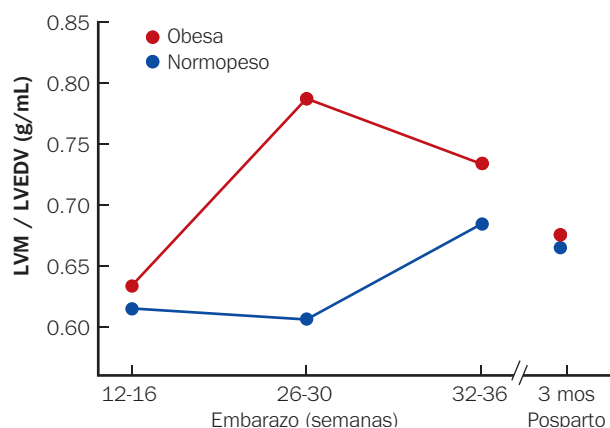


FIGURA 48-7 Cambios geométricos de la remodelación ventricular durante el embarazo en mujeres obesas y de peso normal. LVM (*left ventricular mass*) = masa del ventrículo izquierdo, LVEDV (*left ventricular end-diastolic volume*) = volumen diastólico final del ventrículo izquierdo. (Datos de Stewart, 2016.)

hipertensión crónica y la diabetes, ambas relacionadas con la obesidad materna. Cada una de estas comorbilidades puede desempeñar un papel en las tasas más altas de restricción del crecimiento fetal y parto prematuro indicado que se observan en las mujeres obesas (Schummers, 2015). La diabetes pregestacional también aumenta la tasa de defectos de nacimiento, y la diabetes gestacional se complica por un número excesivo de fetos grandes para la edad gestacional y macrosómicos (capítulo 44, p. 857).

Incluso cuando no se considera la diabetes, la prevalencia de recién nacidos macrosómicos es mayor en mujeres obesas (Kim, 2016; Ovesen, 2011; Schummers, 2015). El grupo del Centro Médico Metro-Health en Cleveland ha estudiado ampliamente la obesidad antes del embarazo, el aumento de peso durante la gestación y la diabetes así como su relación con los resultados adversos del embarazo y con un mayor peso del recién nacido y la masa grasa (Catalano, 2009, 2015; Lassance, 2015; Ma, 2016; Yang, 2016). Aunque cada una de estas variables está asociada con recién nacidos más grandes y corpulentos, el BMI antes del embarazo y su efecto sobre la inflamación y la expresión génica placentaria tienen la mayor influencia en el predominio de neonatos macrosómicos.

Las tasas de defectos de nacimiento también son más altas con la obesidad comórbida (Stothard, 2009). Para los defectos del tubo neural, se encuentran riesgos elevados de 1.2, 1.7 y 3.1 veces en mujeres con sobrepeso, obesas y gravemente obesas, respectivamente (Rasmussen, 2008). El Estudio Nacional de Prevención de Defectos de Nacimiento (*National Birth Defect Prevention Study*) informó una correlación entre el BMI y los defectos cardíacos congénitos (Gilboa, 2010). Sin embargo, esto puede relacionarse con la diabetes como cofactor (Biggio, 2010). Es importante destacar que la obesidad es perjudicial para la precisión del examen ecográfico obstétrico y para la identificación anteparto de defectos de nacimiento (Adekola, 2015; Dashe, 2009; Weichart, 2011).

■ Morbilidad de los hijos a largo plazo

Las mujeres obesas engendran hijos obesos, que a su vez se convierten en adultos obesos. Catalano y colegas (2009) estudiaron la descendencia a una edad media de 9 años y encontraron una asociación directa con la obesidad materna antes del embarazo y la obesidad infantil. También informaron asociaciones con la obesidad central, la presión arterial sistólica elevada, el aumento de la resistencia a la insulina y anomalías de los lípidos, todos ellos elementos del síndrome metabólico. Reynolds y colegas (2013) informaron tasas más altas de enfermedad cardiovascular y mortalidad por todas las causas en 37 709 hijos adultos de madres con sobrepeso y obesas. Gaillard y colegas (2016) informaron efectos cardiometabólicos de salud similares en la descendencia. Otros datos confirman que el aumento excesivo de peso materno en el embarazo puede predecir la obesidad en los hijos adultos (Lawrence, 2014; Reynolds, 2010). Por último, las tasas de intolerancia a la glucosa y el síndrome metabólico son más altas entre los hijos de mujeres obesas (Gaillard, 2016; Tan, 2015).

Los mecanismos biológicos potenciales de estas asociaciones no están claros. Pero tales estudios aumentan la posibilidad de *programación fetal*, es decir, el ambiente fetal puede llevar a resultados adversos para la salud adulta. El esclarecimiento de estas cuestiones está limitado por datos insuficientes sobre los posibles factores predisponentes maternos y genéticos y sobre el entorno del bebé y el niño en relación con la dieta y la actividad. La ciencia de la *epigenética* ha brindado cierto apoyo en cuanto a la posibilidad de que las perturbaciones del entorno materno-fetal puedan alterar negativamente los eventos posteriores al parto (Kitsiou-Tzeli, 2017). También son posibles las contribuciones del entorno materno infantil posterior al nacimiento (Gluck, 2009). Estos y otros factores

relacionados con la programación fetal se analizan en el capítulo 44 (página 849).

TRATAMIENTO ANTEPARTO

■ Aumento de peso materno

El Instituto de Medicina (2009) ha actualizado sus factores determinantes previos sobre el aumento de peso materno (cuadro 9-4, p. 166). Para las mujeres con sobrepeso, se sugiere un aumento de peso de 15 a 25 libras. Para las mujeres obesas, el Instituto aboga por un aumento de 11 a 20 libras. Intuitivamente, el peso materno debe aumentar lo suficiente para asegurar la acumulación de tejido fetal y placentario y para el líquido amniótico y la expansión del volumen de sangre materna. Por tanto, no se estimula la pérdida de peso materna durante el embarazo. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2015) respalda estas pautas del Instituto de Medicina.

Sin embargo, estas recomendaciones se emitieron sin evidencia científica firme para respaldarlas, y su valor sigue sin demostrarse (Rasmussen, 2010). Por ejemplo, estudios recientes difieren con respecto al efecto del aumento insuficiente de peso en mujeres obesas. Bodnar y colegas (2016) informaron que no hay un mayor riesgo de recién nacidos de bajo peso al nacer o pequeños para la edad gestacional entre 47 494 mujeres obesas que tuvieron un aumento de peso inadecuado durante el embarazo. Bogaerts y colaboradores (2015) descubrieron que incluso la pérdida de peso entre las mujeres obesas no produjo un crecimiento fetal deficiente. Sin embargo, en contraste, Hannaford y colaboradores (2017) informaron que las mujeres obesas que aumentaron menos de lo estipulado por las recomendaciones del Instituto tenían casi tres veces más probabilidades de concebir un recién nacido para la edad gestacional. Otro estudio también descubrió un riesgo casi dos veces mayor entre las mujeres obesas que perdieron peso durante el embarazo (Cox Bauer, 2016).

Además del incremento inadecuado, el aumento de peso gestacional excesivo puede conducir a mayores riesgos para la madre obesa. Berggren y colaboradores (2016) observaron que las mujeres con sobrepeso y obesas acumulaban grasa materna en lugar de masa magra con un aumento de peso gestacional excesivo. A partir de otro análisis, las tasas generales más altas de trastornos hipertensivos, parto por cesárea y crecimiento fetal excesivo, así como las tasas más bajas de partos prematuros espontáneos y atrofia del crecimiento fetal, se encontraron entre las mujeres que ganaron más de lo recomendado (Johnson, 2013). Sin embargo, cuando se analizaron según la categoría del BMI, se identificaron tasas significativamente más altas de preeclampsia, parto por cesárea y sobrecrecimiento fetal entre las 1 937 mujeres con sobrepeso, pero no para las 1 445 mujeres obesas que ganaron un peso excesivo.

Durante el embarazo, las mujeres obesas y con sobrepeso aumentan más de peso que lo recomendado en comparación con las embarazadas que tienen un peso normal (Endres, 2015). Además, las mujeres con sobrepeso y obesas conservan un peso excesivo después hasta un año después del parto, y un tercio conserva al menos 20 libras más que su peso antes del embarazo.

■ Intervención dietética

Varias intervenciones dietéticas pueden ayudar a limitar y a lograr los objetivos de aumento de peso enumerados en la sección anterior. Las opciones incluyen intervenciones de estilo de vida y actividad física. En un estudio aleatorio de práctica de ejercicio en 300 mujeres con sobrepeso, se redujeron los riesgos de diabetes gesta-

cional (Wang, 2017). En otro estudio, 75 mujeres con sobrepeso fueron asignadas al azar para una atención sistemática o a un programa de ciclismo estacionario de intensidad moderada de 16 semanas que comenzó después del embarazo medio. Los resultados maternos y neonatales no difirieron entre los grupos (Seneviratne, 2016). Además, un análisis de la base de datos Cochrane de 11 444 mujeres sugiere que las intervenciones en el estilo de vida confieren sólo una reducción moderada en el aumento de peso materno, y sus beneficios para el sobrecrecimiento fetal, la tasa de parto por cesárea y el resultado neonatal adverso no son significativos (Muktabhant, 2015). Con respecto a los resultados neonatales, el escaso éxito de las intervenciones en el estilo de vida durante el embarazo se ha atribuido a su introducción tardía, es decir, después de que ya se ha programado la expresión génica temprana dentro de la placenta (Catalano, 2015).

■ Cuidado prenatal

La vigilancia prenatal cercana detecta la mayoría de los signos tempranos de diabetes o hipertensión. Las pruebas estándar de detección de anomalías fetales son suficientes, pero deben recordarse las limitaciones ecográficas para la detección de anomalías fetales en este grupo. La vigilancia precisa del crecimiento fetal en mujeres obesas requiere generalmente una evaluación ecográfica seriada. La vigilancia externa del ritmo cardíaco fetal preparto también es más difícil.

TRATAMIENTO INTRAPARTO

Las mujeres obesas tienen un mayor riesgo de complicaciones múltiples durante el trabajo de parto o el parto. Estos incluyen embarazo postérmino o anomalías del trabajo de parto (Carpenter, 2016). En un estudio de 143 519 mujeres, las probabilidades de trabajo de parto espontáneo a término en mujeres obesas fueron aproximadamente la mitad en comparación con las probabilidades de las mujeres de peso normal (Denison, 2008). En un análisis de más de 5 000 parturientas, las mujeres con un BMI >30 kg/m² tuvieron un trabajo de parto de primera etapa más largo y una progresión temprana más lenta en este (Norman, 2012).

■ Inducción del parto

En comparación con las mujeres de peso normal, las obesas tienen el doble de probabilidades de someterse a una inducción del parto (Denison, 2008). Desafortunadamente, las mujeres obesas también tienen el doble de probabilidades de experimentar una inducción fallida, y este riesgo aumenta con mayores grados de obesidad (Wolfe, 2011). En un análisis retrospectivo de 470 mujeres nulíparas con un BMI >30 kg/m² y un cuello uterino desfavorable, se comparó a las que se sometieron a la inducción del parto a las 39 semanas de gestación con aquellas que tuvieron tratamiento expectante después de las 39 semanas (Wolfe, 2014). Dos tercios de los embarazos tuvieron tratamiento expectante, ya sea con trabajo parto o con ruptura espontánea de membranas. En comparación con esta cohorte, las que se sometieron a una inducción del parto planificada tuvieron una tasa de parto por cesárea elevada: 26 frente a 40%. Además, sus recién nacidos fueron ingresados con mayor frecuencia en la unidad de cuidados intensivos neonatales: 6 frente a 18%. Por el contrario, Lee y colegas (2016) revisaron las estadísticas de 74 725 partos en mujeres obesas e informaron que la inducción electiva a las 37 a 39 semanas en nulíparas y especialmente en múltiparas se asoció realmente con una tasa de partos por cesárea más baja. Estos resultados contradictorios resaltan las dificultades que enfrentan los proveedores de servicios

de obstetricia al contemplar los intereses aparentemente opuestos del feto y la madre obesa. Para abordar esta cuestión, la Red de Unidades de Medicina Materno-fetal está llevando a cabo un ensayo aleatorio de inducción del parto planificado a las 39 semanas de gestación en mujeres nulíparas.

■ Riesgos de la anestesia

La aplicación de la anestesia supone un reto para las mujeres obesas, sobre todo en lo que respecta a la colocación difícil de la analgesia epidural y espinal y las complicaciones de las intubaciones fallidas o difíciles. El anestesiólogo recomienda la evaluación de las embarazadas superobesas durante la atención prenatal o al llegar a la unidad de parto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017). Si bien las razones de la consulta de anestesia anteparto y el acceso temprano a la analgesia epidural parecen lógicas, pocos datos publicados realmente demuestran los beneficios de estas prácticas (Eley, 2016).

La analgesia regional para mujeres con obesidad mórbida se asocia con tiempos de procedimientos neuraxiales más largos y más intentos fallidos de colocación (Tonidandel, 2014). Sin embargo, es importante destacar que la analgesia espinal en mujeres obesas para el parto por cesárea no parece tener beneficios en la combinación espinal-epidural. Por ejemplo, Ross y colegas (2014) compararon la analgesia espinal de inyección única con la analgesia espinal epidural combinada y descubrieron que ambos métodos podrían colocarse con la misma rapidez y función de manera similar en pacientes con obesidad mórbida.

Las mujeres obesas que se someten a analgesia regional, la cual se complica por hipotensión relativa, tienen con mayor frecuencia neonatos con acidosis de la sangre del cordón umbilical, probablemente debido a un retraso en el parto. Edwards y colegas (2013) estudiaron a 5 742 mujeres obesas y descubrieron que el pH disminuyó significativamente y el déficit de base aumentó con el aumento del BMI. La tasa de pH <7.1 se duplicó de 3.5% para un BMI <25 kg/m² a 7.1% para un BMI ≥ 40 kg/m². Los riesgos y complicaciones de la anestesia se analizan con más detalle en el capítulo 25.

■ Parto por cesárea

Estas tasas son significativamente mayores en las mujeres obesas. En un estudio, la tasa primaria fue de 33.8% para las obesas y de 47.4% para las mujeres con obesidad mórbida. Estos valores se comparan sorprendentemente con la tasa de sólo 20.7% para las embarazadas con peso normal (Weiss, 2004). En un análisis de 226 958 mujeres, las tasas de partos por cesárea aumentaron significativamente en el caso de la obesidad por sobrepeso (34%), clase I (38%), clase II (43%) y clase III (50%) (Schummers, 2015). En el mismo estudio, las tasas de diabetes gestacional, en sí mismas un factor de riesgo para el parto por cesárea, aumentaron de 6% para las mujeres con un BMI <25 kg/m² a 21% para aquellas con un BMI ≥ 40 kg/m². Lo que resulta más preocupante es que las mujeres obesas también tienen mayores tasas de cesáreas de emergencia, y la obesidad prolonga los tiempos de decisión a incisión y de parto (O'Dwyer, 2013; Pulman, 2015). Girsén y colegas (2014) encontraron un aumento significativo en los tiempos de incisión a parto tanto para casos emergentes como no emergentes.

Como se discutió en el capítulo 31 (p. 596), la incidencia de pruebas fallidas de trabajo de parto después de una cesárea es mayor en mujeres obesas (Grasch, 2017; Hibbard, 2006). Las mujeres que aumentan de peso entre embarazos también tienen tasas significativamente más bajas de parto vaginal después de una cesárea.

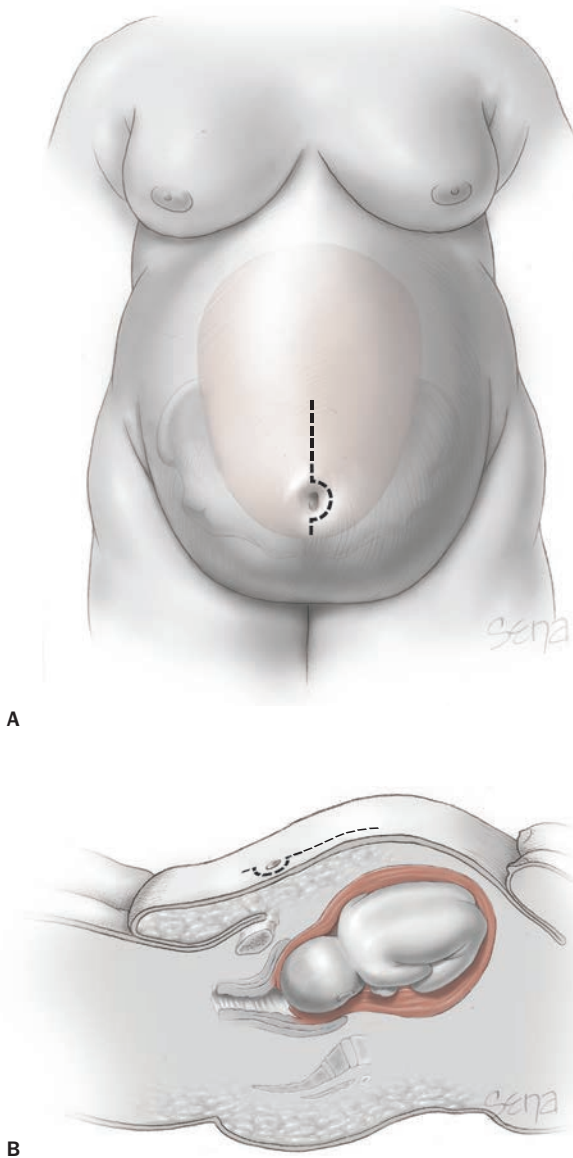


FIGURA 48-8 Incisión abdominal para la mujer obesa. **A.** Vista frontal. La línea de puntos indica una incisión adecuada en la piel para la entrada abdominal en relación con el panículo. Como se muestra, con el útero en el fondo, la selección de este sitio periumbilical permite el acceso al segmento uterino inferior. **B.** Vista sagital.

■ Preocupaciones quirúrgicas

Para el parto por cesárea, se debe tener en cuenta la colocación óptima y el tipo de incisión abdominal para permitir el acceso al feto y lograr el mejor cierre de la herida. Preferimos una incisión vertical en mujeres obesas para proporcionar el acceso más directo (figura 48-8). Otros prefieren una incisión abdominal transversal baja, con o sin taponamiento rostral del abdomen colgante. Las diferencias individuales en el hábito materno del cuerpo impiden que se designe cualquier enfoque como superior (McLean, 2012; Turan, 2016). Algunos estudios de observación han comparado los resultados de las heridas asociados con las incisiones verticales y transversales de la piel, pero los resultados son contradictorios en cuanto a la superioridad de cualquiera de ellas (Brocato, 2013; Marrs, 2014; McClean, 2012; Sutton, 2016; Thornburg, 2012).

La frecuencia de las infecciones de la herida abdominal está directamente relacionada con el BMI. Conner y colegas (2014) descubrieron que el riesgo de infección por una herida es tres veces mayor para las mujeres con obesidad supermórbida en comparación con las mujeres no obesas: 23 frente a 7%. Entre las mujeres con un BMI >45 kg/m², las tasas de complicaciones de la herida varían entre 14 y 19% (Smid, 2015; Stamilio, 2014). La diabetes comórbida aparentemente aumenta este riesgo (Leth, 2011). Otros estudios describen tasas de complicaciones por herida que varían de 2 a >40% en mujeres obesas (Conner, 2014; Marrs, 2014; Smid, 2015; Thornburg, 2012).

Varias intervenciones pueden ser preventivas. El cierre del tejido subcutáneo cuando tiene al menos 2 cm de profundidad reduce las tasas de complicación de la herida (Tipton, 2011). Los estudios también han examinado el uso de dosis más altas de antibióticos profilácticos perioperatorios. Los estudios farmacocinéticos indican que las concentraciones tisulares de antibióticos profilácticos son menores al aumentar el BMI (Pevzner, 2011; Young, 2015). Un estudio prospectivo mostró que una dosis de 3 g de cefazolina daba como resultado concentraciones más altas en el tejido en comparación con una dosis de 2 g (Swank, 2015). Dicho esto, un análisis retrospectivo de 335 mujeres con un peso medio de 310 libras encontró que la dosis más alta de cefazolina no dio como resultado pocas infecciones en el sitio quirúrgico (Ahmadzia, 2015). En un estudio reciente, las mujeres obesas a las que se les administró cefalosporina perioperatoria como profilaxis tuvieron una tasa de infección quirúrgica de 13.4% en comparación con una tasa de 6.4% para aquellas que recibieron un ciclo de 2 días de cefalexina y metronidazol además de profilaxis perioperatoria (Valent, 2017).

La terapia de heridas con presión negativa (NPWT, *negative-pressure wound therapy*) también se ha utilizado de manera profiláctica (Mark, 2014). Para abordar esto, Hussamy y colegas (2018) diseñaron una prueba aleatoria de NPWT frente a vendaje sistemático en más de 400 mujeres obesas que se sometieron a cesárea. Dicha terapia no redujo significativamente la tasa de complicaciones posoperatorias de la herida en comparación con la atención de rutina, 19 frente a 17%, respectivamente.

Para reducir las complicaciones tromboembólicas, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda la preparación de medias de compresión graduadas, hidratación y movilización temprana después del parto por cesárea en mujeres obesas (2015). Algunos recomiendan también la profilaxis con “minidosis” de heparina, pero no usamos esto de manera sistemática (capítulo 52, p. 1019).

CIRUGÍA BARIÁTRICA

Varios procedimientos quirúrgicos están diseñados para tratar la obesidad mórbida ya sea disminuyendo el volumen gástrico —*restrictivo*— o evitando la absorción gastrointestinal —*malabsortivo restrictivo*—. En pacientes no embarazadas, estos procedimientos mejoran o resuelven la diabetes, la hiperlipidemia, la hipertensión y la apnea obstructiva del sueño y reducen los riesgos de infarto de miocardio y muerte (Beamish, 2016).

■ Procedimientos restrictivos

Entre las opciones, mediante los dos procedimientos aprobados para la colocación de bandas gástricas con silicona ajustable (LASGB, *laparoscopic adjustable silicone gastric banding*), —LAPBAND y REALICE—, se coloca una banda 2 cm debajo de la unión gastroesofágica para crear una pequeña bolsa estomacal sobre el anillo. El diámetro del anillo está controlado por un depósito de solución salina en la banda.

CUADRO 48-3. Resultados del embarazo después de la cirugía bariátrica

Resultado ^a	Banda gástrica ^b (n = 651)	Bypass gástrico en-Y de Roux ^c (n = 361)
Hipertensión	11%	4%
Diabetes gestacional	7%	4%
Parto por cesárea	35%	33%
Peso medio al nacer	3 206 g	3 084 g
Bajo peso al nacer	7%	11%
Nacimiento de un niño muerto	3/1 000	3/1 000

^a Datos no reportados de manera idéntica, las frecuencias son aproximaciones.

^b Datos de Adams, 2015; Bar-Zohar, 2006; Carelli, 2011; Dixon, 2005; Ducarme, 2013; Facchiano, 2012; Lapolla, 2010; Pilone, 2014; Sheiner, 2009; Skull, 2004.

^c Datos de Adams, 2015; Ducarme, 2013; Facchiano, 2012; González, 2015; Sheiner, 2009.

Estos procedimientos pueden tener efectos positivos en los resultados del embarazo. Por ejemplo, Dixon y colegas (2005) compararon los resultados del embarazo en pacientes sometidas a cirugía bariátrica con sus resultados preoperatorios y los de una cohorte coincidente de mujeres obesas. Después del proceso de las bandas, las incidencias de hipertensión gestacional (10 frente a 45%) y diabetes gestacional (6 frente a 15%) fueron significativamente menores en las pacientes tratadas con cirugía bariátrica en comparación con sus embarazos preoperatorios. Los resultados de estos y otros estudios se muestran en el **cuadro 48-3**.

El desinflamiento de la banda durante el embarazo afecta el aumento de peso materno y fetal. Pilone y colegas (2014) estudiaron 22 embarazos después de la colocación de la banda e informaron que todas las mujeres sufrieron un desinflamiento completo de la banda en el primer trimestre y obtuvieron un promedio de 14.7 kg durante el embarazo. En otro estudio, 42 mujeres sufrieron desinflamiento de la banda, mientras que 54 mujeres la mantuvieron inflada. Una banda desinflada se asoció con un aumento de peso medio más alto –15.4 kg frente a 7.6 kg, peso al nacer aumentado— 3 712 frente a 3 380 g, y un riesgo dos veces mayor de macrosomía en comparación con la inflada (Cornthwaite, 2015). En raras ocasiones, la banda puede deslizarse a partir de las náuseas y los vómitos, especialmente con el avance de la gestación o el posparto (Pilone, 2014; Schmitt, 2016; Suffee, 2012). Una hemorragia cerebral fetal mortal se desarrolló a partir de una deficiencia materna de vitamina K derivada de vómitos prolongados debido al deslizamiento de la banda, lo que creó una obstrucción de la salida gástrica (Van Mieghem, 2008).

■ Procedimientos de malabsorción restrictiva

El *bypass gástrico en Y de Roux* realizado por laparoscopia es el procedimiento utilizado con mayor frecuencia para la restricción gástrica y la malabsorción selectiva. Sus pasos quirúrgicos se describen en la **figura 48-9**.

Al igual que con otros procedimientos bariátricos, los resultados del embarazo cambian notablemente después del *bypass en Y de Roux* (Adams, 2015). Como se muestra en el **cuadro 48-3**, las tasas de hipertensión, diabetes gestacional y macrosomía fetal se reducen. Las complicaciones graves son poco comunes; sin embargo, el dolor abdominal superior es frecuente en el embarazo y

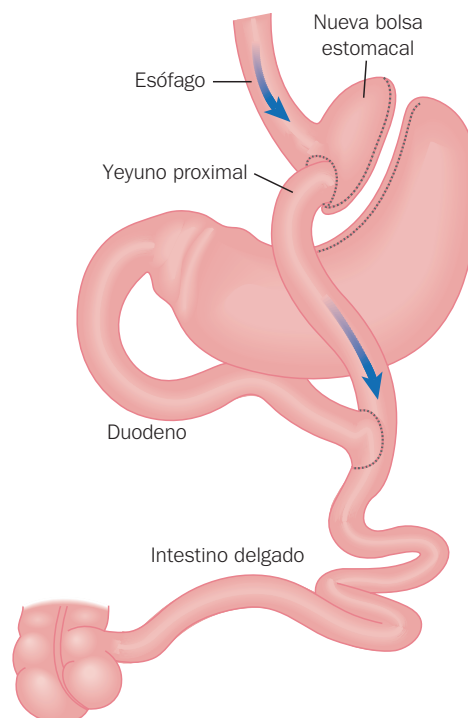


FIGURA 48-9 Bypass en Y de Roux. Con esto, el estómago proximal se secciona completamente de forma transversal para dejar una bolsa de 30 mL. El extremo proximal del yeyuno distal se conecta a la pequeña bolsa. Esto provoca un *bypass* de una gran parte del estómago y el duodeno. En un sitio que está a 60 cm de esta gastroyeyunostomía, también se completa una enteroenterostomía en Y de Roux para permitir el drenaje de las secreciones del estómago no utilizado y el duodeno.

a menudo se asocia con una hernia interna, que es una protrusión del intestino a través de un defecto mesentérico. Petersen y colegas (2017) describieron los resultados en una cohorte de nacimiento que incluyó 139 embarazos. El dolor abdominal superior complicó 46%, y un tercio de ellos tenía hernia interna. La tasa de nacimientos prematuros fue 14 de 64 entre aquellas con dolor abdominal superior frente a 1 de 75 en las que no tenían dolor. La intususcepción y la obstrucción del intestino delgado pueden desarrollarse a partir de una hernia interna, y se han informado muertes maternas por hernia y obstrucción (Moore, 2004; Renault, 2012). La obstrucción intestinal es muy difícil de diagnosticar (Vannevel, 2016; Wax, 2013).

■ Embarazo

Debido a sus éxitos de salud asociados, la cirugía bariátrica es popular, y muchas mujeres quedan embarazadas con posterioridad (Narayanan, 2016). Según los estudios mediante observación, las tasas de fertilidad mejoran y las de complicaciones obstétricas disminuyen en las mujeres después de la cirugía bariátrica en comparación con los controles de obesidad mórbida (Kominiarek, 2017; Yi, 2015). En uno de estos estudios, a pesar del tratamiento quirúrgico, casi la mitad de 670 mujeres todavía eran obesas en el momento de su primer embarazo después de un *bypass* (Johansson, 2015). Sin embargo, la frecuencia de recién nacidos grandes para la edad gestacional se redujo de 22 a 8.6% y la de los recién nacidos pequeños para la edad gestacional *aumentó* de 7.6 a 15.6%. En una revisión sistemática, Yi y colegas (2015) confirmaron estas tendencias de peso fetal después de la cirugía bariátrica. Además, se redujeron los riesgos de diabetes y preeclampsia.

Actualmente, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2015) recomienda que las mujeres que se han sometido a una cirugía bariátrica sean evaluadas en cuanto a las vitaminas y a la suficiencia nutricional. Cuando se indica, se administran vitaminas B₁₂ y D, ácido fólico y suplementos de calcio. La deficiencia de vitamina A también es posible (Chagas, 2013). Las mujeres con una banda gástrica deben ser vigiladas por su equipo bariátrico durante el embarazo porque pueden requerirse ajustes a la banda. Finalmente, la vigilancia especial es apropiada para los signos de hernia interna con obstrucción intestinal (Stuart, 2017; Wax, 2013)

REFERENCIAS

- Adams TD, Hammoud AO, Davidson LE, *et al.* Maternal and neonatal outcomes for pregnancies before and after gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond)* 2015;39:686.
- Adekola H, Soto E, Dai J, *et al.* Optimal visualization of the fetal four-chamber and outflow tract views with transabdominal ultrasound in the morbidly obese: are we there yet? *J Clin Ultrasound* 2015;43:548.
- Ahmadzia HK, Patel EM, Joshi D, *et al.* Obstetric surgical site infections: 2 grams compared with 3 grams of cefazolin in morbidly obese women. *Obstet Gynecol* 2015;126:708.
- Al-Badri MR, Zantout MS, Azar ST, *et al.* The role of adipokines in gestational diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;6:103.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640.
- Amador N, Juárez JM, Guizar JM, *et al.* Quality of life in obese pregnant women: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:203.e1.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Obesity in pregnancy. *Practice Bulletin* núm. 156, 2015 December.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric analgesia and anesthesia. *Practice Bulletin* núm. 177, 2017 April.
- American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;104:116.
- Bar-Zohar D, Azem F, Klausner J, *et al.* Pregnancy after laparoscopic adjustable gastric banding: perinatal outcome is favorable also for women with relatively high gestational weight gain. *Surg Endosc* 2006;20:1580.
- Beamish AJ, Olbers T, Kelly AS, *et al.* Cardiovascular effects of bariatric surgery. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:730.
- Berggren EK, Groh-Wargo S, Presley L, *et al.* Maternal fat, but not lean, mass is increased among overweight/obese women with excess gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:745.e1.
- Biggio JR Jr, Chapman V, Neely C, *et al.* Fetal anomalies in obese women: the contribution of diabetes. *Obstet Gynecol* 2010;115:290.
- Bilger M, Kruger EJ, Finkelstein EA. Measuring socioeconomic inequality in obesity: looking beyond the obesity threshold. *Health Econ* 2017;26(8):1052.
- Bodnar LM, Pugh SJ, Lash TL, *et al.* Low gestational weight gain and risk of adverse perinatal outcomes in obese and severely obese women. *Epidemiology* 2016;27:894.
- Bogaerts A, Ameye L, Martens E, *et al.* Weight loss in obese pregnant women and risk for adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2015;125:566.
- Brocato BE, Thorpe EM Jr, Gomez LM, *et al.* The effect of cesarean delivery skin incision approach in morbidly obese women on the rate of classical hysterotomy. *J Pregnancy* 2013;2013:890296.
- Carelli AM1, Ren CJ, Youn HA, *et al.* Impact of laparoscopic adjustable gastric banding on pregnancy, maternal weight, and neonatal health. *Obes Surg* 2011;21:1552.
- Carpenter JR. Intrapartum management of the obese gravida. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59:172.
- Catalano P, deMouzon SH. Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions have not achieved the desired outcomes. *Int J Obes (Lond)* 2015;39:642.
- Catalano PM, Farrell K, Thomas A, *et al.* Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1303.
- Chagas CB, Saunders C, Pereira S, *et al.* Vitamin A deficiency in pregnancy: perspectives after bariatric surgery. *Obes Surg* 2013;23:249.
- Cheung YM, Joham A, Marks S, *et al.* The obesity paradox: an endocrine perspective. *Intern Med J* 2017;47(7):727.
- Cnattingius S, Villamor E. Weight change between successive pregnancies and risks of stillbirth and infant mortality: a nationwide cohort study. *Lancet* 2016;387:558.
- Conner SN, Verticchio JC, Tuuli MG, *et al.* Maternal obesity and risk of postcesarean wound complications. *Am J Perinatol* 2014;31:299.
- Cornier MA, Després JP, Davis N, *et al.* Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;124:1996.
- Cornthwaite K, Jefferys A, Lenguerrand E, *et al.* One size does not fit all. Management of the laparoscopic adjustable gastric band in pregnancy: a national prospective cohort study. *Lancet* 2015;385Suppl1:S32.
- Cox Bauer CM, Bernhard KA, Greer DM, *et al.* Maternal and neonatal outcomes in obese women who lose weight during pregnancy. *J Perinatol* 2016;36:278.
- Crane JM, Murphy P, Burrage L, *et al.* Maternal and perinatal outcomes of extreme obesity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35:606.
- Cunningham FG. Peripartum cardiomyopathy: we've come a long way, but... *Obstet Gynecol* 2012;120(5):992.
- Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GV, *et al.* Idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events? *Obstet Gynecol* 1986;67:157.
- Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM, *et al.* Effect of maternal obesity on the ultrasound detection of anomalous fetuses. *Obstet Gynecol* 2009;113:1001.
- De Gonzalez AB, Hartge P, Cherhan JR, *et al.* Body mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363:23.
- De Souza LR, Berger H, Retnakaran R, *et al.* Hepatic fat and abdominal adiposity in early pregnancy together predict impaired glucose homeostasis in mid-pregnancy. *Nutr Diabetes* 2016a;6:e229.
- De Souza LR, Berger H, Retnakaran R, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in early pregnancy predicts dysglycemia in mid-pregnancy: prospective study. *Am J Gastroenterol* 2016b;111:665.
- Denison FC, Price J, Graham C, *et al.* Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term. *BJOG* 2008;115:720.
- Dixon JB. Obesity in 2015 advances in managing obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:65.
- Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE, *et al.* Birth outcomes in obese women after laparoscopic adjustable gastric banding. *Obstet Gynecol* 2005;106:965.
- Ducarme G, Parisio L, Santulli P, *et al.* Neonatal outcomes in pregnancies after bariatric surgery: a retrospective multi-centric cohort study in three French referral centers. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:275.
- Edwards RK, Cantu J, Cliver S, *et al.* The association of maternal obesity with fetal pH and base deficit at cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2013;122(2 Pt 1):262.
- Eley VA, Van Zundert AA, Lipman J, *et al.* Anaesthetic management of obese parturients: what is the evidence supporting practice guidelines? *Anaesth Intensive Care* 2016;44:552.
- Endres LK, Straub H, McKinney C, *et al.* Postpartum weight retention risk factors and relationship to obesity at one year. *Obstet Gynecol* 2015;125:144.
- Facchiano E, Iannelli A, Santulli P, *et al.* Pregnancy after laparoscopic bariatric surgery: comparative study of adjustable gastric banding and Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2012;8:429.
- Flenady V, Koopmans L, Middleton P, *et al.* Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011;377:1331.
- Fontaine KR, Redden DT, Wang C, *et al.* Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003;289:187.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH, *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356.
- Fu J, Hofker M, Wijmenga C, *et al.* Apple or pear: size and shape matter. *Cell Metab* 2015;7:507.
- Gaillard R, Welten M, Oddy WH, *et al.* Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with cardio-metabolic risk factors in adolescent offspring: a prospective cohort study. *BJOG* 2016;123:207.
- Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016;22:842.
- GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377:13.
- Gilboa SM, Correa A, Botto LD, *et al.* Association between prepregnancy body mass index and congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:51.e1.

- Gilmore LA, Klempel-Donchenko M, Redman LM, *et al.* Pregnancy as a window to future health: excessive gestational weight gain and obesity. *Semin Perinatol* 2015;39:296.
- Girsén AI, Osmundson SS, Naqvi M, *et al.* Body mass index and operative times at cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2014;124:684.
- Gluck ME, Venti CA, Lindsay RS, *et al.* Maternal influence, not diabetic intrauterine environment, predicts children's energy intake. *Obesity* 2009; 17: 772.
- Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, *et al.* Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:53.
- González I, Rubio MA, Córdido F, *et al.* Maternal and perinatal outcomes after bariatric surgery: a Spanish multicenter study. *Obes Surg* 2015;25:436.
- Grasch JL, Thompson JL, Newton JM, *et al.* Trial of labor compared with cesarean delivery in superobese women. *Obstet Gynecol* 2017;130:994.
- Hagström H, Höijer J, Ludvigsson JF, *et al.* Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2016;36:268.
- Hainer V, Aldhoon-Hainerová I. Obesity paradox does exist. *Diabetes Care* 2013;36Suppl2:S276.
- Hannaford KE, Tuuli MG, Odibo L, *et al.* Gestational weight gain: association with adverse pregnancy outcomes. *Am J Perinatol* 2017;34:147.
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, *et al.* Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358 (19):1991.
- Hibbard JU, Gilbert S, Landon MB, *et al.* Trial of labor or repeat cesarean delivery in women with morbid obesity and previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006;108(1):125.
- Hoffman BL, Horsager R, Roberts SW *et al.* Obesity. In Williams Obstetrics, 23a. edition Study Guide, New York, McGraw-Hill; 2011.
- Hussamy DJ, Wortman AC, McIntire DD, *et al.* A randomized trial of closed incision negative pressure therapy in morbidly obese women undergoing cesarean delivery. Presented at the 38th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 29-February 3, 2018.
- Institute of Medicine, National Research Council, Rasmussen KM, *et al.* (eds.). Weight Gain during Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington, National Academy of Sciences; 2009.
- Johansson K, Cnattingius S, Näslund I, *et al.* Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2015;372:814.
- Johansson S, Villamor E, Altman M, *et al.* Maternal overweight and obesity in early pregnancy and risk of infant mortality: a population based cohort study in Sweden. *BMJ* 2014;349:g6572.
- Johnson J, Clifton RG, Roberts JM, *et al.* Pregnancy outcomes with weight gain above or below the 2009 Institute of Medicine guidelines. *Obstet Gynecol* 2013;121:969.
- Kim SS, Zhu Y, Grantz KL, *et al.* Obstetric and neonatal risks among obese women without chronic disease. *Obstet Gynecol* 2016;128:104.
- Kitsiou-Tzeli S, Tzetis M. Maternal epigenetics and fetal and neonatal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017;24:43.
- Kominiarek MA, Jungheim ES, Hoeger KM, *et al.* American Society for Metabolic and Bariatric Surgery position statement on the impact of obesity and obesity treatment on fertility and fertility therapy. Endorsed by the American College of Obstetricians and Gynecologists and the Obesity Society. *Surg Obes Relat Dis* 2017;13(5):750.
- Lapolla A, Marangon M, Dalfrà MG, *et al.* Pregnancy outcome in morbidly obese women before and after laparoscopic gastric banding. *Obes Surg* 2010;20:1251.
- Lassance L, Haghiac M, Leahy P, *et al.* Identification of early transcriptome signatures in placenta exposed to insulin and obesity. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:647.e1.
- Lawrence GM, Shulman S, Friedlander Y, *et al.* Associations of maternal pre-pregnancy and gestational body size with offspring longitudinal change in BMI. *Obesity* (Silver Spring) 2014;22:1165.
- Lee VR, Darney BG, Snowden JM, *et al.* Term elective induction of labour and perinatal outcomes in obese women: retrospective cohort study. *BJOG* 2016;123:271.
- Leth RA, Uldbjerg N, Norgaard M, *et al.* Obesity, diabetes, and the risk of infections diagnosed in hospital and post-discharge infections after cesarean section: a prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(5):501.
- Lindam A, Johansson S, Stephansson O, *et al.* High maternal body mass index in early pregnancy and risks of stillbirth and infant mortality—a population-based sibling study in Sweden. *Am J Epidemiol* 2016;184: 98.
- Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, *et al.* Association between prepregnancy body mass index and severe maternal morbidity. *JAMA* 2017;318:1777.
- Locke AE, Kahali B, Berndt SI, *et al.* Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 2015;518:197.
- Long MT, Fox CS. The Framingham Heart Study—67 years of discovery in metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:177.
- Ma RC, Schmidt MI, Tam WH, *et al.* Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy, and postpartum. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1037.
- Mariona FG. Does maternal obesity impact pregnancy-related deaths? Michigan experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(9):1060.
- Mark KS, Alger L, Terplan M, *et al.* Incisional negative pressure therapy to prevent wound complications following cesarean section in morbidly obese women: a pilot study. *Surg Innov* 2014;21:345.
- Marrs CC, Moussa HN, Sibai BM, *et al.* The relationship between primary cesarean delivery skin incision type and wound complications in women with morbid obesity. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:319.e1.
- Marshall NE, Guild C, Cheng YW, *et al.* The effect of maternal body mass index on perinatal outcomes in women with diabetes. *Am J Perinatol* 2014;31:249.
- Martin CA, Gowda U, Smith BJ *et al.* Systematic review of the effect of lifestyle interventions on the components of the metabolic syndrome in South Asian migrants. *J Immigr Minor Health* 2016 October 21 [Epub ahead of print].
- McLean M, Hines R, Polinkovsky M, *et al.* Type of skin incision and wound complications in the obese parturient. *Am J Perinatol* 2012;29:301.
- Meehan S, Beck CR, Mair-Jenkins J, *et al.* Maternal obesity and infant mortality: a metaanalysis. *Pediatrics* 2014;133:863.
- Meyer BJ, Stewart FM, Brown EA, *et al.* Maternal obesity is associated with the formation of small dense LDL and hypoadiponectinemia in the third trimester. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:643.
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, *et al.* Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:964.
- Molyneux E, Poston L, Ashurst-Williams S, *et al.* Obesity and mental disorders during pregnancy and postpartum: a systematic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol* 2014;123:857.
- Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T, *et al.* Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2012. *Prev Chronic Dis* 2017;14: 160287.
- Moore KA, Ouyang DW, Whang EE. Maternal and fetal deaths after gastric bypass surgery for morbid obesity. *N Engl J Med* 2004;351:721.
- Muktabhant B, Lawrie TA, Lumbiganon P, *et al.* Diet or exercise, or both, for preventing excessive weight gain in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD007145.
- Narayanan RP, Syed AA. Pregnancy following bariatric surgery—medical complications and management. *Obes Surg* 2016;26:2523.
- National Institutes of Health. The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publication 00-4084. Bethesda, National Institutes of Health; 2000.
- Norman SM, Tuuli MG, Obido AO, *et al.* The effects of obesity on the first stage of labor. *Obstet Gynecol* 2012;120:130.
- O'Dwyer V, O'Kelly S, Monaghan B, *et al.* Maternal obesity and induction of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:1414.
- Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, *et al.* Prevalence of obesity in the United States, 2011–2014. NCHS data brief No. 219, Hyattsville, National Center for Health Statistics; 2015.
- Ovesen P, Rasmussen S, Kesmodel U, *et al.* Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2011; 118(2 Pt 1): 305.
- Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, *et al.* Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:24.
- Petersen L, Lauenborg J, Svare J, *et al.* The impact of upper abdominal pain during pregnancy following a gastric bypass. *Obes Surg* 2017;27(3):688.
- Pevzner L, Swank M, Krepel C, *et al.* Effects of maternal obesity on tissue concentrations of prophylactic cefazolin during cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2011;117:877.
- Pilone V, Hasani A, Di Micco R, *et al.* Pregnancy after laparoscopic gastric banding: maternal and neonatal outcomes. *Int J Surg* 2014;12Suppl1: S136.
- Pulman KJ, Tohidi M, Pudwell J, *et al.* Emergency caesarean section in obese parturients: Is a 30-minute decision-to-incision interval feasible? *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37:988.
- Rasmussen KM, Abrams B, Bodnar LM, *et al.* Recommendations for weight gain during pregnancy in the context of the obesity epidemic. *Obstet Gynecol* 2010;116:1191.
- Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, *et al.* Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(6):611.

- Renault K, Gyrtrup HJ, Damgaard K, *et al.* Pregnant women with fatal complication after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:873.
- Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, *et al.* Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ* 2013;347:f4539.
- Reynolds RM, Osmond C, Phillips DI, *et al.* Maternal BMI, parity, and pregnancy weight gain: influences on offspring adiposity in young adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5365.
- Ross VH, Dean LS, Thomas JA, *et al.* A randomized controlled comparison between combined spinal-epidural and single-shot spinal techniques in morbidly obese parturients undergoing cesarean delivery: time for initiation of anesthesia. *Anesth Analg* 2014;118:168.
- Ruhstaller KE, Elovitz MA, Stringer M, *et al.* Obesity and the association with maternal mental health symptoms. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;10:1.
- Rusinek H, Convit A. Obesity: cerebral damage in obesity-associated metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:642.
- Sartori C, Lazzaroni P, Merli S. From placenta to polycystic ovarian syndrome: the role of adipokines. *Mediators Inflamm* 2016;2016:4981916.
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, *et al.* Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3 year outcomes. *N Engl J Med* 2014;370:2002.
- Schmitt F, Topart P, Salle A, *et al.* Early postpartum gastric band slippage after bariatric surgery in an adolescent obese girl. *J Surg Case Rep* 2016;2016(9).
- Schummers L, Hutcheon JA, Bodnar LM, *et al.* Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstet Gynecol* 2015;125:133.
- Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, *et al.* Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1175.
- Seneviratne SN, Jiang Y, Derraik J, *et al.* Effects of antenatal exercise in overweight and obese pregnant women on maternal and perinatal outcomes: a randomised controlled trial. *BJOG* 2016;123:588.
- Sheiner E, Balaban E, Dreier J, *et al.* Pregnancy outcome in patients following different types of bariatric surgeries. *Obes Surg* 2009;19:1286.
- Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, *et al.* New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature* 2015;518:187.
- Skull AJ, Slater GH, Duncombe JE, *et al.* Laparoscopic adjustable banding in pregnancy: safety, patient tolerance and effect on obesity-related pregnancy outcomes. *Obes Surg* 2004;14:230.
- Smid MC, Kearney MS, Stamilio DM. Extreme obesity and postcesarean wound complications in the Maternal-Fetal Medicine Unit cesarean registry. *Am J Perinatol* 2015;32:1336.
- Smid MC, Vladutiu CJ, Dotters-Katz SK, *et al.* Maternal super obesity and neonatal morbidity after term cesarean delivery. *Am J Perinatol* 2016;33:1198.
- Stamilio DM, Scifres CM. Extreme obesity and postcesarean maternal complications. *Obstet Gynecol* 2014;124(2 Pt 1):227.
- Stewart RD, Nelson DB, Matulevicius SA, *et al.* Cardiac magnetic resonance imaging to assess the impact of maternal habitus on cardiac remodeling during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:640.e1.
- Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, *et al.* Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2009;301:636.
- Stuart A, Kallen K: Risk of abdominal surgery in pregnancy among women who have undergone bariatric surgery. *Obstet Gynecol* 2017;129:887.
- Suffee MT, Poncet C, Barrat C. Gastric band slippage at 30 weeks' gestation: diagnosis and laparoscopic management. *Surg Obes Relat Dis* 2012;8(3):366.
- Sutton AL, Sanders LB, Subramaniam A, *et al.* Abdominal incision selection for cesarean delivery of women with class III obesity. *Am J Perinatol* 2016;33:547.
- Swank ML, Wing DA, Nicolau DP, *et al.* Increased 3-gram cefazolin dosing for cesarean delivery prophylaxis in obese women. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:415.e1.
- Tan HC, Roberts J, Catov J. Mother's pre-pregnancy BMI is an important determinant of adverse cardiometabolic risk in childhood. *Pediatr Diabetes* 2015;16:419.
- Targher G, Byrne CD, Lonardo A, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a metaanalysis. *J Hepatol* 2016;65:589.
- Thornburg LL, Linder MA, Durie DE, *et al.* Risk factors for wound complications in morbidly obese women undergoing primary cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:1544.
- Tipton AM, Cohen SA, Chelmsow D. Wound infection in the obese pregnant woman. *Semin Perinatol* 2011;35:345.
- Tonidandel A, Booth J, D'Angelo R, *et al.* Anesthetic and obstetric outcomes in morbidly obese parturients: a 20-year follow-up retrospective cohort study. *Int J Obstet Anesth* 2014;23:357.
- Turan OM, Rosenbloom J, Galey JL, *et al.* The relationship between rostral retraction of the pannus and outcomes at cesarean section. *Am J Perinatol* 2016;33:951.
- Valent AM, DeArmond C, Houston JM, *et al.* Effect of post-cesarean delivery cephalixin and metronidazole on surgical site infection among obese women. A randomized trial. *JAMA* 2017;318:1026.
- Van Mieghem T, Van Schoubroeck D, Depiere M, *et al.* Fetal cerebral hemorrhage caused by vitamin K deficiency after complicated bariatric surgery. *Obstet Gynecol* 2008;112:434.
- Vannevel V, Jans G, Bialecka M, *et al.* Internal herniation in pregnancy after gastric bypass. A systematic review. *Obstet Gynecol* 2016;127:1013.
- Wang C, Wei Y, Zhang X, *et al.* A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese women. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:340.
- Wax JF, Pinette MG, Cartin A. Roux-en-Y gastric bypass-associated bowel obstruction complicating pregnancy—an obstetrician's map to the clinical minefield. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:265.
- Weichert J and Hartge DR. Obstetrical sonography in obese women: a review. *J Clin Ultrasound* 2011;39:209.
- Weiss JL, Malon FD, Emig D, *et al.* Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population based screening study. FASTER Research Consortium. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1091.
- Wolfe H, Timofeev J, Tefera E, *et al.* Risk of cesarean in obese nulliparous women with unfavorable cervix: elective induction vs expectant management at term. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:53.e1.
- Wolfe KB, Rossi RA, Warshak CR. The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:128.e1.
- Yang X, Li M, Haghiac M, *et al.* Causal relationship between obesity-related traits and TLR-4-driven responses at the maternal-fetal interface. *Diabetologia* 2016;59:2459.
- Yao R, Ananth CV, Park BY, *et al.* Obesity and the risk of still birth: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:457.e1.
- Yi XY, Li QF, Zhang J, *et al.* A metaanalysis of maternal and fetal outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;130:3.
- Young OM, Shaik IH, Twedt R, *et al.* Pharmacokinetics of cefazolin prophylaxis in obese gravidae at time of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:541.e1.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, *et al.* Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73.

CAPÍTULO 49

Trastornos cardiovasculares

CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS EN EL EMBARAZO 948

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES CARDIACAS 949

CONSIDERACIONES SOBRE EL MANEJO DEL PERIPARTO 951

ENFERMEDAD CARDIACA CORREGIDA QUIRÚRGICAMENTE 954

ENFERMEDAD CARDIACA VALVULAR 955

ENFERMEDAD CARDIACA CONGÉNITA 958

HIPERTENSIÓN PULMONAR 960

CARDIOMIOPATÍAS 962

INSUFICIENCIA CARDIACA 964

ENDOCARDITIS INFECCIOSA 965

ARRITMIAS 965

ENFERMEDADES DE LA AORTA 967

ENFERMEDAD ISQUÉMICA CARDIACA 968

Algunas autoridades recomiendan que las mujeres que sufren de afecciones cardiacas se retraigan del matrimonio. Este, sin embargo, parece ser un criterio extremo, aunque, por supuesto, cuando la afección es grave y la compensación defectuosa, los peligros de la maternidad deben ser explicados cuidadosamente.

—J. Whitridge Williams (1903)

Como reconoció Williams hace más de un siglo, el embarazo en las mujeres con enfermedad cardiaca significativa puede ser extremadamente peligroso y puede conducir a la descompensación y a la muerte. En un análisis sobre la mortalidad materna en Estados Uni-

dos entre 2011 y 2013, las causas previamente responsables de la mayoría de las muertes maternas, hemorragia, trastornos hipertensivos y embolia, han continuado mostrando tasas decrecientes. En contraste, las muertes atribuibles a enfermedades cardiovasculares fueron responsables de aproximadamente 26% de todas las muertes relacionadas con el embarazo (Creanga, 2017). Las enfermedades cardiovasculares también constituyen un factor significativo de morbilidad materna y son una razón importante para admisiones obstétricas en unidades de cuidados intensivos (Small, 2012).

La creciente prevalencia de enfermedades cardiovasculares que complican el embarazo es probablemente multifactorial e incluye las tasas más altas de obesidad, hipertensión y diabetes (Klingberg, 2017). De hecho, según el Centro Nacional de Estadísticas de Salud, casi la mitad de los adultos mayores de 20 años tienen al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (Fryar, 2012). Otra razón relacionada es la maternidad tardía. Por último, como se explica más adelante (véase p. 958), un número creciente de mujeres con enfermedades cardiacas congénitas actualmente se encuentran embarazadas.

CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS EN EL EMBARAZO

Fisiología cardiovascular

Los profundos cambios anatómicos y funcionales inducidos por el embarazo en la fisiología cardiaca pueden tener un efecto profundo en enfermedades cardiacas subyacentes (véase capítulo 4, p. 60). Algunos de estos cambios se enumeran en el cuadro 49-1. Es importante destacar que el gasto cardiaco aumenta aproximadamente 40% durante el embarazo. Casi la mitad de este total tiene lugar a las 8 semanas de gestación y alcanza un punto máximo a mediados del embarazo (Capeless, 1989). Este aumento temprano se debe a un incremento del volumen sistólico, que es el resultado de una resistencia vascular reducida. Más adelante en el embarazo, el volumen de sistólico y el pulso en reposo son aún más altos debido al mayor volumen ventricular diastólico final que es consecuencia de la hipervolemia del embarazo. Estos cambios se traducen en un gasto cardiaco que aumenta a lo largo del embarazo, con un promedio de 40% más alto al término. Estas adaptaciones son

CUADRO 49-1 Cambios hemodinámicos en 10 mujeres embarazadas normales a término comparados con valores de repetición obtenidos 12 semanas después del parto

Parámetro	Cambio (%)
Gasto cardíaco	+43
Frecuencia cardíaca	+17
Índice de trabajo sistólico ventricular izquierdo	+17
Resistencia vascular	
Sistémica	-21
Pulmonar	-34
Presión pulmonar media	+4
Presión osmótica coloide	-14

Información de Clark, 1989.

aún más profundas en los embarazos múltiples (Kametas, 2003; Kuleva, 2011). Es importante destacar que la contractilidad ventricular izquierda intrínseca no cambia. Así, la función normal del ventrículo izquierdo se mantiene durante el embarazo. Concretamente, el embarazo no se caracteriza por una función hiperdinámica o un estado de gasto cardíaco alto.

Las mujeres con enfermedad cardíaca subyacente no siempre pueden acomodarse a estos cambios, y la disfunción ventricular conduce a la insuficiencia cardíaca cardiogénica. Algunas mujeres con disfunción cardíaca severa pueden experimentar evidencia de insuficiencia cardíaca antes del embarazo. En otras, la insuficiencia cardíaca puede desarrollarse después de las 28 semanas de gestación, cuando se produce hipervolemia inducida por el embarazo y el gasto cardíaco alcanza su punto máximo. En la mayoría, sin embargo, la insuficiencia cardíaca desarrolla en el periparto, cuando el trabajo de parto, el parto y diversas condiciones obstétricas comunes añaden cargas cardíacas indebidas. Algunas de estas incluyen preeclampsia, hemorragia, anemia, y sepsis.

■ Función ventricular en el embarazo

Los volúmenes ventriculares y la masa se acumulan para adaptarse a la hipervolemia inducida por el embarazo. Esto se refleja en mayores dimensiones sistólica final y diastólica final. Al mismo tiempo, sin embargo, el espesor septal y la fracción de eyección no se modifican. Esto se debe a que estas alteraciones van acompañadas de remodelación ventricular, *plasticidad*, que se caracteriza por expansión excéntrica de la masa del ventrículo izquierdo que promedia 30 a 35% cerca del término del embarazo. Todas estas adaptaciones vuelven a los valores del embarazo en unos pocos meses después del parto.

Ciertamente, para fines clínicos, la función ventricular durante el embarazo es normal, según lo estimado por el gráfico de *función ventricular de Braunwald* que se muestra en la figura 4-9 (véase p. 61). Para presiones de llenado dadas, hay un gasto cardíaco apropiado, por tanto, la función durante el embarazo es eudínamica. En mujeres no embarazadas con un corazón normal que tienen un estado de alto gasto cardíaco, el ventrículo izquierdo experimenta *remodelación longitudinal*, y los índices ecocardiográficos funcionales de su deformación proporcionan valores normales. En el embarazo, en cambio, parece haber *remodelación esférica*, y estos índices calculados que miden la deformación longitudinal están deprimidos. Por tanto, es probable que los índices normales de no embarazo sean inexactos cuando se utilizan para evaluar la fun-

ción en mujeres embarazadas porque no tienen en cuenta la remodelación esférica característica del embarazo normal (Savu, 2012; Stewart, 2016).

Al ajustarse a estos cambios geométricos, Melchiorre y sus colaboradores (2016) estudiaron hallazgos ecocardiográficos cardíacos normales en 559 nulíparas en cuatro puntos durante el embarazo y nuevamente en 1 año después del parto. A término, la disfunción diastólica significativa de la cámara y la relajación miocárdica deteriorada fueron evidentes en aproximadamente 18 y 28% de las mujeres estudiadas, respectivamente. Por otra parte, una proporción significativa de las mujeres estudiadas demostraron una caída en el índice de volumen sistólico y una tendencia hacia la remodelación excéntrica. Estos hallazgos sugieren una mala adaptación cardiovascular a las demandas incrementadas de volumen en una proporción sustancial de embarazos aparentemente normales. Es de destacar que la disnea significativa en reposo fue reportada por 7.4% de las mujeres a término, la mayoría de las cuales tenían disfunción diastólica de la cámara. La función cardíaca y los signos de disnea se recuperaron por completo al año después del parto.

Las imágenes por resonancia magnética cardíaca (MR, *magnetic resonance*) se utilizan cada vez más para evaluar la estructura y función cardíacas. Stewart y sus colaboradores (2016) realizaron estudios de MR cardíaca en 23 mujeres de manera longitudinal durante el embarazo y a las 12 semanas después del parto. En comparación con los estudios realizados entre las 12 y las 16 semanas de gestación, la masa del ventrículo izquierdo creció significativamente tanto en mujeres con peso normal como con sobrepeso. La relación geométrica calculada de la masa del ventrículo izquierdo al volumen diastólico final del ventrículo izquierdo demostró remodelación concéntrica a lo largo de la gestación, que se resolvió a las 12 semanas de posparto. El ventrículo derecho también remodela (Martin, 2017). En conjunto, estas observaciones probablemente significan que el embarazo causa una mezcla de remodelación ventricular excéntrica y concéntrica.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES CARDÍACAS

Las adaptaciones fisiológicas del embarazo normal pueden inducir síntomas y alterar los hallazgos clínicos que pueden confundir el diagnóstico de enfermedad cardíaca. Por ejemplo, en el embarazo normal, los soplos sistólicos cardíacos funcionales son comunes, el esfuerzo respiratorio se acentúa, el edema se acumula frecuentemente en las extremidades bajas después de la mitad del embarazo, y a menudo se desarrolla fatiga e intolerancia al ejercicio. Algunos soplos de flujo sistólico pueden ser fuertes, y los cambios normales en los diversos sonidos cardíacos representados en la [figura 49-1](#) pueden sugerir erróneamente una enfermedad cardíaca. En contraste, los hallazgos clínicos que son más propensos a sugerir una enfermedad cardíaca se enumeran en el [cuadro 49-2](#).

■ Estudios de diagnóstico

Los estudios cardiovasculares no invasivos como electrocardiografía, la radiografía de tórax y la ecocardiografía proporcionarán la información necesaria para la evaluación en la mayoría de las mujeres.

En el *electrocardiograma* (ECG, *electrocardiogram*), se encuentra un promedio de 15 grados de desviación del eje hacia la izquierda a medida que el diafragma se eleva al avanzar el embarazo. Otros hallazgos, representados en la [figura 49-2](#), incluyen un intervalo PR reducido, ondas T invertidas o aplanadas y una onda Q en derivación D_{III} (Angeli, 2014). El embarazo no altera los hallazgos del voltaje. Las contracciones prematuras auriculares y ventriculares son relativamente frecuentes (Carruth, 1981).

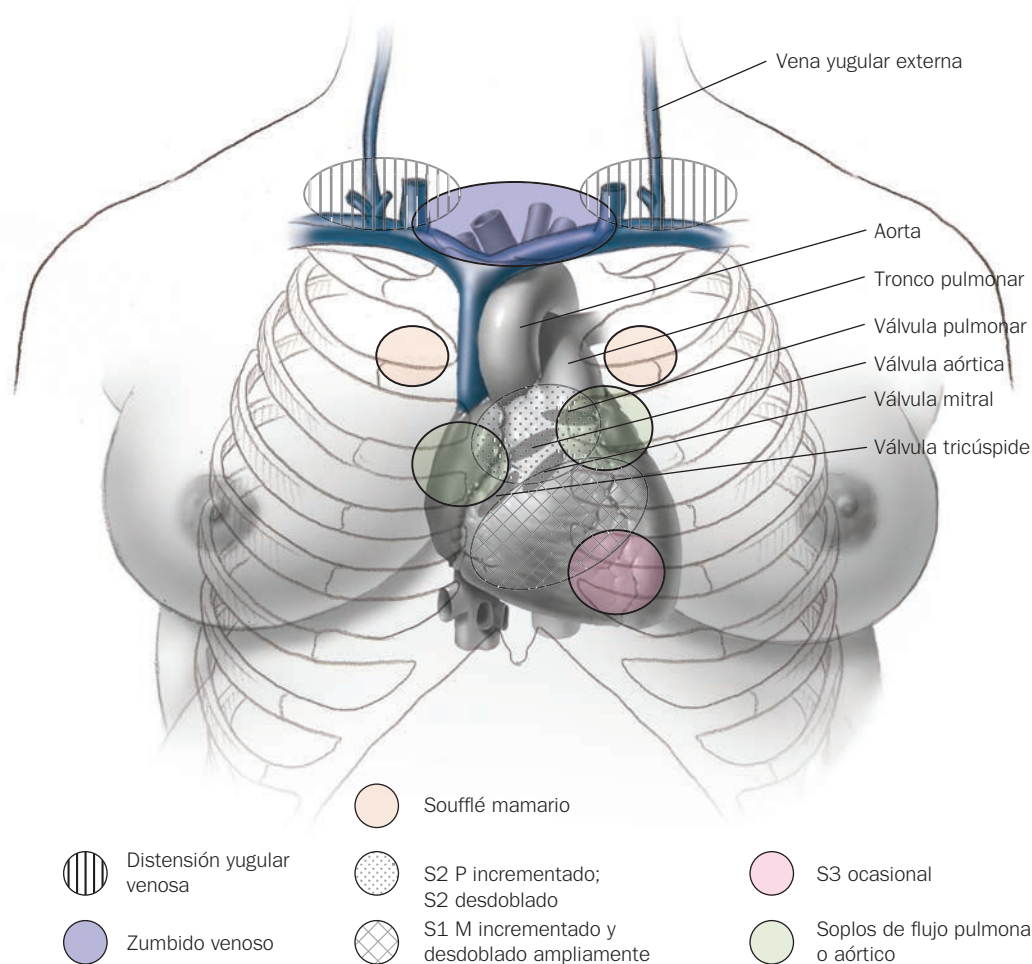


FIGURA 49-1 Resultados del examen cardíaco normal en la mujer embarazada. S₁ (*first sound*): primer sonido; M₁ (*mitral first sound*): primer sonido mitral; S₂ (*second sound*): segundo sonido; P₂ (*pulmonary second sound*): segundo sonido pulmonar. (Información de Gei, 2001; Hytten, 1991).

CUADRO 49-2 Indicadores clínicos de enfermedad cardíaca durante el embarazo

Síntomas
Disnea u ortopnea progresiva
Tos nocturna
Hemoptisis
Síncope
Dolor de pecho
Hallazgos clínicos
Cianosis
Inflamación de dedos
Distensión persistente de la vena del cuello
Soplo sistólico grado 3/6 o mayor
Soplo diastólico
Cardiomegalia
Taquicardia y/o arritmia persistente
PSegundo sonido de desdoblamiento persistente
Cuarto sonido cardíaco
Criterios para la hipertensión pulmonar

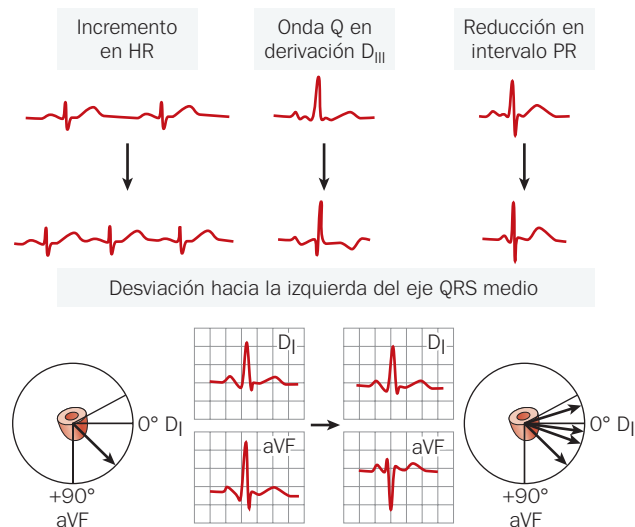


FIGURA 49-2 Adaptaciones normales del electrocardiograma (ECG) durante el embarazo, incluyendo un intervalo PR medio reducido, frecuencia cardíaca incrementada, desviación del eje izquierdo, ondas T invertidas o aplanadas y una onda Q en la derivación D_{III}. (Reproducido con permiso de Angeli F, Angeli E, Verdecchia P. El electrocardiograma cambia con los desórdenes hipertensivos del embarazo. *Hypertens Res* 2014 Nov;37(11):973-975.)

Las radiografías de tórax lateral y anteroposterior (AP, *antero-posterior*) son útiles y, cuando se usa una lámina protectora de plomo, la exposición fetal a la radiación es mínima. La cardiomegalia grave generalmente puede excluirse, pero un ligero agrandamiento del corazón no puede ser detectado con precisión debido a que la silueta del corazón normalmente es más grande en el embarazo. Esto se acentúa aún más con una radiografía de tórax AP portátil.

La *ecocardiografía* es hoy ampliamente utilizada y permite un diagnóstico preciso de la mayoría de las enfermedades cardíacas durante el embarazo. Algunos cambios normales inducidos por el embarazo incluyen un pequeño aumento en las dimensiones de todas las cámaras cardíacas, un crecimiento leve pero significativo en la masa del ventrículo izquierdo y una mayor regurgitación de las válvulas tricúspide y mitral (Grewal, 2014). Es de destacar que la función sistólica normalmente no cambia. Savu (2012) y Vitarelli (2011) y sus colegas han proporcionado parámetros ecocardiográficos normales para el embarazo, que se enumeran en el Apéndice (véase p. 1261). En algunas situaciones, como las enfermedades cardíacas congénitas complejas, la ecocardiografía transesofágica puede ser útil.

Las *imágenes cardiovasculares MR*, en comparación con la ecocardiografía, se asocian con una mayor reproducibilidad y está menos obstaculizada por la geometría ventricular y el habitus corporal. El ventrículo derecho también se puede evaluar (Nelson, 2017). Ducas y asociados (2014) han publicado valores de referencia normales para el embarazo.

De otros estudios, la albúmina o los glóbulos rojos marcados con tecnecio-99 m rara vez son necesarios durante el embarazo para evaluar la función ventricular. Dicho esto, la exposición fetal estimada a la radiación de los estudios de medicina nuclear de perfusión miocárdica es insignificante. Es seguro realizar un cateterismo cardíaco con tiempo limitado de fluoroscopia. Durante la angiografía coronaria, la exposición media a la radiación en el abdomen no protegido es de 1.5 mG y menos de 20% de esta llega al feto (Sociedad Europea de Cardiología, 2011). Acortar el tiempo de fluoroscopia puede ayudar a minimizar la exposición a la radiación (Raman, 2015; Tuzcu, 2015). En mujeres con indicaciones claras, cualquier riesgo fetal mínimo teórico se ve compensado por los beneficios maternos (véase capítulo 46, p. 906).

■ Clasificación de la enfermedad cardíaca funcional

Ninguna prueba clínicamente aplicable mide con precisión la capacidad cardíaca funcional. La clasificación clínica de la Asociación Cardíaca de New York (NYHA, *New York heart association*) se basa en discapacidades pasadas y presentes y no se ve afectada por signos físicos:

- Clase I. *No comprometida, sin limitación de la actividad física*: Estas mujeres no tienen síntomas de insuficiencia cardíaca ni experimentan dolor anginoso.
- Clase II. *Ligera limitación de la actividad física*: Estas mujeres se sienten cómodas en reposo, pero si se realiza una actividad física normal, se producen molestias en forma de fatiga excesiva, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
- Clase III. *Marcada limitación de la actividad física*: Estas mujeres se sienten cómodas descansando, pero esfuerzos menores que las actividades ordinarias les causan fatiga excesiva, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
- Clase IV. *Severamente comprometida: incapacidad para realizar cualquier actividad física sin molestias*: Síntomas de insuficiencia cardíaca o angina pueden desarrollarse incluso en reposo. Si se emprende cualquier actividad física, aumenta la incomodidad.

Siu y sus colaboradores (2001b) expandieron la clasificación de la NYHA y desarrollaron un sistema de puntuación para predecir las complicaciones cardíacas durante el embarazo. El sistema deriva de un análisis prospectivo canadiense de 562 mujeres embarazadas con enfermedad cardíaca durante 617 embarazos. Los factores predictores de complicaciones cardíacas incluyeron: 1) insuficiencia cardíaca previa, ataque isquémico transitorio, arritmia o accidente cerebrovascular; 2) clase III o IV basal de la NYHA o cianosis; 3) obstrucción del lado izquierdo definida como área de la válvula mitral $<2 \text{ cm}^2$, área de la válvula aórtica $<1.5 \text{ cm}^2$, o gradiente pico del tracto de salida del ventrículo izquierdo $>30 \text{ mm Hg}$; y 4) fracción de eyección $<40\%$. El riesgo de edema pulmonar, arritmia sostenida, accidente cerebrovascular, paro cardíaco o muerte cardíaca se elevaron sustancialmente con uno de estos factores e incluso con dos o más. Khairy y sus colegas (2006) reportaron hallazgos similares.

Un sistema de estratificación de riesgos aún más completo es la Clasificación de Riesgos de Enfermedad Cardiovascular y Embarazo modificada de la Organización Mundial de la Salud (WHO, *world health organization*) (véase [cuadro 49-3](#)). Es especialmente útil para evaluar el riesgo materno y para el asesoramiento preconcepcional. Lu (2015) y Pijuan-Domènech (2015) y sus asociados en sus análisis concluyeron que la clasificación modificada de la WHO proporciona la mayor precisión predictiva sobre las complicaciones cardíacas durante el embarazo.

■ Asesoramiento preconcepcional

Las mujeres con enfermedad cardíaca grave se beneficiarán enormemente de la asesoría antes del embarazo, y por lo general son derivadas para consultas de cardiología o medicina materno-fetal (Clark, 2012; Seshadri, 2012). Las tasas de mortalidad materna en general se correlacionan directamente con la clasificación funcional, y esta relación puede cambiar a medida que avanza el embarazo. Del estudio canadiense previamente descrito, Siu y colegas (2001b) observaron un empeoramiento significativo de clase NYHA en 4.4% de 579 embarazos en los que la clase basal fue I o II. Como se describe más adelante, algunas mujeres tienen anomalías cardíacas peligrosas para la vida que pueden revertirse mediante cirugía correctiva, y el embarazo subsiguiente se vuelve menos peligroso. En otros casos, como mujeres con válvulas mecánicas que toman warfarina, predominan las preocupaciones teratogénicas fetales. Por último, muchas lesiones cardíacas congénitas se heredan como características poligénicas (véase capítulo 13, p. 268). Debido a esto, algunas mujeres con lesiones cardíacas congénitas dan a luz a neonatos afectados de manera similar, y el riesgo varía ampliamente (véase [cuadro 49-4](#)).

CONSIDERACIONES SOBRE EL MANEJO DEL PERIPARTO

En la mayoría de los casos, el manejo implica un enfoque de equipo con un obstetra, un cardiólogo, un anestesiólogo y otros especialistas según sea necesario. Con lesiones complejas u otros casos de alto riesgo, la evaluación realizada por un equipo multidisciplinario se recomienda a principios del embarazo. En este marco, tanto el pronóstico como el manejo están influenciados por el tipo y la severidad de la lesión específica y por la clasificación funcional materna. En algunos casos, la terminación del embarazo puede ser aconsejable.

Con raras excepciones, las mujeres en la clase I de NYHA y la mayoría en clase II se negocian gestaciones sin morbilidad. Especial atención está dirigida tanto a la prevención como al reconocimiento temprano de la insuficiencia cardíaca. De los riesgos espe-

CUADRO 49-3 Clasificación de riesgos de enfermedad cardiovascular y embarazo de la Organización Mundial de la Salud (WHO) con recomendaciones para su manejo

Categorías de riesgo	Condiciones asociadas
WHO: Riesgo no mayor que en la población general	Sin complicaciones, pequeña o leve: - Estenosis pulmonar - Defecto septal ventricular - Ducto arterioso persistente - Prolapso de la válvula mitral con no más que regurgitación mitral trivial Lesiones simples reparadas exitosamente: - Defecto septal auricular <i>Ostium secundum</i> - Defecto septal ventricular - Ducto arterioso persistente - Drenaje venoso pulmonar anómalo total - Extrasístoles ventriculares aislados y latidos ectópicos auriculares.
Consulta de cardiología una o dos veces durante el embarazo.	
WHO 2: Pequeño aumento en el riesgo de mortalidad y morbilidad maternas	Si de otra manera no se ha complicado: - Defecto septal auricular no operado - Tetralogía de Fallot reparada - La mayoría de las arritmias
Consulta de cardiología cada trimestre	
WHO 2 o 3: Depende del caso individual	Deterioro leve del ventrículo izquierdo - Miocardopatía hipertrófica - Enfermedad cardíaca valvular nativa o tisular no considerada por WHO 4 - Síndrome de Marfán sin dilatación aórtica - Transplante de corazón
Atención individualizada similar a las categorías 2 o 3 de la WHO según la gravedad de la lesión y la enfermedad	
WHO 3: Riesgo significativamente mayor de mortalidad materna o atención cardíaca y obstétrica experta necesaria	Válvula mecánica Ventrículo derecho sistémico: transposición corregida de manera congénita, Transposición simple posreparación de Mustard o Senning. Operación pos-Fontán Enfermedad cardíaca cianótica Otras enfermedades cardíacas congénitas complejas
Atención dirigida por equipo multidisciplinario; monitoreo mensual o bimestral cardíaco y obstétrico	
WHO 4: Muy alto riesgo de mortalidad materna o morbilidad severa, embarazo contraindicado y terminación discutida	Hipertensión arterial pulmonar Disfunción ventricular sistémica grave (NYHA III-IV o FEVI <30%) Miocardopatía periparto previa con alguna insuficiencia residual de la función ventricular izquierda Obstrucción cardíaca izquierda severa Síndrome de Marfán con aorta dilatada >40 mm.
- Embarazo contraindicado. - I En caso de embarazo, monitorización mensual o bimestral cardíaca y obstétrica.	
Resumido de la Sociedad Europea de Ginecología, 2011; Nanna, 2014; Thorne, 2006; Organización Mundial de la Salud, 2010.	

cíficos, la infección con el síndrome de sepsis puede precipitar esta afección. Además, la endocarditis bacteriana es una complicación mortal de enfermedad cardíaca valvular (véase p. 965). Se instruye a cada mujer para evitar el contacto con personas que tienen infecciones respiratorias, incluido el resfriado común, y para informar de inmediato cualquier evidencia de infección. Se recomiendan las vacunas antineumocócica y contra la influenza (capítulo 9, p. 172)

Está prohibido fumar cigarrillos. El uso de drogas ilícitas puede ser particularmente dañino, por ejemplo, los efectos cardiovasculares de la cocaína o las anfetaminas. Además, el uso de drogas por vía intravenosa aumenta el riesgo de endocarditis infecciosa.

Afortunadamente, las mujeres en la clase III y IV de la NYHA son poco comunes hoy en día. En el estudio canadiense anterior, sólo 3% de los aproximadamente 600 embarazos se complicaron con la enfermedad cardíaca de clase III de la NYHA, y ninguna

CUADRO 49-4 Riesgos de lesiones fetales cardíacas relacionadas con miembros de la familia afectados

Lesión cardíaca	Enfermedad cardíaca congénita en el feto (%)		
	Previo hermano afectado	Padre afectado	Madre afectada
Síndrome de Marfán	NS	50	50
Estenosis aórtica	2	3	15-18
Estenosis pulmonar	2	2	6-7
Defecto septal ventricular	3	2	10-6
Defecto septal auricular	2.5	1.5	5-11
Ducto arterioso persistente	3	2.5	4
Coartación de la aorta	NS	NS	14
Tetralogía de Fallot	2.5	1.5	2-3

NS (*not stated*) = no indicado.
Información de Lupton, 2002.

mujer tenía enfermedad de clase IV cuando fue examinada por primera vez (Siu, 2001b). Si una mujer elige el embarazo, debe comprender los riesgos y se le alienta a cumplir con la atención planificada. En algunas mujeres, a menudo es necesaria la hospitalización prolongada o el reposo en cama.

■ Trabajo de parto y parto

En general, se prefiere el parto vaginal, y la inducción del trabajo de parto casi siempre es segura (Thurman, 2017). Desde el Registro Mundial de Mujeres con Embarazo y Enfermedad Cardíaca, Ruys y sus colegas (2015) compararon los resultados del embarazo entre 869 mujeres que tuvieron un parto vaginal planificado y 393 grávidas que tuvieron un parto por cesárea programado. El parto por cesárea planificado no confirió ventajas para el resultado materno o neonatal.

El parto por cesárea generalmente se limita a indicaciones obstétricas, y se tienen en cuenta consideraciones sobre la lesión cardíaca específica, el estado materno general, la disponibilidad de anestesiólogos experimentados y las capacidades del hospital. Algunas de estas mujeres toleran mal los procedimientos quirúrgicos mayores y es mejor que tengan el parto en una unidad con experiencia en el manejo de enfermedades cardíacas complejas. En ocasiones, puede ser necesaria la cateterización de la arteria pulmonar para la monitorización hemodinámica (véase capítulo 47, p. 916). De acuerdo con nuestra experiencia, sin embargo, el monitoreo invasivo rara vez está indicado.

De acuerdo con sus resultados de investigación, Simpson (2012) recomienda el parto por cesárea para mujeres con las siguientes afecciones: 1) raíz aórtica dilatada >4 cm o aneurisma aórtico; 2) insuficiencia cardíaca congestiva severa aguda; 3) infarto de miocardio reciente; 4) estenosis aórtica sintomática severa; 5) administración de warfarina dentro de las 2 semanas posteriores al parto; y 6) necesidad de reemplazo de la válvula de emergencia inmediatamente después del parto. Aunque estamos de acuerdo con la mayoría de estos planteamientos, tenemos algunas advertencias. Por ejemplo, preferimos la estabilización médica agresiva del edema pulmonar seguida del parto vaginal si es posible. Además, la anticoagulación con warfarina se puede revertir con vitamina K, plasma o concentrados de protrombina.

Durante el trabajo de parto, la madre con una enfermedad cardíaca significativa debe mantenerse en una posición semirrecl-

nada con una inclinación lateral. Los signos vitales se toman con frecuencia entre las contracciones. Los incrementos en la frecuencia del pulso muy por encima de los 100 latidos por minuto (bpm, *beats per minute*) o en la frecuencia respiratoria superior a 24 por minuto, particularmente cuando se asocia con disnea, puede sugerir insuficiencia ventricular inminente. En caso de evidencia de descompensación cardíaca, el manejo médico intensivo debe ser instituido inmediatamente. El parto en sí no necesariamente mejora la condición materna y, de hecho, puede empeorarlo. Además, el parto por cesárea de emergencia puede ser particularmente peligroso. Claramente, tanto el estado materno como el fetal, deben considerarse en la decisión de acelerar el parto bajo estas circunstancias.

■ Analgesia y anestesia

El alivio del dolor y de la aprehensión es importante. Aunque los analgésicos intravenosos proporcionan un alivio satisfactorio del dolor para algunas mujeres, se recomienda la analgesia epidural continua para la mayoría. El principal problema con la analgesia de conducción es la hipotensión materna (véase capítulo 25, p. 491). Esto es especialmente peligroso en mujeres con derivaciones intracardiacas en las que el flujo puede ser invertido. La hipotensión también puede ser potencialmente mortal si hay hipertensión arterial pulmonar o estenosis aórtica debido a que el gasto ventricular depende de una precarga adecuada. En mujeres con estas afecciones, la analgesia regional narcótica o la anestesia general puede ser preferible.

Para el parto vaginal en mujeres con compromiso cardiovascular leve, la analgesia epidural administrada con sedación intravenosa a menudo es suficiente. Se ha demostrado que esto minimiza las fluctuaciones del gasto cardíaco intraparto y permite el uso de fórceps o el parto asistido al vacío. El bloqueo subaracnoideo generalmente no se recomienda en mujeres con enfermedad cardíaca significativa debido a hipotensión asociada. Para el parto por cesárea, la mayoría de los médicos prefieren la analgesia epidural con advertencias para su uso cuando existe hipertensión arterial pulmonar (véase p. 962).

■ Insuficiencia cardíaca intraparto

La descompensación cardiovascular durante el trabajo de parto puede manifestarse como edema pulmonar con hipoxia o como hipotensión, o ambos. El enfoque terapéutico adecuado depende del estado hemodinámico específico y de la lesión cardíaca subyacente. Por ejemplo, la estenosis mitral descompensada con edema pulmonar debido a la sobrecarga de líquidos a menudo se trata mejor con diuresis agresiva. Si se precipita por taquicardia, se prefiere el control de la frecuencia cardíaca con agentes betabloqueadores. Por el contrario, el mismo tratamiento en una mujer que sufre de descompensación e hipotensión debido a la estenosis aórtica, podría resultar fatal. A menos que se comprenda la fisiopatología subyacente y que la causa de la descompensación sea clara, la terapia empírica puede ser peligrosa.

■ Puerperio

Las mujeres que han mostrado poca o ninguna evidencia de compromiso cardíaco durante el embarazo, el trabajo de parto o el parto todavía pueden descompensarse después del parto. El fluido movilizado en el compartimiento intravascular y la resistencia vascular periférica reducida imponen mayores demandas en el rendimiento del miocardio. Por tanto, se continúa el cuidado meticuloso en el puerperio (Keizer, 2006; Zeeman, 2006). La hemorragia posparto, la anemia, la infección y el tromboembolismo son complicaciones mucho más graves con enfermedad cardíaca. De he-

cho, estos factores a menudo actúan en concierto para precipitar la insuficiencia cardíaca después del parto. Además, la sepsis y la preeclampsia grave causan o empeoran el edema pulmonar debido a la activación endotelial y la fuga capilar-alveolar (véase capítulo 47, p. 917).

Para la esterilización tubárica puerperal después del parto vaginal, el procedimiento puede demorarse hasta varios días para asegurarse de que la madre se ha normalizado hemodinámicamente y que está afebril, no anémica y ambula de manera normal. Alternativamente, para aquellas que desean una fertilidad en el futuro, se encuentran disponibles consejos anticonceptivos detallados en las pautas de los *Criterios de elegibilidad* médica de Estados Unidos para el uso de anticonceptivos (Curtis, 2016).

ENFERMEDAD CARDIACA CORREGIDA QUIRÚRGICAMENTE

La mayoría de las lesiones cardíacas congénitas clínicamente significativas se corrigen durante la infancia. Los ejemplos de aquellos que con frecuencia no se diagnostican hasta la edad adulta incluyen defectos septales auriculares, estenosis pulmonar, válvula aórtica bicúspide y coartación aórtica (Brickner, 2014). En algunos casos, el defecto es leve y no se requiere cirugía. En otros, una anomalía significativa es susceptible de cirugía correctiva, realizada en condiciones ideales antes del embarazo. En raras ocasiones, las correcciones quirúrgicas son necesarias durante el embarazo.

Reemplazo de la válvula antes del embarazo

Numerosos informes describen los resultados posteriores del embarazo en mujeres que tienen una válvula mitral o aórtica protésica. El tipo de válvula, ya sea mecánica o biológica, es primordial. De una revisión, la tasa de mortalidad materna total estimada fue de 1.2%. La tasa fue de 1.8% en el subgrupo de válvulas mecánicas y de 0.7% en el subgrupo de bioprótesis (Lawley, 2015). Usando el Registro Mundial de Embarazo y Enfermedad Cardíaca, la tasa de mortalidad materna fue de 1.4% en mujeres con válvula cardíaca mecánica y 1.5% en mujeres con válvula cardíaca de tejido (Van Hagen, 2015). La trombosis valvular cardíaca mecánica complicada fue de 4.7%. En total, sólo 58% con una válvula cardíaca mecánica tuvo un embarazo sin eventos adversos graves en comparación con 79% de las pacientes con una válvula cardíaca de tejido

CUADRO 49-5 Resultados seleccionados en embarazos complicados por reemplazo de la válvula cardíaca^a

Resultado	Válvula mecánica (n = 212)	Válvula cardíaca (n = 134)
Mortalidad materna	3 (1.4)	2 (1.5)
Insuficiencia cardíaca	162 (7.5)	1 (8.2)
Complicación trombótica	13 (6.1)	1 (0.7)
Complicación hemorrágica	49 (23)	7 (5.1)
Pérdida del embarazo <24 semanas	33 (15.6)	2 (1.5)
Muerte fetal	6 (2.8)	0 (0)
Parto pretérmino <37 semanas	29 (18)	24 (19)

Información presentada como n (%).
^a Información del Registro Mundial de Embarazo y Enfermedad Cardíaca.
Información de Van Hagen, 2015.

(véase cuadro 49-5). Debido a los riesgos de trombosis, la anticoagulación puede ser un requisito, pero sus complicaciones se describen en la siguiente sección. Por tanto, el embarazo tiene lugar sólo después de una seria consideración para las mujeres con una válvula mecánica protésica.

Bouhout y sus colegas (2014) reportaron los resultados de 27 embarazos en 14 mujeres que se sometieron a un reemplazo *valvular aórtico* antes del embarazo. Siete de los 27 embarazos ocurrieron en cinco mujeres con una prótesis mecánica. Las complicaciones en este grupo incluyeron dos infartos de miocardio embólico y un aborto espontáneo, una hemorragia posparto, una abrupción de la placenta y un parto pretérmino. En el grupo de bioprótesis, se observaron nueve abortos espontáneos, dos hospitalizaciones por síncope y un nacimiento pretérmino.

Las válvulas de tejido porcino son más seguras durante el embarazo, principalmente debido a que la trombosis es rara y no se requiere anticoagulación (véase cuadro 49-5). A pesar de esto, la disfunción valvular con deterioro cardíaco plantea un grave riesgo. Otro inconveniente es que las bioprótesis son menos duraderas que las mecánicas, y la longevidad de la válvula de reemplazo es de 10 a 15 años. Cleuziou y sus colegas (2010) concluyeron que el embarazo no acelera el riesgo de reemplazo. Pero Nappi y sus asociados (2014) encontraron una asociación entre el embarazo y el deterioro de la válvula en mujeres con válvulas de homoinjerto mitral crioconservadas.

Anticoagulación

Esto es crítico para las mujeres con válvulas protésicas mecánicas. Desafortunadamente, la warfarina es el anticoagulante más eficaz para prevenir el tromboembolismo materno, pero causa efectos fatales dañinos (véase capítulo 12, p. 247). La anticoagulación con heparina es menos peligrosa para el feto, sin embargo, el riesgo de complicaciones tromboembólicas maternas es mucho mayor (McLintock, 2011).

La warfarina es teratogénica y causa aborto involuntario, muerte fetal, y malformaciones fetales. En un estudio de 71 mujeres que recibieron warfarina durante el embarazo, las tasas de aborto espontáneo fueron de 32%; muerte fetal, 7%; y embriopatía, 6%. (Cotrufo, 2002). El riesgo fue mayor cuando la dosis media diaria de warfarina superó los 5 mg. De manera similar, el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón estiman que el riesgo de embriopatía depende de la dosis, con un riesgo menor, menos de 3%, si la dosis de warfarina es ≤5 mg/d (Nishimura, 2014). Si la dosis es >5 mg/d, el riesgo de embriopatía supera 8%.

La anticoagulación para válvulas mecánicas que utilizan heparina no fraccionada en *dosis bajas* es definitivamente inadecuada y conlleva una alta tasa de mortalidad materna asociada (Chan, 2000; Iturbe-Alessio, 1986). Incluso la anticoagulación *completa* con heparina no fraccionada (UFH, *unfractionated heparin*) o una de las heparinas de bajo peso molecular (LMWH, *low-molecular-weight heparins*) se asocia con trombosis valvular (Leyh, 2002, 2003; Rowan, 2001). Pero el cumplimiento con la dosificación dos veces al día y el monitoreo terapéutico pueden haber contribuido (McLintock, 2014). Por tanto, si se usa la anticoagulación completa con UFH ajustado a la dosis o LMWH se recomienda un monitoreo meticuloso. El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) debe ser al menos controlado 2 veces o los niveles de antiXa deben ser de 0.8 a 1.2 U/mL a las 4 a 6 horas después de la dosis (Nishimura, 2014).

Recomendaciones para la anticoagulación

Varias opciones de tratamiento diferentes, ninguna de las cuales es completamente ideal, están basadas en la opinión de consenso. Dos son del Colegio Americano de Médicos del Tórax, y las otras en

conjunto del Colegio Americano de Cardiología, y la Asociación Americana del Corazón (Bates, 2012; Nishimura, 2014). Cualquiera de los cuatro regímenes se recomienda. Primero, la dosis ajustada de LMWH se administra dos veces al día, con un nivel máximo de antiXa obtenido 4 horas después de la dosificación. En otro caso, la UFH ajustada se dosifica cada 12 horas para mantener el control del intervalo intermedio aPTT dos veces o el nivel antiXa entre 0.35 y 0.70 U/mL. Como una tercera opción, LMWH o UFH se da como se describe hasta las 13 semanas, y luego la warfarina se sustituye hasta cerca del parto, momento en el que se reemplaza por LMWH o UFH. Por último, en mujeres consideradas con alto riesgo de trombosis y para quienes la eficacia y la seguridad de las heparinas son preocupantes, se sugiere warfarina durante todo el embarazo. La heparina se sustituye cerca del parto. Además, el ácido acetil-salicílico, de 75 a 100 mg, se administra diariamente.

La heparina se suspende justo antes del parto. Si este sobreviene mientras que el anticoagulante es aún efectivo, y existe sangrado extenso, se administra sulfato de protamina por vía intravenosa. Se puede reiniciar el tratamiento anticoagulante con warfarina o heparina 6 horas después del parto vaginal, generalmente sin problemas. Después del parto por cesárea, se detiene la anticoagulación completa, pero la duración óptima no se conoce con exactitud. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) aconseja reanudar la heparina no fraccionada de bajo peso molecular de 6 a 12 horas después del parto por cesárea. Es nuestra práctica, sin embargo, esperar al menos 24 horas después de un procedimiento quirúrgico mayor.

Debido a que la warfarina, LMWH y UFH no se acumulan en la leche materna, no inducen un efecto anticoagulante en el neonato. Estos anticoagulantes son compatibles con la lactancia materna. (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017).

■ Cirugía cardíaca durante el embarazo

Aunque generalmente se pospone hasta después del parto, el reemplazo de válvula u otra cirugía cardíaca durante el embarazo puede salvar vidas. Varias revisiones confirman que dicha cirugía está asociada con mayor morbilidad y mortalidad materna y fetal. En la Clínica Mayo entre 1976 y 2009, 21 mujeres embarazadas fueron sometidas a cirugía cardiotorácica que requirieron *bypass* cardiopulmonar (John, 2011). Los procedimientos incluyeron reemplazos valvulares, escisiones de mixoma, reparación de aneurismas, cierre de foramen oval patente, tromboectomía valvular aórtica protésica y miectomía septal. El tiempo de *bypass* cardiopulmonar medio fue de 53 minutos, con un rango de 16 a 185 minutos. Una mujer murió 2 días después de la cirugía, tres fetos murieron, y 52% nacieron antes de las 36 semanas de gestación. Elassy y asociados (2014) describieron a 23 mujeres que se sometieron a cirugía cardíaca abierta urgente por mal funcionamiento grave de la válvula. Dos mujeres y 10 fetos, todos a una edad gestacional inferior a las 28 semanas, murieron antes del alta hospitalaria. Sólo seis fetos nacieron a término. Para optimizar los resultados, Chandrasekhar y sus colegas (2009) recomiendan que la cirugía sea electiva cuando sea posible, la tasa de bombeo de fluido debe permanecer >2.5 L/min/m², la presión de perfusión normotérmica debe superar los 70 mmHg, y el hematocrito debe mantenerse >28 volúmenes %.

■ Embarazo después de trasplante de corazón

Muchos embarazos exitosos han seguido a trasplantes cardíacos (Abdalla, 2014; Vos, 2014). Las recomendaciones actuales de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón no desalientan el embarazo en receptoras de un trasplante de cora-

zón estable que tengan más de 1 año de haber recibido el trasplante (Costanzo, 2010). Obviamente, es necesaria una atención de alto nivel de especialización con un equipo multidisciplinario.

El corazón trasplantado parece responder normalmente a las alteraciones inducidas por el embarazo (Key, 1989; Kim, 1996). A pesar de esto, las complicaciones son comunes durante el embarazo (Dashe, 1998). De 53 embarazos en 37 receptoras de corazón, casi la mitad desarrolló hipertensión, y 22% sufrieron al menos un episodio de rechazo durante el embarazo (Armenti, 2002; Miniero, 2004). Estas mujeres parieron, generalmente por cesárea, alrededor de las 37 a 38 semanas de gestación. Las tres cuartas partes de los neonatos nacieron vivos. A continuación, al menos cinco mujeres murieron más de dos años después del parto. Otro análisis de 25 mujeres con 42 embarazos no reportó muertes maternas. Las principales complicaciones incluyeron dos rechazos durante el puerperio temprano, dos casos de insuficiencia renal, y 11 abortos espontáneos (Estensen, 2011). Cinco mujeres murieron de dos a doce años después del parto. Y del Reino Unido, Mohamed-Ahmed y colegas (2014) identificaron 14 mujeres con trasplantes entre 2007 y 2011. Rechazos al injerto se produjeron en dos mujeres, una de las cuales murió.

ENFERMEDAD CARDIACA VALVULAR

La fiebre reumática es poco común en Estados Unidos debido a que las condiciones de vida no se caracterizan por el hacinamiento de personas, la disponibilidad de penicilina y la evolución de las cepas de estreptococos no reumatogénicos. Aun así, sigue siendo la principal causa de enfermedad valvular mitral grave en mujeres en edad de maternidad en el mundo no industrializado (Nanna, 2014; Roeder, 2011).

■ Estenosis mitral

La endocarditis reumática causa la mayoría de las lesiones de estenosis mitral. El área de superficie de la válvula mitral normal es de 4.0 cm², y cuando hay estenosis, la reduce a <2.5 cm², los síntomas generalmente se desarrollan (Desai, 2000). La válvula contraída impide el flujo de sangre desde la aurícula izquierda al ventrículo.

Con la estenosis más grave, la aurícula izquierda se dilata, la presión auricular izquierda se eleva crónicamente y se desarrolla una importante hipertensión pulmonar pasiva (véase [cuadro 49-6](#)). Estas mujeres tienen un gasto cardíaco relativamente fijo, y por tanto el aumento de la precarga del embarazo normal y otros factores que elevan el gasto cardíaco pueden causar insuficiencia ventricular y edema pulmonar. De hecho, una cuarta parte de las mujeres con estenosis mitral tienen insuficiencia cardíaca por primera vez durante el embarazo (Caulin-Glaser, 1999). La hipertensión venosa pulmonar resultante y el edema pulmonar crean síntomas de disnea, fatiga, palpitaciones, tos y hemoptisis. El soplo clásico puede no ser escuchado en algunas mujeres, y este cuadro clínico a término puede confundirse con la miocardiopatía periparto idiopática (Cunningham, 1986, 2012).

También con estenosis significativa, la taquicardia acorta el tiempo de llenado diastólico ventricular y eleva el gradiente mitral. Esto también puede conducir a edema pulmonar. Por tanto, la taquicardia sinusal a menudo se trata de forma profiláctica con agentes betabloqueadores. Las taquiarritmias auriculares, incluida la fibrilación, son comunes en la estenosis mitral y son tratadas agresivamente. La fibrilación auricular también predispone a la formación de trombo mural y la embolia cerebrovascular que puede causar un accidente cerebrovascular (véase capítulo 60, p. 1161). La trombosis auricular puede desarrollarse a pesar de un ritmo sinusal (Hameed, 2005).

CUADRO 49-6 Trastornos importantes de la válvula cardíaca

Tipo	Causa	Fisiopatología	Embarazo
Estenosis mitral	Valvulitis reumática	Dilatación LA e hipertensión pulmonar pasiva Fibrilación auricular	Insuficiencia cardíaca por sobrecarga de líquidos,
Insuficiencia mitral	Valvulitis reumática Prolapso de la válvula mitral Dilatación LV	Dilatación LV e Hipertrofia excéntrica	La función ventricular mejora con disminución de la poscarga
Estenosis aórtica	Válvula bicúspide congénita	Hipertrofia concéntrica LV, disminución del gasto cardíaco	Se tolera la estenosis moderada; la estenosis severa es mortal con disminución precarga, por ejemplo, hemorragia obstétrica o analgesia regional
Insuficiencia aórtica	Valvulitis reumática Enfermedad congénita del tejido conectivo	Hipertrofia y dilatación LV	La función ventricular mejora con disminución de la poscarga
Estenosis pulmonar	Valvulitis reumática congénita	Estenosis severa asociada con ensanchamiento RA y RV	Estenosis leve generalmente bien tolerada; estenosis severa asociada con insuficiencia cardíaca derecha y arritmias auriculares.

LA (left atrium): aurícula izquierda; LV (left ventricle): ventrículo izquierdo; RA (right atrium): aurícula derecha; RV (right ventricle): ventrículo derecho.

Resultados del embarazo

En general, las complicaciones están directamente asociadas con el grado de estenosis valvular. Las mujeres con un área de la válvula mitral <2 cm² representan el mayor riesgo (Siu, 2001b). En un estudio de 46 mujeres grávidas con estenosis mitral, 43% desarrollaron insuficiencia cardíaca y 20% desarrollaron arritmias (Hameed, 2001). La restricción del crecimiento fetal fue más común en mujeres con un área de la válvula mitral <1.0 cm².

El pronóstico también está relacionado con la capacidad funcional materna. Entre 486 embarazos complicados por enfermedad cardíaca reumática (predominantemente estenosis mitral), 8 de 10 muertes maternas ocurrieron en mujeres en las clases III o IV de la NYHA (Sawhney, 2003).

Manejo

La actividad física limitada generalmente se recomienda en mujeres con estenosis mitral. Si se desarrollan síntomas de congestión pulmonar, la actividad se reduce aún más, se restringe el consumo de sodio en la dieta y se administran diuréticos (Siva, 2005). Además, la terapia farmacológica con betabloqueadores retarda la respuesta ventricular para la actividad física. Si se desarrolla una nueva fibrilación auricular, se administra verapamilo intravenoso, de 5 a 10 mg, o se realiza una electrocardioversión. Para la fibrilación crónica, digoxina, un betabloqueador o un bloqueador de los canales de calcio puede retardar la respuesta ventricular. La anticoagulación terapéutica está indicada con fibrilación persistente, trombo auricular izquierdo y/o antecedentes de embolia (Nanna, 2014).

La intervención quirúrgica se considera para las mujeres con estenosis mitral grave sintomática y en aquellas con grados menores de estenosis mitral (área de la válvula mitral de 1.5 a 2.0 cm²) complicada por embolia sistémica recurrente o hipertensión pulmonar grave. Se prefiere la valvuloplastia con balón si la válvula es flexible (Bui, 2014). En una revisión de 71 mujeres embarazadas con estenosis mitral reducida e insuficiencia cardíaca a las que se realizó una valvuloplastia percutánea, 98% fue de clase I o clase II de NYHA en el parto. (Esteves, 2006). A una media de 44 meses,

la tasa total de supervivencia materna libre de eventos fue de 54%. Sin embargo, ocho mujeres requirieron otra intervención quirúrgica. Los 66 neonatos que nacieron a término tuvieron un crecimiento y un desarrollo normal.

El trabajo de parto y el parto son particularmente estresantes para las mujeres con estenosis mitral sintomática (véase figura 49-3). Las contracciones uterinas aumentan el gasto cardíaco al aumentar el volumen de sangre circulante. El dolor, el esfuerzo y la ansiedad causan taquicardia con una posible insuficiencia cardíaca relaciona-

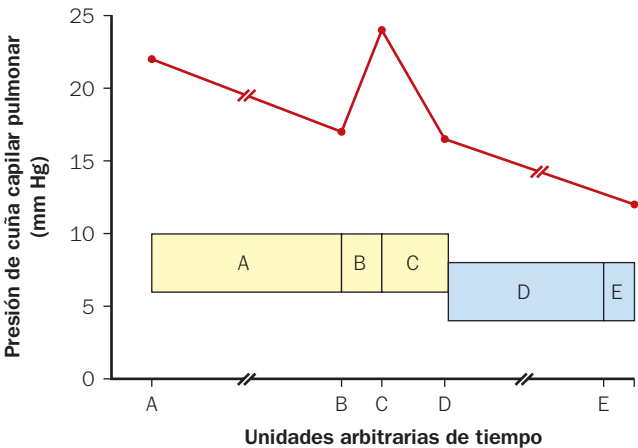


FIGURA 49-3 Mediciones de la presión de cuña capilar pulmonar media (línea gráfica roja) en ocho mujeres con estenosis de la válvula mitral. Los cuadros sombreados en amarillo y azul son presiones medias (± 1 SD) en mujeres normales que están en trabajo de parto a término. **A.** Trabajo de parto de primera etapa. **B.** Trabajo de parto de segunda etapa 15 a 30 minutos antes del parto. **C.** Posparto de 5 a 15 minutos. **D.** Posparto de 4 a 6 horas. **E.** Posparto de 18 a 24 horas. (Información de Clark, 1985, 1989.)

da. La analgesia epidural para el trabajo de parto es ideal, pero se evita la sobrecarga de líquidos. La expansión abrupta en la precarga puede aumentar la presión de cuña capilar pulmonar y causar edema pulmonar. Las presiones de cuña suben inmediatamente después del parto. Una hipótesis para esto sugiere que la pérdida de la circulación placentaria de baja resistencia acopla con “autotransfusión” venosa de un útero ahora vacío, contraído y de las extremidades bajas y la pelvis (Clark, 1985).

La mayoría de los médicos prefiere el parto vaginal en mujeres con estenosis mitral. La inducción electiva es razonable para que el trabajo de parto y el parto sean atendidos por un equipo programado y experimentado. Con la estenosis severa y la insuficiencia cardíaca crónica, la inserción de un catéter en la arteria pulmonar puede ayudar a guiar el manejo.

■ Insuficiencia mitral

Un pequeño grado de insuficiencia mitral se puede encontrar en la mayoría de las pacientes normales. Pero si las valvas de la válvula mitral se alinean incorrectamente durante la sístole, pueden desarrollarse grados anormales de regurgitación mitral. A esto le sigue finalmente la dilatación del ventrículo izquierdo y la hipertrofia excéntrica (véase cuadro 49-6). La *insuficiencia mitral aguda* es causada por la rotura de las cuerdas tendinosas, el infarto del músculo papilar o la perforación de la valva por endocarditis infecciosa. La *regurgitación mitral crónica*, por el contrario, puede derivar de fiebre reumática, enfermedades del tejido conectivo, prolapso de la válvula mitral o dilatación del ventrículo izquierdo de cualquier etiología. Por ejemplo, miocardiopatía dilatada. Las causas menos comunes incluyen un anillo mitral calcificado, posiblemente algunos supresores del apetito, y en mujeres mayores, cardiopatía isquémica. Las vegetaciones de la válvula mitral, *endocarditis de Libman-Sacks*, son relativamente comunes en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos (Shroff, 2012). Estos a veces coexisten con el lupus eritematoso sistémico.

En pacientes no embarazadas, los síntomas de la insuficiencia de la válvula mitral son raros, y el reemplazo de la válvula rara vez está indicado a menos que se desarrolle endocarditis infecciosa. Durante el embarazo, la regurgitación mitral es igualmente bien tolerada, probablemente debido a que la resistencia vascular sistémica reducida produce menos regurgitación. La insuficiencia cardíaca rara vez se desarrolla durante el embarazo, y ocasionalmente las taquiarritmias o la función sistólica severamente deprimida requieren tratamiento.

■ Prolapso de la válvula mitral

Este diagnóstico implica la presencia de un trastorno patológico del tejido conectivo, a menudo denominado *degeneración mixomatosa*, que puede involucrar las valvas de la válvula, el anillo o las cuerdas tendinosas. Se puede desarrollar insuficiencia mitral. La mayoría de las mujeres con prolapso de la válvula mitral son asintomáticas y se diagnostican durante el examen de rutina o la ecocardiografía. Unas pocas mujeres con síntomas tienen ansiedad, palpitaciones, dolor atípico en el pecho, disnea con esfuerzo y síncope (Guy, 2012).

Las mujeres embarazadas con prolapso de la válvula mitral rara vez tienen complicaciones cardíacas. La hipervolemia puede incluso mejorar la alineación de la válvula mitral, y las mujeres sin degeneración mixomatosa patológica generalmente tienen excelentes resultados en el embarazo (Leśniak-Sobielga, 2004). Para las mujeres que son sintomáticas, los fármacos betabloqueadores disminuyen el tono simpático, alivian el dolor en el pecho y las palpitaciones, y reducen el riesgo de arritmias que amenazan la vida.

■ Estenosis aórtica

Por lo general, la estenosis aórtica, una enfermedad propia del envejecimiento, en mujeres más jóvenes, es probable que sea una

lesión congénita. Debido a la disminución de la incidencia de la enfermedad reumática, la estenosis aórtica es menos común y la causa más frecuente en Estados Unidos es una válvula bicúspide. (Friedman, 2008). Una válvula aórtica normal tiene un área de 3 a 4 cm², con un gradiente de presión <5 mmHg. Si el área de la válvula es <1 cm², hay una obstrucción grave al flujo y una sobrecarga de presión progresiva en el ventrículo izquierdo (Roeder, 2011). Sigue la hipertrofia ventricular izquierda concéntrica, y si es severa, las presiones diastólicas finales se elevan, la fracción de eyección disminuye y se reduce el gasto cardíaco (véase cuadro 49-6). Las manifestaciones características se desarrollan tarde e incluyen dolor en el pecho, síncope, insuficiencia cardíaca y muerte súbita por arritmias. La esperanza de vida promedia sólo 5 años después de que se desarrolla el dolor torácico por esfuerzo, y el reemplazo valvular está indicado para pacientes sintomáticas.

Embarazo

La estenosis aórtica clínicamente significativa es infrecuente durante el embarazo. Los grados leves a moderados de estenosis son bien tolerados, sin embargo, la enfermedad grave es potencialmente mortal. El principal problema hemodinámico subyacente es el gasto cardíaco fijo asociado con la estenosis grave. Durante el embarazo, varios eventos comunes disminuyen agudamente la precarga y agravan el gasto cardíaco fijo. Estos incluyen oclusión de la vena cava del útero grávido, analgesia regional y hemorragia. Es importante destacar que estos también disminuyen la perfusión cardíaca, cerebral y uterina. Se deduce que la estenosis aórtica severa puede ser extremadamente peligrosa durante el embarazo. En el estudio canadiense citado antes, las tasas de complicaciones fueron mayores si el área de la válvula aórtica medía <1.5 cm² (Siu, 2001b). Y en el informe de Hameed y asociados (2001), la tasa de mortalidad materna con estenosis aórtica fue de 8%. Las mujeres con gradientes de presión de válvula >100 mm Hg parecen estar en mayor riesgo.

Manejo

Para las mujeres asintomáticas con estenosis aórtica, no se requiere tratamiento, excepto una observación cercana. El tratamiento de una mujer sintomática incluye una limitación estricta de la actividad y un tratamiento rápido de las infecciones. Si los síntomas persisten a pesar del reposo en cama, se puede considerar la intervención quirúrgica. La valvuloplastia basada en catéter está asociada con riesgos tanto para la madre como para el feto y no es muy efectiva a largo plazo (Pessel, 2014; Reich, 2004). La válvula aórtica puede nuevamente reducirse o se puede desarrollar una nueva regurgitación aórtica. El abordaje quirúrgico alternativo (reemplazo valvular) se asocia con un riesgo significativo de muerte fetal debido a los efectos del *bypass* cardíaco (Datt, 2010). En consecuencia, el Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Americana del Corazón y la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan retrasar la concepción hasta después de la corrección quirúrgica para la estenosis aórtica severa (Bonow, 2008).

Para las mujeres con estenosis aórtica crítica, el monitoreo intensivo durante el trabajo de parto es esencial. El cateterismo de la arteria pulmonar puede ser útil debido a que el margen estrecho separa la sobrecarga de líquidos de la hipovolemia. Las mujeres con estenosis aórtica son dependientes de las presiones adecuadas de llenado ventricular diastólico final para mantener el gasto cardíaco y la perfusión sistémica. Las gotas abruptas en el volumen diastólico final pueden provocar hipotensión, síncope, infarto de miocardio y muerte súbita. Por tanto, evitar la disminución de la precarga ventricular y mantener el gasto cardíaco es clave. Duran-

te el trabajo de parto y el parto, las mujeres afectadas se manejan mejor en el lado "húmedo". Esto proporciona un margen de seguridad en el volumen intravascular en anticipación de posible hemorragia. En mujeres con una válvula mitral competente, el edema pulmonar es raro.

Durante el trabajo de parto, la analgesia epidural narcótica parece ideal y evita la hipotensión potencialmente peligrosa. Easterling y sus colegas estudiaron (1988) los efectos de la analgesia epidural en cinco mujeres con estenosis severa y demostraron los efectos inmediatos y profundos de las presiones de llenado decrecientes. Xia y sus colegas (2006) hacen énfasis en la administración de agentes anestésicos diluidos localmente en el espacio epidural. En mujeres hemodinámicamente estables, los fórceps o el parto al vacío, son usados por las indicaciones obstétricas estándar.

■ Insuficiencia aórtica

La regurgitación o insuficiencia de la válvula aórtica se caracteriza por el flujo diastólico de la sangre desde la aorta hacia el ventrículo izquierdo. Las causas frecuentes de insuficiencia anormal son la fiebre reumática, las anomalías del tejido conectivo y las lesiones congénitas. Con el síndrome de Marfán, la raíz aórtica puede dilatarse y crear regurgitación (véase p. 967). La insuficiencia aguda también puede desarrollarse con endocarditis bacteriana o disección aórtica (véase pp. 965 y 967). Por último, tanto la insuficiencia valvular aórtica como la mitral han sido relacionadas con los supresores del apetito fenfluramina y dexfenfluramina y con los agonistas de la dopamina derivados de ergolina, cabergolina y pergolida (Gardin, 2000; Schade, 2007; Zanettini, 2007). En la insuficiencia crónica, se desarrollan hipertrofia y dilatación del ventrículo izquierdo, seguidas de fatiga de inicio lento, disnea y edema pulmonar, aunque generalmente sigue un rápido deterioro (véase cuadro 49-6).

La insuficiencia aórtica es generalmente bien tolerada durante el embarazo. Al igual que la insuficiencia de la válvula mitral, se cree que la resistencia vascular disminuida mejora la función hemodinámica. Si se desarrollan síntomas de insuficiencia cardíaca, se administran diuréticos y se recomienda el reposo en cama.

■ Estenosis pulmonar

Esta lesión suele ser congénita y también puede estar asociada con la tetralogía de Fallot o el síndrome de Noonan. La mayor carga hemodinámica del embarazo puede precipitar la insuficiencia cardíaca derecha o las arritmias auriculares en mujeres con estenosis severa. La corrección quirúrgica se realiza idealmente antes del embarazo, pero si los síntomas progresan, puede ser necesaria una valvuloplastia con balón antes del parto (Galal, 2015; Siu, 2001a).

Al estudiar los resultados del embarazo, Drenthen y sus colegas (2006) encontraron complicaciones cardíacas poco frecuentes en un grupo de 81 embarazos en 51 mujeres holandesas con estenosis pulmonar. La clasificación de la NYHA empeoró en dos mujeres y nueve experimentaron palpitaciones o arritmias. No se reportaron cambios en la función valvular pulmonar u otros eventos cardíacos adversos. Sin embargo, las tasas de complicaciones no cardíacas fueron significativas, 17% tuvo parto pretérmino, 15% tuvo hipertensión y 4% desarrolló tromboembolismo.

ENFERMEDAD CARDIACA CONGÉNITA

La incidencia de enfermedades cardíacas congénitas en Estados Unidos se aproxima a 11 por cada 1 000 recién nacidos vivos (Eg-

be, 2014). Con las cirugías modernas, aproximadamente 90% de los nacidos con enfermedad cardíaca congénita sobreviven hasta la edad fértil, y actualmente es el tipo más común de enfermedad cardíaca encontrada durante el embarazo (Brickner, 2014; Lindley, 2015). Específicamente, el análisis del banco de datos de la Muestra Nacional de Hospitalizados de Estados Unidos, expone un aumento lineal en la prevalencia de enfermedades cardíacas congénitas entre 2000 y 2010, de 6.4 a 9.0 por cada 10 000 mujeres admitidas para el parto (Thompson, 2015).

De los resultados del embarazo en mujeres con enfermedad cardíaca congénita en comparación con las que no la tenían, las probabilidades de complicaciones cardiovasculares y obstétricas fueron 10.5 a 35.5 y 1.2 a 2.1 veces más altas, respectivamente (Thompson, 2015). Además, las tasas de mortalidad materna fueron mayores para las mujeres con enfermedad cardíaca congénita que para las grávidas no afectadas: 17.8 y 0.7 por 10 000 partos, respectivamente. Opatowsky y sus colegas (2012) reportaron riesgos similares.

■ Defectos septales auriculares

Aproximadamente una cuarta parte de todos los adultos tiene un foramen oval patente (Miller, 2015). La mayoría de los defectos septales auriculares (ASD, *atrial septal defects*) son asintomáticos hasta la tercera o cuarta década. El defecto de segundo tipo representa 70%, y las anomalías mixomatosas de la válvula mitral asociadas con prolapso son comunes. La mayoría recomienda reparar si se descubre ASD en la edad adulta. El embarazo es bien tolerado a menos que se haya desarrollado hipertensión pulmonar, pero esto es poco común (Geva, 2014). El tratamiento de ASD durante el embarazo está indicado para la insuficiencia cardíaca congestiva o una arritmia. Basados en su investigación, Aliaga y sus colegas (2003) concluyeron que el riesgo de endocarditis con un ASD es insignificante.

Con el potencial de derivar la sangre de derecha a izquierda, es posible una *embolia paradójica*, es decir, la entrada de un trombo venoso a través del defecto septal y hacia la circulación arterial sistémica, es posible y puede causar un accidente cerebrovascular embólico (Erkut, 2006; Miller, 2015). En mujeres asintomáticas con ASD, la profilaxis del tromboembolismo es problemática, y las recomendaciones heterogéneas han sido resumidas por Kizer y Devereux (2005). Las medias de compresión y la heparina profiláctica también se han recomendado para una mujer embarazada con un ASD que está inmóvil o tiene otro factor de riesgo de tromboembolismo (Head, 2005).

■ Defectos septales ventriculares

Estas lesiones se cierran espontáneamente durante la infancia en 90% de los casos. La mayoría de los defectos son paramembranosos, y el grado de derivación de izquierda a derecha y los trastornos fisiológicos asociados están relacionados con el tamaño de la lesión. En general, si el defecto mide <1.25 cm², no se desarrollan hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca. Si el tamaño del defecto efectivo excede el del orificio de la válvula aórtica, los síntomas se desarrollan rápidamente. Por estas razones, la mayoría de los niños se someten a una reparación quirúrgica antes de que se desarrolle hipertensión pulmonar. Los adultos con grandes defectos no reparados desarrollan insuficiencia ventricular izquierda e hipertensión pulmonar y tienen una alta incidencia de endocarditis bacteriana (Brickner, 2000, 2014).

El embarazo es bien tolerado con desviaciones de tamaño de pequeño a moderado. Si las presiones arteriales pulmonares alcanzan niveles sistémicos, hay inversión o flujo bidireccional, *síndrome de Eisenmenger* (véase p. 960). Cuando esto se desarrolla, las tasas de mortalidad materna y fetal son significativamente más

altas y, por tanto, el embarazo generalmente no es aconsejable. La endocarditis bacteriana es más común con defectos no reparados, y la profilaxis antimicrobiana es a menudo requerida (p. 965). Como se muestra en el cuadro 49-4, 10 a 16% de los hijos nacidos de estas mujeres también tienen un defecto septal ventricular.

■ Defectos septales auriculoventriculares

Estos representan aproximadamente 3% de todas las malformaciones cardíacas congénitas y son distintos de los defectos septales ventriculares o auriculares aislados. Un defecto septal auriculoventricular (AV, *atrioventricular*) se caracteriza por una unión AV ovoide común. Este defecto está asociado con aneuploidía, síndrome de Eisenmenger y otras malformaciones (Altin, 2015). En comparación con los defectos septales simples, las complicaciones son más frecuentes durante el embarazo. En una revisión de 48 embarazos en 29 mujeres afectadas, las complicaciones incluyeron deterioro persistente de la clase NYHA en 23%, arritmias significativas en 19% e insuficiencia cardíaca en 2% (Drenthen, 2005b). La enfermedad cardíaca congénita fue identificada en 15% de los descendientes.

■ Ducto arterioso persistente (patente)

El ducto conecta la arteria pulmonar izquierda proximal con la aorta descendente, distal a la arteria subclavia izquierda. El cierre funcional del ducto por vasoconstricción ocurre poco después del nacimiento a término. Las consecuencias fisiológicas con su persistencia están relacionadas con su tamaño. Las lesiones más significativas se reparan en la infancia, pero para las personas que no se someten a reparación, la tasa de mortalidad es alta después de la quinta década. (Brickner, 2014). En algunas mujeres más jóvenes con un ducto no reparado durante el embarazo, sin embargo, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia cardíaca o la cianosis se desarrollarán si la presión arterial sistémica disminuye y conduce a una inversión de la derivación de la sangre de la arteria pulmonar a la aorta (Vashisht, 2015). Un descenso repentino de la presión arterial en el momento del parto, como por ejemplo con una analgesia regional o hemorragia, puede provocar un colapso fatal. En consecuencia, la hipotensión es idealmente evitada, pero se trata enérgicamente si se desarrolla. La profilaxis para la endocarditis bacteriana está indicada en el momento del parto para los defectos no reparados (véase p. 965). Como se muestra en el cuadro 49-4, la incidencia de la herencia se aproxima a 4%.

■ Enfermedad cardíaca cianótica

Cuando las lesiones cardíacas congénitas producen una desviación de la sangre de derecha a izquierda que pasa por el lecho capilar pulmonar, se desarrolla cianosis. La lesión clásica y más frecuente en adultos y durante el embarazo es la *tetralogía de Fallot* (Lindley, 2015). Esta lesión se caracteriza por un defecto septal ventricular grande, estenosis pulmonar, hipertrofia ventricular derecha y una aorta cabalgante que recibe sangre de los ventrículos derecho e izquierdo. La magnitud de la desviación varía inversamente con la resistencia vascular sistémica. Por tanto, durante el embarazo, cuando la resistencia periférica disminuye, la desviación aumenta y la cianosis empeora.

En general, las mujeres con enfermedad cardíaca cianótica tienen un mal desempeño durante el embarazo. Con la tetralogía de Fallot no corregida, las tasas de mortalidad materna se acercan a 10%. Existe una relación entre la hipoxemia crónica, la policitemia y los resultados del embarazo como el aborto involuntario y la morbilidad perinatal. Cuando la hipoxemia es lo suficientemente intensa como para estimular un aumento del hematocrito por en-

cima de 65% en volumen, el riesgo de pérdida del embarazo es prácticamente de 100%.

Aunque no todas las lesiones cianóticas son reparables, con una corrección quirúrgica satisfactoria antes del embarazo, los resultados maternos y fetales han mejorado mucho. En una revisión de 197 embarazos en 99 mujeres con tetralogía de Fallot corregida quirúrgicamente, el embarazo por lo general fue bien tolerado, y ninguna madre murió. Aun así, casi 9% de los embarazos se complicaron por eventos cardíacos adversos, como arritmias e insuficiencia cardíaca de inicio reciente o empeoramiento (Balci, 2011; Kamiya, 2012). Para mujeres con un reemplazo de la válvula pulmonar, el embarazo no afecta adversamente la función del injerto (Oosterhof, 2006). Antes o después de la concepción, a las mujeres con tetralogía de Fallot se les ofrece asesoramiento genético y evaluación por el síndrome de supresión 22q11 (Lindley, 2015).

Algunas mujeres con *anomalía de Ebstein*, caracterizadas por una válvula tricúspide mal posicionada y mal formada, pueden alcanzar la edad reproductiva. La insuficiencia ventricular derecha por sobrecarga de volumen y cianosis son comunes durante el embarazo. En ausencia de cianosis, insuficiencia cardíaca o arritmias significativas, las mujeres afectadas en general toleran bien el embarazo (Brickner, 2014).

■ Embarazo después de la reparación quirúrgica

Trasposición de los grandes vasos

El embarazo después de la corrección quirúrgica de trasposición tiene riesgos prominentes. Canobbio (2006) y Drenthen (2005a), cada uno con sus colegas, describieron los resultados de 119 embarazos en 68 mujeres: 90% tenía un procedimiento previo de Mustard y 10%, un procedimiento anterior de Senning. Durante el embarazo, una cuarta parte tenía arritmias, 12% desarrolló insuficiencia cardíaca, y una requirió trasplante cardíaco posteriormente. Una mujer murió repentinamente un mes después del parto, y otra murió 4 años después. Un tercio de los neonatos nacieron pretérminos. En otro informe de 60 embarazos en 34 mujeres que se habían sometido a una reparación de transposición, aproximadamente un cuarto terminó en aborto involuntario, y otro cuarto tuvo un parto pretérmino (Trigas, 2014). El deterioro en la clase funcional ocurrió en siete mujeres y el deterioro documentado en la función sistólica ocurrió en cuatro mujeres. Finalmente, dos mujeres requirieron reanimación durante el parto, y una experimentó taquicardia supraventricular durante el trabajo de parto. De otros defectos, en mujeres con tronco arterioso reparado y *ventrículo derecho con salida doble*, también se han descrito embarazos exitosos, aunque accidentados (Drenthen, 2008; Hoen-dermis, 2008).

Ventrículo único funcional

Con el *síndrome cardíaco izquierdo hipoplásico*, se espera que casi 70% de las mujeres afectadas sobrevivan hasta la edad adulta y con frecuencia queden embarazadas (Feinstein, 2012). Las que se han sometido a una *reparación de Fontan* tienen un riesgo particularmente alto de complicaciones. En resumen, este procedimiento consiste en desviar sangre mediante una anastomosis quirúrgica desde la vena cava hasta la arteria pulmonar sin pasar por el ventrículo derecho. La sangre fluye pasivamente a la vasculatura pulmonar. Así, las pacientes con una paliación de Fontan son muy dependientes de la precarga (Lindley, 2015).

De los resultados de una revisión de 14 mujeres que concibieron después de una reparación Fontan, se encontró que seis abortaron espontáneamente todos los embarazos, y otras ocho lleva-

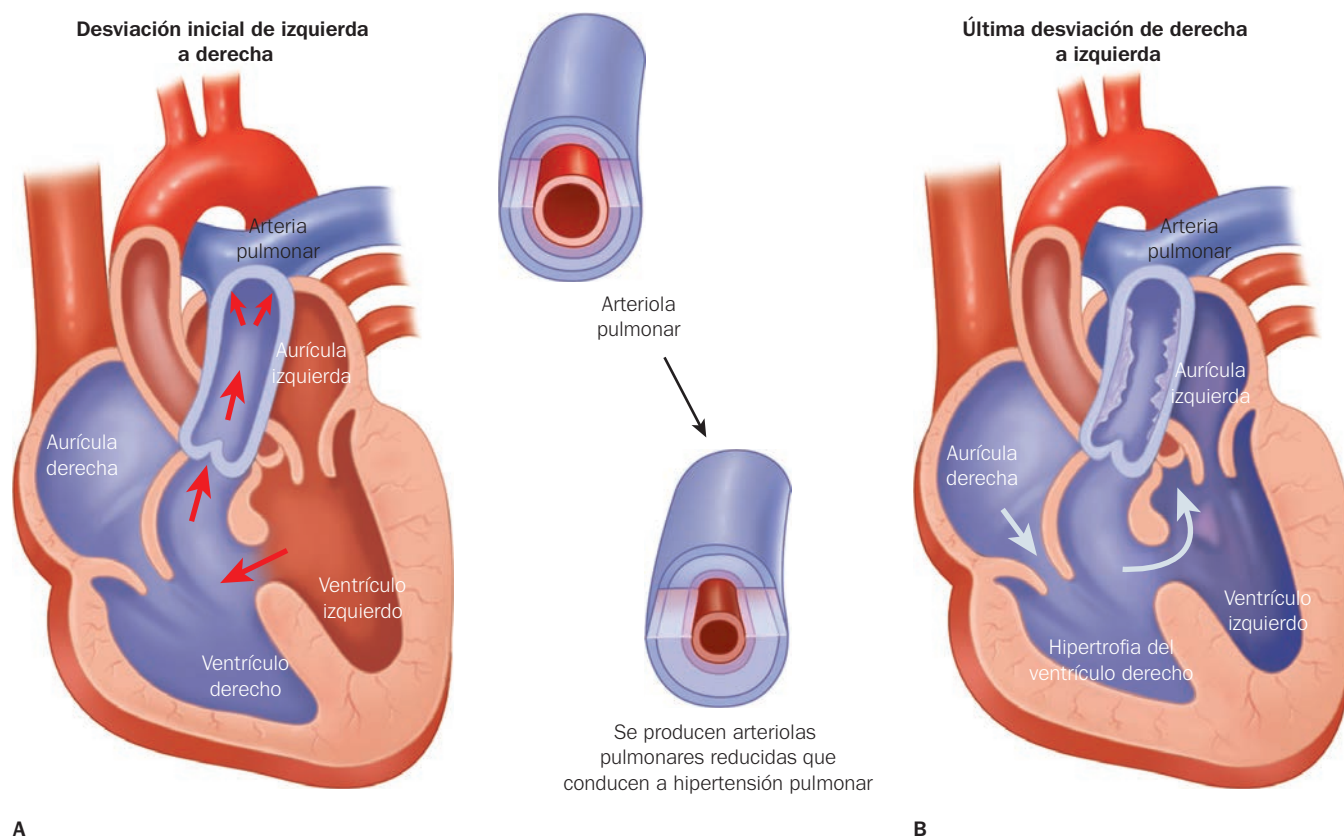


FIGURA 49-4 El síndrome de Eisenmenger se debe a un defecto septal ventricular (VSD, *ventricular septal defect*). **A.** Desviación sustancial de izquierda a derecha a través de VSD conduce a los cambios morfológicos en las arterias y arteriolas pulmonares más pequeñas. Específicamente, la hipertrofia medial, las proliferaciones celulares intimaes y la fibrosis conducen al estrechamiento o cierre de la luz del vaso. Estos cambios vasculares crean hipertensión pulmonar y una reversión resultante de la derivación intracardíaca. **B.** Con hipertensión pulmonar sostenida, a menudo se desarrollan aterosclerosis extensa y calcificación en las grandes arterias pulmonares. Aunque aquí se muestra una VSD, el síndrome de Eisenmenger también puede desarrollarse en asociación con un defecto septal auricular grande o ducto arterioso patente.

ron el embarazo adecuadamente (Cauldwell, 2016). Las complicaciones cardíacas incluyeron arritmias y tromboembolismo. Diez neonatos nacieron pretérminos y ocho neonatos eran pequeños para su edad gestacional. Similares complicaciones conciernen al ventrículo derecho sistémico materno, esto quiere decir, una complicación en la cual el ventrículo derecho más que el izquierdo bombean sangre hacia la circulación sistémica.

■ Síndrome de Eisenmenger

Aquí se describe la hipertensión pulmonar secundaria que se produce de cualquier lesión secundaria. El síndrome se desarrolla cuando la resistencia vascular pulmonar excede la resistencia sistémica y conduce a desviación concomitante de derecha a izquierda. Los defectos subyacentes más comunes son los defectos septales auriculares o ventriculares y ducto arterioso persistente (véase [figura 49-4](#)). Las pacientes son asintomáticas por años, pero eventualmente la hipertensión pulmonar se convierte en lo suficientemente severa como para causar esta desviación (Greutmann, 2015).

Las mujeres embarazadas con síndrome de Eisenmenger toleran poco la hipotensión y generalmente la muerte es causada por insuficiencia ventricular derecha con choque cardiogénico. En una revisión de 44 casos en el año 1978, las tasas de mortalidad perinatal y materna fueron aproximadamente de 50%(Gleicher, 1979). En una revisión posterior de 73 embarazos, Weis y sus colaboradores (1998) informaron acerca de una tasa de muerte materna de

36%. Tres de las 26 muertes fueron antes del parto, el resto de las mujeres murieron intraparto o en el lapso de un mes después del parto. En un estudio posterior de 13 grávidas, una madre murió 17 días después del parto, y hubo cinco muertes perinatales (Wang, 2011). *Dados estos pobres resultados tanto para la madre como para el feto, el síndrome de Eisenmenger está considerado como de absoluta contraindicación para el embarazo* (Brickner, 2014; Lindley, 2015; Meng, 2017; Warnes, 2015). El manejo de las mujeres que han quedado embarazadas ha sido recientemente detallado por Broberg (2016) y es explicado en la siguiente sección.

HIPERTENSIÓN PULMONAR

La presión de la arteria pulmonar normal media en reposo es de 12 a 16 mmHg. La resistencia vascular pulmonar en el embarazo tardío es de 80 dyne/sec/cm⁻⁵, lo cual es 34% menos que el valor cuando no existe embarazo de 120 dyne/sec/cm⁻⁵ (Clark, 1989). La *hipertensión pulmonar* se define en mujeres no embarazadas como la presión pulmonar media en reposo >25 mmHg.

El actual sistema de clasificación clínica, mostrado en el [cuadro 49.7](#), incluye cinco grupos de trastornos que causan hipertensión pulmonar (Galiè, 2016). Existen importantes distinciones terapéuticas y de pronóstico entre el grupo 1 de hipertensión arterial pulmonar y los otros grupos. El grupo 1 indica que una enfermedad específica afecta las arteriolas pulmonares. Incluye la hiper-

CUADRO 49-7 Clasificación clínica exhaustiva de la hipertensión pulmonar**1. Hipertensión arterial pulmonar**

Idiopática
 Hereditaria
 Inducida por toxinas y fármacos
 Asociada con enfermedad del tejido conectivo, infecciones HIV, hipertensión portal, enfermedad cardíaca congénita, esquistosomiasis.

I' Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar

Idiopática
 Hereditaria
 Inducida por fármacos, toxinas y radiación
 Asociada a enfermedad del tejido conectivo, infecciones por HIV

I'' Hipertensión pulmonar persistente del neonato**2. Hipertensión pulmonar por enfermedad cardíaca izquierda**

Disfunción sistólica ventricular izquierda
 Disfunción diastólica ventricular izquierda
 Enfermedad valvular
 Obstrucción congénita/adquirida del tracto de entrada-salida cardíaco izquierdo y cardiomiopatías congénitas
 Estenosis congénita/adquirida de la vena pulmonar

3. Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares y/o hipoxia

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 Enfermedad pulmonar intersticial
 Otras enfermedades pulmonares con patrón obstructivo y restrictivo mixto
 Trastornos respiratorios del sueño
 Trastornos de hipoventilación alveolar
 Exposición crónica a altitudes altas
 Desarrollo de enfermedades pulmonares

4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y/ostr obstrucciones de la arteria pulmonar

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
 Otras obstrucciones de la arteria pulmonar, por ejemplo, tumores, arteritis, estenosis pulmonar, parásitos

5. Hipertensión pulmonar y/o mecanismos multifactoriales no esclarecidos

Trastornos hematológicos: hemólisis crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
 Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, neurofibromatosis
 Trastornos metabólicos: enfermedad de acumulación del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
 Otros: mediastinitis fibrosa, insuficiencia renal crónica

HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptado de Galiè, 2016.

tensión arterial pulmonar primaria o idiopática, así como aquellos casos secundarios a una causa conocida como enfermedad del tejido conectivo. Por ejemplo, aproximadamente un tercio de mujeres con esclerodermia y 10% con lupus eritematoso sistémico tiene hipertensión pulmonar (Rich, 2005). Otros casos en mujeres jóvenes son la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV, *human immunodeficiency virus*), enfermedad de células falciformes y tirotoxicosis (Newman, 2015; Sheffield, 2004).

En mujeres embarazadas, los trastornos del grupo 2 son más comunes. Otras causas en mujeres jóvenes es infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), la enfermedad de las células falciformes y la tirotoxicosis.

■ Diagnóstico

Los síntomas pueden ser vagos, y la disnea con el esfuerzo es la más frecuente. Con los trastornos del grupo 2, la ortopnea y la disnea nocturna también suelen estar presentes. La angina y el

síncope se producen cuando el gasto del ventrículo derecho está fijo y sugiere enfermedad avanzada. La radiografía de tórax a menudo muestra agrandamiento de las arterias hiliares pulmonares y marcas periféricas atenuadas. Esto también puede revelar causas parenquimatosas de hipertensión. La ecocardiografía no invasiva puede proporcionar una estimación de las presiones de la arteria pulmonar, aunque el cateterismo cardíaco sigue siendo el recurso estándar para la medición. En dos estudios con una combinación de 51 mujeres embarazadas que se sometieron a ecocardiografía y cateterismo cardíaco, las presiones de la arteria pulmonar fueron sobreestimadas significativamente por ecocardiografía en alrededor de un tercio de los casos (Penning, 2001; Wylie, 2007).

■ Pronóstico

Independientemente de la etiología, la evolución común final de la hipertensión pulmonar es la insuficiencia cardíaca derecha y la

muerte. La duración promedio de supervivencia después del diagnóstico es <4 años (Krex, 2015). Dicho esto, la longevidad depende de la gravedad y la causa de la hipertensión pulmonar en el momento del diagnóstico. Como veremos más adelante, algunos trastornos responden a intervenciones médicas, que pueden mejorar la calidad de vida. El asesoramiento preconcepcional y anti-conceptivo son imprescindibles (Gei, 2014).

■ Embarazo

La tasa de mortalidad materna es apreciable en las mujeres afectadas, y esto es especialmente evidente en la hipertensión pulmonar idiopática. En el pasado, con frecuencia no se identificaban de manera adecuada tanto las causas como la severidad de la hipertensión. Así, aunque la mayoría de los casos graves de hipertensión arterial pulmonar idiopática tuvieron el peor pronóstico, fue erróneamente asumido que todos los tipos de hipertensión pulmonar eran igualmente peligrosos. Con el uso generalizado de la ecocardiografía, las lesiones menos graves con un mejor pronóstico son ahora perceptibles. Bédard y sus colaboradores (2009) informaron que las estadísticas de la tasa de mortalidad materna mejoraron durante la década que terminó en 2007 (25%) en comparación con los de la década que termina en 1996 (38%). Es importante destacar que casi 80% de las muertes se produjeron durante el primer mes después del parto. Más recientemente, Meng y sus colaboradores (2017) informaron tasas de mortalidad de 23% con el grupo 1 y 5% con los otros grupos. La mortalidad fue relacionada con la severidad de la hipertensión pulmonar.

Como se explicó, el embarazo está contraindicado con enfermedad severa, especialmente en mujeres con cambios arteriales pulmonares, la mayoría de los casos en el grupo 1. En el caso de enfermedad más leve con otras causas, siendo el grupo 2 el más frecuente, el pronóstico es más favorable (Meng, 2017). Con el uso más frecuente de la ecocardiografía y la cateterización de la arteria pulmonar en mujeres jóvenes con enfermedad cardíaca, hemos identificado mujeres con hipertensión pulmonar leve a moderada que toleran bien el embarazo, el trabajo de parto y el parto. Un ejemplo descrito por Sheffield y Cunningham (2004) es el de la hipertensión pulmonar que se desarrolla con tirotoxicosis, pero es reversible con tratamiento. Del mismo modo, Boggess y sus colegas (1995) estudiaron nueve mujeres con enfermedad pulmonar intersticial y restrictiva con diversos grados de hipertensión pulmonar, y todos embarazos tolerados razonablemente bien.

■ Manejo

El tratamiento de mujeres embarazadas sintomáticas incluye limitación de actividad y evitación de la posición supina en la gestación avanzada. Los diuréticos, los suplementos de oxígeno y los vasodilatadores pulmonares son tratamientos estándares para los síntomas. Algunos recomiendan anticoagulación (Hsu, 2011). Varios informes describen el uso exitoso de vasodilatadores de la arteria pulmonar intravenosa. (Badalian, 2000; Garabedian, 2010; Goya, 2014). Los análogos de la prostaciclina que pueden administrarse parenteralmente incluyen epoprostenol y treprostinil, mientras que el iloprost se inhala. Cada uno se ha utilizado en mujeres grávidas. El óxido nítrico inhalado es una opción que se ha empleado en casos de descompensación cardiopulmonar aguda (Lane, 2011). Según lo revisado por Obicán y Cleary (2014), los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, como sildenafil, causan vasodilatación tanto de los lechos vasculares sistémicos como pulmonares y tienen un efecto inotrópico sobre el ventrículo derecho hipertrófico. Estos también se han utilizado durante el embarazo (Goland, 2010; Hsu, 2011; Meng, 2017). El bosentan, un antagonista del receptor de

endotelina, es teratogénico en ratones y está contraindicado en el embarazo (Obicán, 2014).

Durante el trabajo de parto y el parto, estas mujeres están en mayor riesgo cuando el retorno venoso y el llenado del ventrículo derecho disminuyen. Para evitar la hipotensión, se presta una atención cuidadosa a la inducción de la analgesia epidural y a la prevención de la pérdida de sangre y el tratamiento en el parto (Meng, 2017).

CARDIOMIOPATÍAS

La Asociación Americana del Corazón define estas afecciones como un grupo heterogéneo de enfermedades miocárdicas asociadas a la disfunción mecánica y/o eléctrica. Las mujeres afectadas por lo general, pero no invariablemente, tienen hipertrofia ventricular inapropiada o dilatación. Las miocardiopatías se derivan de diversas causas, algunas de las cuales son genéticas (Maron, 2006). De las dos divisiones principales, las *miocardiopatías primarias* se limitan única o predominantemente al músculo cardíaco. Ejemplos son: la miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatías dilatadas y miocardiopatía periparto. Las *cardiomiopatías secundarias* son el resultado de trastornos sistémicos generalizados que producen afectación miocárdica patológica. La diabetes, el lupus eritematoso sistémico, la hipertensión crónica y los trastornos de la tiroides son afecciones representativas.

■ Cardiomiopatía hipertrófica

Los estudios epidemiológicos sugieren que este trastorno es común y afecta a aproximadamente 1 de cada 500 adultos (Herrey, 2014; Maron, 2004). Caracterizada por hipertrofia cardíaca, desorden de miocitos y fibrosis intersticial, la afección es causada por mutaciones en cualquiera de más de una docena de genes que codifican proteínas sarcomerianas cardíacas en hasta 60% de los pacientes afectados. En tales casos, la herencia es autosómica dominante y la detección genética es compleja (Elliott, 2014). Otras causas genéticas y no genéticas representan de 5 a 10% de los casos, y la causa se desconoce en aproximadamente 25%. La anomalía del músculo miocárdico se caracteriza por una hipertrofia miocárdica del ventrículo izquierdo con un gradiente de presión contra la salida del ventrículo izquierdo. El diagnóstico se establece mediante la identificación ecocardiográfica de un ventrículo izquierdo hipertrofiado y no dilatado en ausencia de otras afecciones cardiovasculares.

La mayoría de las mujeres afectadas son asintomáticas, pero pueden aparecer disnea, dolor anginoso o atípico en el pecho, síncope y arritmias. Las arritmias complejas pueden progresar a muerte súbita, que es la causa más frecuente de muerte. Las pacientes asintomáticas con carreras de taquicardia ventricular son especialmente propensas a la muerte súbita. Los síntomas suelen empeorar con el ejercicio.

Aunque los informes limitados sugieren que el embarazo es bien tolerado, los eventos cardíacos adversos son frecuentes. En un análisis de 271 embarazos en 127 mujeres afectadas, no hubo muertes maternas. Sin embargo, más de una cuarta parte tuvo al menos un síntoma cardíaco adverso, como disnea, dolor de pecho o palpitaciones (Thaman, 2003). Basado en una revisión sistemática que incluyó a 237 mujeres con cardiomiopatía hipertrófica que tuvieron un total de 408 embarazos, Schinkel (2014) calculó una tasa de mortalidad materna de 0.5%. El empeoramiento de los síntomas u otras complicaciones se produjo en 29%, y 26% tuvo un parto pretérmino.

El manejo es similar al de la estenosis aórtica. Se prohíbe el ejercicio intenso durante el embarazo. Se evitan cambios de posición

abruptos para prevenir la vasodilatación refleja y la disminución de la precarga. Del mismo modo, los fármacos que provocan diuresis o disminuyen la resistencia vascular generalmente no se usan. Si se desarrollan síntomas, especialmente angina, se administran fármacos betaadrenérgicos o que bloquean los canales de calcio. La vía de parto del feto está determinada por indicaciones obstétricas. La elección de la anestesia es controvertida y algunos autores consideran que la anestesia general es la más segura (Pitton, 2007). Los neonatos rara vez muestran lesiones hereditarias al nacer.

■ Miocardiopatía dilatada

Esta afección se caracteriza por agrandamiento del ventrículo izquierdo y/o derecho y la función sistólica reducida en ausencia de enfermedad coronaria, valvular, congénita o sistémica conocida por causar disfunción miocárdica. Aunque hay muchas causas conocidas de miocardiopatía dilatada, tanto heredada como adquirida, la etiología permanece indefinida en aproximadamente la mitad de los casos (Stergiopoulos, 2011). Algunos son el resultado de infecciones virales, incluyendo miocarditis y HIV (Barbaro, 1998; Felker, 2000). Otras causas, que son potencialmente reversibles, incluyen el alcoholismo, el abuso de cocaína y la enfermedad tiroidea. Watkins y sus colaboradores (2011) estudiaron muchas mutaciones genéticas complejas asociadas con formas hereditarias de miocardiopatía dilatada.

■ Miocardiopatía periparto

Este trastorno es similar a otras formas de miocardiopatía dilatada no isquémica excepto por su relación única con el embarazo. (Pyatt, 2011). De hecho, la miocardiopatía periparto comparte una predisposición genética con la miocardiopatía idiopática dilatada esporádica y familiar (Ware, 2016). Actualmente es un diagnóstico de exclusión después de una evaluación concurrente para la insuficiencia cardíaca periparto.

Aunque el término cardiomiopatía de periparto ha sido utilizado ampliamente, al menos hasta hace poco, poca evidencia ha apoyado la idea de una única miocardiopatía inducida por el embarazo. Pearson (2000) reportó los resultados de un taller del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre que estableció los siguientes criterios diagnósticos:

1. Desarrollo de insuficiencia cardíaca en el último mes de embarazo o dentro de los 5 meses posteriores al parto.
2. Ausencia de una causa identificable para la insuficiencia cardíaca.
3. Ausencia de enfermedad cardíaca reconocible antes del último mes de embarazo.
4. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo demostrada por los criterios ecocardiográficos clásicos, como la fracción de eyección deprimida o el acortamiento fraccional junto con un ventrículo izquierdo dilatado (figura 49-5).

La etiología de la miocardiopatía periparto permanece desconocida y se han propuesto causas que incluyen miocarditis viral, respuesta inmune anormal al embarazo, respuesta aberrante a la mayor carga hemodinámica del embarazo, interacciones hormonales, desnutrición, inflamación y apoptosis. (Elkayam, 2011). Otros criterios sugieren que el estrés oxidativo durante el embarazo tardío conduce a la escisión proteolítica de la prolactina (Hilfiker-Kleiner, 2014). El fragmento de prolactina resultante de 16 kDa es cardiotóxico y puede alterar el metabolismo de los cardiomiocitos y la contractilidad. La terapia con bromocriptina ha sido sugerida porque inhibe la secreción de prolactina. En un estudio preliminar, la bromocriptina mejoró la recuperación de las mujeres afectadas,

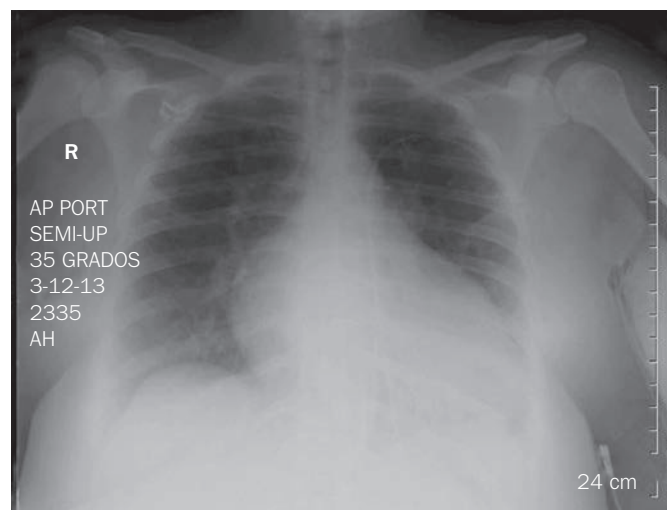


FIGURA 49-5 Miocardiopatía periparto con edema pulmonar leve. Proyección antero-posterior de la radiografía de tórax de una mujer con un corazón anormalmente agrandado y opacificación perihiliar leve consistente con la miocardiopatía dilatada.

y un ensayo aleatorio actualmente está reclutando pacientes (Haghikia, 2015; Sliwa, 2010).

Los trastornos hipertensivos a menudo coexisten con la miocardiopatía periparto, y otro mecanismo propuesto vincula la miocardiopatía periparto a preeclampsia (Cunningham, 2012; Fong, 2014; Patten, 2012). Los factores antiangiogénicos, ya conocidos por estar asociados con la preeclampsia, pueden inducir cardiomiopatía de periparto en ratones susceptibles. Así, la miocardiopatía puede precipitarse por factores antiangiogénicos en un huésped susceptible debido a factores proangiogénicos insuficientes.

Varios investigadores describen una vía común que une estas etiologías sugeridas (Arany, 2016; Hilfiker-Kleiner, 2014). En concreto, el estrés oxidativo desequilibrado y un alto nivel de prolactina conduce a la producción del fragmento de prolactina de 16 kDa que parece tanto iniciar como propagar la enfermedad. El fragmento, que afecta principalmente al endotelio, junto con factores antiangiogénicos adicionales podría perturbar el equilibrio angiogénico durante el puerperio y, por tanto, perjudicar la función cardíaca.

Sin una etiología comprobada, el diagnóstico de miocardiopatía periparto actualmente requiere que se excluyan otras causas de disfunción cardíaca. Bültmann y sus colegas (2005) estudiaron muestras de biopsias endomiocárdicas de 26 mujeres con cardiomiopatía de periparto e informaron que más de la mitad tenía evidencia histológica de “miocarditis límite”. Señalaron material genómico viral para parvovirus B19, herpes virus humano 6, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. Por otra parte, en el Hospital Parkland se encontró que la insuficiencia cardíaca “idiopática” fue causada por una enfermedad cardíaca hipertensiva, estenosis mitral clínicamente silenciosa, obesidad o miocarditis viral (Cunningham, 1986). De hecho, 20% de las mujeres con hipertensión crónica tratada en el embarazo tienen hipertrofia concéntrica (Ambia, 2017).

Ntusi y sus colaboradores (2015) analizaron las características clínicas de 30 mujeres con miocardiopatía de periparto comparadas con 53 mujeres con insuficiencia cardíaca hipertensiva. Con cardiomiopatía, los síntomas comenzaron después del parto en todas las mujeres, mientras que los síntomas comenzaron antes

del parto en 85% de las mujeres con insuficiencia cardiaca hipertensiva. La miocardiopatía periparto fue relacionada significativamente con la gestación gemelar, el tabaquismo y las anomalías ecocardiográficas. En contraste, las pacientes con insuficiencia cardiaca hipertensiva con más frecuencia tenían antecedentes familiares de hipertensión y preeclampsia en un embarazo previo, taquicardia, e hipertrofia ventricular izquierda en ecocardiografía.

La incidencia de miocardiopatía de periparto varía considerablemente y depende de la diligencia para la búsqueda de una causa. En una revisión de la base de datos de Muestras de Pacientes Hospitalizados de la Nación, la incidencia aumentó de 1 en 1 181 nacidos vivos en 2004 a 1 en 849 en 2011 (Kolte, 2014). Otros dos grandes estudios basados en la población citan una frecuencia de 1 en 2 000 a 2 800 nacidos vivos (Gunderson, 2011; Harper, 2012). En un estudio anterior del Hospital Parkland, identificamos miocardiopatía idiopática en aproximadamente sólo 1 en 15 000 partos, una incidencia similar a la de la miocardiopatía idiopática en mujeres jóvenes no embarazadas (Cunningham, 1986).

Pronóstico

Aproximadamente la mitad de las mujeres que sufren de miocardiopatía periparto recuperan la función ventricular basal dentro de los 6 meses después del parto. Pero en aquellas con insuficiencia cardiaca persistente, la tasa de mortalidad se acerca a 85% en 5 años (Moioli, 2010). En un grupo de 100 mujeres con miocardiopatía de periparto recién diagnosticadas, 72% tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq 50\%$, y 93% tenía supervivencia libre de eventos (McNamara, 2015). Sin embargo, seis mujeres experimentaron nueve eventos principales que incluyeron cuatro muertes, cuatro recibieron implantación de dispositivos de asistencia ventricular izquierda, y se realizó un trasplante de corazón. La recuperación a una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq 50\%$ se produjo en casi 90% de las mujeres cuya fracción de eyección basal fue de al menos 30%. Esto fue comparado con $<40\%$ en mujeres cuya fracción de eyección ventricular basal fue $<30\%$. La recuperación fue también relacionada con la línea basal del diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo. Li y sus colegas (2016) también encontraron que la fracción de eyección ventricular izquierda basal $<34\%$ y un nivel de péptido natriurético cerebral (BNP, *brain natriuretic peptide*) $>1\,860$ pg/mL se asoció con un riesgo tres veces mayor de disfunción sistólica ventricular izquierda persistente.

Embarazo posterior

De los estudios más grandes sobre el tema, aproximadamente un tercio de mujeres con antecedentes de miocardiopatía del periparto sufren recaída con empeoramiento de los síntomas y deterioro de la función ventricular izquierda durante otro embarazo (Elkayam, 2014a). El riesgo de recaída en mujeres con disfunción ventricular izquierda persistente es sustancialmente mayor que en aquellas que han desarrollado la función ventricular normal antes de un embarazo posterior (Hilfiker-Kleiner, 2017). Pero la normalización de la función ventricular izquierda no garantiza un embarazo sin complicaciones, porque aproximadamente 20% de estas mujeres están en riesgo de deterioro en la función ventricular izquierda.

Otros tipos de miocardiopatía

La *displasia ventricular derecha arritmogénica* es una miocardiopatía única definida histológicamente por reemplazo progresivo del miocardio ventricular derecho con tejido adiposo y fibroso. Tiene una prevalencia en la población estimada de 1 en 5 000, predispone a

las taquiarritmias ventriculares y es una causa de muerte súbita, particularmente en individuos más jóvenes (Agir, 2014; Elliott, 2008). El riesgo adicional de embarazo en mujeres con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho se desconoce, sin embargo, basándose en su revisión sistemática, Krul y sus colegas (2011) no aconsejan el embarazo.

La *miocardiopatía restrictiva* es probablemente el tipo menos frecuente. Esta cardiomiopatía hereditaria se caracteriza por un patrón de llenado ventricular en el que el empeoramiento de la rigidez miocárdica eleva la presión ventricular precipitadamente y permite solamente un pequeño volumen de llenado (Elliott, 2008). Debido al curso clínico severo y al mal pronóstico en general, no se aconseja el embarazo (Krul, 2011). La *miocardiopatía de Takotsubo* es una forma rara de hinchazón de la pared apical del ventrículo izquierdo aguda reversible (Kraft, 2017).

INSUFICIENCIA CARDIACA

Independientemente de la condición subyacente que causa la disfunción cardiaca, las mujeres que desarrollan insuficiencia cardiaca del periparto casi siempre tienen complicaciones obstétricas que contribuyen o precipitan la insuficiencia cardiaca. Por ejemplo, la preeclampsia es común y puede precipitar la falla de poscarga. De hecho, los resultados del Registro de Enfermedad Cardiaca y Embarazo indican que las mujeres con cardiopatía preexistente que desarrollan preeclampsia tienen un riesgo de 30% de desarrollar insuficiencia cardiaca durante el embarazo (Ruys, 2014). Además, los estados de alto gasto cardiaco causados por hemorragia y anemia aguda elevan la carga de trabajo cardiaca y magnifican los efectos fisiológicos de la función ventricular comprometida. Del mismo modo, la infección y el síndrome de sepsis aumentan el gasto cardiaco y la utilización del oxígeno y deprimen la función miocárdica.

En muchas poblaciones, la hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida es la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca en el embarazo. Muchas de estas mujeres tienen hipertrofia ventricular izquierda concéntrica (Ambia, 2017). En algunos casos, una hipertensión precedente leve no diagnosticada causa cardiomiopatía encubierta, y cuando se desarrolla una preeclampsia sobreañadida, juntas pueden causar insuficiencia cardiaca periparto, por lo demás inexplicable. La obesidad es un cofactor frecuente con hipertensión crónica, y también se asocia con hipertrofia ventricular (Kenchaiah, 2002).

Diagnóstico

La insuficiencia cardiaca congestiva puede tener un inicio gradual o puede presentarse como un edema pulmonar agudo "relámpago". El inicio de la insuficiencia cardiaca se encuentra muy probablemente al final del segundo/comienzo del tercer trimestres y periparto (Ruys, 2014). Entre los síntomas, la disnea es universal y otras son ortopnea, palpitaciones, dolor de pecho subesternal, una disminución repentina en la capacidad de completar los deberes habituales, y tos nocturna. Los hallazgos clínicos incluyen estertores bibasales persistentes, hemoptisis, edema progresivo, taquipnea y taquicardia (Sheffield, 1999). Los hallazgos radiográficos de contraste por lo general, son cardiomegalia y edema pulmonar (véase figura 49-5).

De manera aguda, suele haber insuficiencia sistólica, y la ecocardiografía muestra una fracción de eyección <0.45 o un acortamiento fraccional $<30\%$, o ambos, y una dimensión diastólica final >2.7 cm/m² (Hibbard, 1999). La insuficiencia diastólica coincidente también puede ser encontrada, dependiendo de la causa subyacente (Redfield, 2016).

■ Manejo

El edema pulmonar por insuficiencia cardíaca suele responder con prontitud con administración diurética para reducir la precarga. La hipertensión es común, y la reducción de la poscarga se logra con hidralazina u otro vasodilatador. Debido a los efectos fetales marcados, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se retienen hasta después del parto. Con la insuficiencia cardíaca crónica, la incidencia de tromboembolismo asociado es alto y, por tanto, a menudo se recomienda heparina profiláctica.

Los dispositivos de asistencia ventricular izquierda ahora se emplean con más frecuencia para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. Unos pocos informes describen su uso durante el embarazo (LaRue, 2011; Sims, 2011). Se informó que la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) puede salvar la vida en una mujer con cardiomiopatía del periparto fulminante, y se puede usar en mujeres con hipertensión pulmonar (Meng, 2017; Smith, 2009).

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

En Estados Unidos los individuos con mayor riesgo de endocarditis son aquellos con lesiones cardíacas congénitas, con consumo de drogas por vía intravenosa, enfermedad valvular degenerativa y dispositivos intracardiacos (Karchmer, 2015). La *endocarditis bacteriana subaguda* generalmente proviene de una infección bacteriana de baja virulencia sobreañadida a una lesión estructural subyacente. Estas suelen ser infecciones valvulares nativas. Los organismos que causan endocarditis indolente son más a menudo estreptococos del grupo *viridans* o especies de estafilococos o enterococos. Entre los consumidores de drogas por vía intravenosa y aquellos con infecciones relacionadas con cateterismo, predomina el *Staphylococcus aureus*. Con infecciones valvulares protésicas, *Staphylococcus epidermidis* es una causa frecuente. *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria gonorrhoeae* ocasionalmente puede causar enfermedad aguda y fulminante. Otros han reportado *Neisseria sicca* y *N. mucosa*, estreptococos del grupo B, y endocarditis por *Escherichia coli* durante el embarazo o periparto (Cox, 1988; Deger, 1992; Kangavari, 2000; Kulaš, 2006).

■ Diagnóstico y manejo

Los síntomas de endocarditis infecciosa varían y con frecuencia se desarrollan de forma insidiosa. La fiebre, a menudo con escalofríos, se ve en 80 a 90% de los casos, se escucha un soplo en hasta 85%, y son comunes la anorexia, la fatiga y otros síntomas constitucionales (Karchmer, 2015). Las pistas clínicas son anemia, proteinuria y manifestaciones de lesiones embólicas que incluyen petequias, cambios neurológicos focales, dolor torácico o abdominal e isquemia en una extremidad. En algunos casos, se desarrolla insuficiencia cardíaca. Los síntomas pueden persistir durante varias semanas antes de que se haga el diagnóstico, y es necesario un alto índice de sospecha.

El diagnóstico se realiza utilizando los criterios de Duke, que incluyen hemocultivos positivos para organismos típicos y evidencia de implicaciones del endocardio (Hoen, 2013; Pierce, 2012). La ecocardiografía puede ser un medio para el diagnóstico, pero las lesiones <2 mm o aquellas en la válvula tricúspide pueden no advertirse. Si no hay seguridad, la ecocardiografía transesofágica es precisa e informativa. Es importante destacar que un estudio ecocardiográfico negativo no excluye la endocarditis.

El tratamiento es principalmente médico, y la determinación del organismo infectante y sus sensibilidades es imperativa para

la selección antimicrobiana. Las pautas para el tratamiento antibiótico adecuado son publicadas por sociedades profesionales y se actualizan periódicamente (Habib, 2015; Karchmer, 2015). La bacteriemia recalcitrante y la insuficiencia cardíaca debida a una disfunción valvular son sólo algunas de las razones por las que la infección valvular persistente puede requerir reemplazo.

■ Embarazo

La endocarditis infecciosa es poco frecuente durante el embarazo y el puerperio. Durante un periodo de 7 años, la incidencia de endocarditis en el Parkland Hospital se aproximó a 1 en 16 000 nacimientos, y dos de siete mujeres murieron (Cox, 1988). Las tasas de mortalidad materna y fetal varían de 25 a 35% (Habib, 2015; Seaworth, 1986). En una revisión sistemática de la endocarditis infecciosa durante el embarazo, los factores de riesgo fueron el uso de drogas por vía intravenosa (14%), enfermedad cardíaca congénita (12%) y enfermedad cardíaca reumática (12%) (Kebed, 2014). Los patógenos más comunes fueron especies estreptocócicas (43%) y estafilocócicas (26%). Entre 51 embarazos, la tasa de mortalidad materna fue de 11%.

■ Profilaxis de endocarditis

Durante años, los pacientes con problemas valvulares cardíacos recibieron antibióticos periprocesales para la profilaxis de la endocarditis. Actualmente, sin embargo, las recomendaciones son más estrictas. La Asociación Americana del Corazón recomienda profilaxis para procedimientos dentales en individuos con: 1) una válvula protésica o material protésico usado en una reparación valvular, 2) endocarditis previa, 3) defecto cardíaco cianótico no reparado o lesión reparada con defecto residual en los sitios protésicos, y 4) valvulopatía después del trasplante de corazón (Nishimura, 2017). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016) no recomienda la profilaxis de endocarditis, ya sea por parto vaginal o por cesárea en ausencia de infección pélvica, excepto con las lesiones citadas anteriormente. Las mujeres con mayor riesgo de endocarditis son aquellas con enfermedad cardíaca cianótica, válvulas protésicas, o ambas. Cuando esté indicado, y para mujeres que aún no estén recibiendo terapia antimicrobiana intra-parto para otra indicación que también proveería cobertura contra la endocarditis, los regímenes profilácticos se muestran en el [cuadro 49-8](#). Estos se administran cerca de 30 a 60 minutos antes del tiempo del parto previsto según sea factible.

ARRITMIAS

Tanto las arritmias cardíacas preexistentes como las de inicio reciente son a menudo detectadas durante el embarazo, el trabajo de parto, el parto y el puerperio (Joglar, 2014; Knotts, 2014). En un estudio de 73 mujeres con antecedentes de taquicardia supraventricular (SVT, *supraventricular tachycardia*), aleteo o fibrilación auricular paroxística, o taquicardia ventricular, las tasas de recurrencia durante el embarazo fueron 50, 52 y 27%, respectivamente (Silversides, 2006). Los mecanismos responsables para la mayor incidencia de arritmias durante el embarazo no están bien esclarecidos. A partir de algunos estudios, el estradiol y la progesterona son proarritmicos. El estrógeno aumenta el número de receptores adrenérgicos en el miocardio, y la respuesta adrenérgica parece ser mayor en el embarazo (Enriquez, 2014). Tal vez la hipocaliemia leve, pero normal del embarazo y/o el ascenso fisiológico en la frecuencia cardíaca contribuye a inducir arritmias. Alternativamente, su detección puede ser mayor debido a las frecuentes visitas típicas de la atención prenatal de rutina.

CUADRO 49-8 Profilaxis antibiótica para la endocarditis infecciosa en pacientes de alto riesgo**Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016)**

Estándar (IV): ampicilina 2 g o cefazolina o ceftriaxona 1 g

Alergia a la penicilina (IV): cefazolina o ceftriaxona 1 g o clindamicina 600 mg

Oral: amoxicilina 2 g

Asociación Americana del Corazón/Sociedad Europea de Cardiología (Karchmer, 2015)^a

Estándar: amoxicilina 2 g PO o ampicilina 2 g IV o IM

Alergia a la penicilina: claritromicina o azitromicina 500 mg PO; cefalexina 2 g PO; clindamicina 600 mg PO, IV o IM; o cefazolina o ceftriaxona 1 g IV o IM

IM (*intramuscularly*): intramuscularmente; IV (*intravenously*): por vía intravenosa.^a Cefazolina o ceftriaxona administrada 30 minutos y todas las demás administradas 1 hora antes del procedimiento.**Bradiarritmias**

Los ritmos cardíacos lentos, incluido el bloqueo cardíaco completo, son compatibles con un resultado exitoso del embarazo (Keepanasseril, 2015). Algunas mujeres con bloqueo cardíaco completo tienen síncope durante el trabajo de parto y el parto, y en ocasiones es necesaria la estimulación cardíaca temporal (Hidaka, 2006). De acuerdo con nuestra experiencia y la de otras colegas, las mujeres con marcapasos artificiales permanentes suelen tolerar bien el embarazo (Hidaka, 2011; Jaffe, 1987). Con dispositivos de frecuencia fija, el gasto cardíaco aparentemente se incrementa en volumen sistólico aumentado.

Las pacientes con marcapasos u otros implantes eléctricos requieren precauciones especiales durante la cirugía. La corriente dispersa puede interpretarse como una señal intracardiaca por el dispositivo implantado y puede provocar cambios de estimulación. Además, las quemaduras de miocardio pueden ser el resultado de la conducción de la corriente a través del electrodo de estimulación en lugar de la plataforma de conexión a tierra (Pinski, 2002). Con estos dispositivos, los pasos preventivos incluyen consulta de cardiología; electrocirugía bipolar o bisturí armónico en lugar de corriente monopolar; si es necesario, configuraciones monopolares mínimas; monitoreo de oximetría de pulso cardíaca continua, planes de contingencia para arritmias y proximidad de electrocirugía activa y electrodos de retorno (Crossley, 2011).

Taquicardias supraventriculares

La arritmia más frecuente vista en mujeres en edad reproductiva es la SVT paroxística. La prevalencia durante el embarazo es de 24 casos por cada 100 000 ingresos hospitalarios, y aproximadamente 20% experimentará exacerbaciones sintomáticas durante el embarazo (Enriquez, 2014). Curiosamente, la frecuencia cardíaca media de las mujeres embarazadas con SVT paroxística son más rápidas en comparación con las mujeres no embarazadas: 184 *versus* 166 bpm, respectivamente (Yu, 2015). Desde Hungría, Bánhid y sus colaboradores (2015) encontraron que aproximadamente la mitad de las mujeres con SVT paroxística tuvieron el inicio del padecimiento durante el embarazo. Cabe destacar que la SVT paroxística materna fue asociada con un riesgo dos veces mayor de defectos cardíacos del tabique, en particular defectos septales auriculares secundarios, en su descendencia.

En contraste, rara vez se presentan *fibrilación auricular* y *aleteo auricular* por primera vez durante el embarazo. De hecho, la fibrilación auricular de inicio reciente debe provocar una búsqueda de etiologías subyacentes que incluyen anomalías cardíacas, hiperti-

roidismo, embolia pulmonar, toxicidad por fármacos y trastornos electrolíticos (DiCarlo-Meacham, 2011). Las complicaciones mayores incluyen accidente cerebrovascular embólico, y cuando se asocia con estenosis mitral, el edema pulmonar puede desarrollarse en el embarazo posterior si la frecuencia ventricular aumenta.

Para el tratamiento agudo, las maniobras vagales, que incluyen maniobra de Valsalva, masaje del seno carotídeo, estimulación del reflejo nauseoso, inmersión de la cara en agua helada, elevación del tono vagal y bloqueo del nodo atrioventricular (Link, 2012; Page, 2015). La adenosina intravenosa es un nucleótido endógeno de acción corta que también bloquea la conducción nodal aureoventricular. Nuestras experiencias son similares a las de otros en que la adenosina es segura y efectiva para la cardioversión en mujeres grávidas hemodinámicamente estables (Page, 2015; Robins, 2004). La bradicardia fetal transitoria ha sido descrita con adenosina (Dunn, 2000).

Si la terapia farmacológica es ineficaz o está contraindicada, el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón recomiendan la cardioversión sincronizada en mujeres embarazadas con STV hemodinámicamente inestable (Page, 2015). Y aunque la cardioversión eléctrica con ajustes de energía estándar no está contraindicada en el embarazo, la vigilancia es importante. Barnes y sus colegas (2002) describieron un caso en el que la cardioversión de corriente directa condujo directamente a una contracción uterina sostenida y a bradicardia fetal. Además, el embarazo no tiene efecto en la operación de dispositivos implantables defibriladores-cardioversores (Boulé, 2014).

Si la cardioversión falla o no es segura debido a un trombo concurrente, entonces la anticoagulación a largo plazo y el control de la frecuencia cardíaca con fármacos son necesarios (DiCarlo-Meacham, 2011). Otras opciones de tratamiento recomendadas por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (Page, 2015) incluyen:

- Metoprolol o propranolol por vía intravenosa cuando la adenosina no es efectiva o está contraindicada.
- Verapamilo intravenoso cuando la adenosina y los agentes betabloqueadores son ineficaces o están contraindicados.
- Procainamida intravenosa.
- Amiodarona intravenosa con SVT potencialmente mortal y cuando otras terapias son ineficaces o están contraindicadas.

El embarazo puede predisponer a que de otra manera serían mujeres asintomáticas con *síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW)* para mostrar arritmias. En un estudio de 25 mujeres diagnosticadas con SVT antes del embarazo, tres de 12 mujeres con síndrome de

WPW y seis de 13 sin la condición desarrollaron SVT durante el embarazo (Pappone, 2003). En algunas pacientes, puede estar indicada la ablación de la vía accesorio. Driver y sus colaboradores (2015) han proporcionado una reevaluación sobre este aspecto.

■ Taquicardia ventricular

Esta forma de arritmia es poco frecuente en mujeres jóvenes sanas sin enfermedad cardíaca subyacente. Brodsky y sus colaboradores (1992) describieron a siete mujeres embarazadas con taquicardia ventricular de inicio reciente y revisaron 23 informes. La mayoría de estas mujeres no tenían enfermedad cardíaca estructural. En 14 casos, la taquicardia fue precipitada por ejercicio físico o estrés psicológico. Las anomalías encontradas incluyeron dos casos de infarto de miocardio, dos de intervalo QT prolongado y uno de taquicardia provocada por anestesia. Concluyeron que los eventos de embarazo precipitaron la taquicardia y recomendaron agentes betabloqueadores para el control. Como se analizó anteriormente (véase p. 964), ocasionalmente se producirá una displasia arritmogénica ventricular derecha en taquiarritmias ventriculares (Lee, 2006). Si es inestable, se indica una cardioversión de emergencia y los ajustes de energía estándar para adultos son adecuados (Jeebhoy, 2011; Lin, 2015).

■ Intervalo QT prolongado

Esta anomalía de conducción puede predisponer a los individuos a una arritmia ventricular potencialmente mortal conocida como *torsades de pointes* (Roden, 2008). Dos estudios que incluyeron 502 mujeres embarazadas con *síndrome de QT largo* reportaron un aumento significativo en los eventos cardíacos posparto, pero no durante el embarazo (Rashba, 1998; Seth, 2007). El aumento normal en el ritmo cardíaco durante el embarazo puede ser parcialmente protector. Paradójicamente, los agentes betabloqueadores, preferiblemente el propranolol, disminuyen el riesgo de *torsade de pointes* en pacientes con síndrome de QT largo y deben continuarse durante todo el embarazo y el puerperio (Enriquez, 2014; Seth, 2007). Es importante destacar que muchos fármacos, incluidos algunos utilizados durante el embarazo, como la azitromicina, la eritromicina y la claritromicina, pueden predisponer a la prolongación del intervalo QT (Ray, 2012; Roden, 2004).

ENFERMEDADES DE LA AORTA

■ Disección aórtica

El síndrome de Marfán y la coartación son dos enfermedades aórticas que colocan a la mujer embarazada en mayor riesgo de disección aórtica (Russo, 2017). De hecho, la mitad de los casos de disección en mujeres jóvenes están relacionados con el embarazo (O'Gara, 2004). Otros factores de riesgo son válvula aórtica bicúspide y síndrome de Turner o Noonan. Altas tasas de disección o rotura aórtica también se informan en pacientes con el síndrome de Ehlers-Danlos (Murray, 2014; Pepin, 2000). Aunque los mecanismos implicados no están claros, el evento iniciador es un desgarramiento en la capa de la íntima de la aorta, seguido de hemorragia en la capa media, y, finalmente, la ruptura.

En la mayoría de los casos, la disección aórtica se presenta con un dolor de tórax severo que se describe como sensación de ruptura, desgarramiento o apuñalamiento. La disminución o pérdida de pulsos periféricos junto con un soplo por insuficiencia aórtica recientemente adquirida es un hallazgo físico importante. El diagnóstico diferencial de la disección aórtica en el embarazo incluye infarto de miocardio, embolia pulmonar, neumotórax, ruptura de

la válvula aórtica, y catástrofes obstétricas, especialmente abrupción de la placenta y ruptura uterina.

Más de 90% de los pacientes con disección aórtica tienen una radiografía de tórax anormal. La angiografía aórtica es el método definitivo para la confirmación del diagnóstico. Sin embargo, la sonografía, la tomografía computarizada y la imagen MR se utilizan con más frecuencia dependiendo de la urgencia de la situación clínica.

El tratamiento médico inicial se administra para bajar la presión arterial. Las disecciones proximales con más frecuencia necesitan ser resecadas, y la válvula aórtica sustituida si es necesario. Las disecciones distales son más complejas, y muchas pueden ser tratadas médicamente. Entre las pacientes *no embarazadas*, la supervivencia no mejora con la reparación electiva inmediata en comparación con la vigilancia y la reparación retrasada de aneurismas aórticos abdominales <5.5 cm. Pero, Karthikesalingam y sus colegas (2016) sugieren que el umbral de tamaño para la reparación de aneurismas, debe ser revisada.

■ Síndrome de Marfán

Este trastorno del tejido conectivo autosómico dominante tiene una incidencia de 2 a 3 casos por 10 000 individuos y no implica distinción racial o étnica (Ammash, 2008). Como se analiza en el capítulo 59 (véase p. 1151), el síndrome de Marfán se caracteriza por debilidad generalizada del tejido que puede traer como resultado complicaciones cardiovasculares peligrosas. Debido a que todos los tejidos están involucrados, otros defectos son frecuentes e incluyen laxitud articular y escoliosis. La dilatación aórtica progresiva causa insuficiencia valvular aórtica, y puede haber endocarditis infecciosa y prolapso de la válvula mitral con insuficiencia. La dilatación aórtica y la disección de aneurisma son las anomalías más graves. La muerte temprana se debe a insuficiencia valvular y a insuficiencia cardíaca o a una disección de aneurisma.

Embarazo

De los resultados, en un estudio que utiliza la Muestra de Pacientes Hospitalizados de la Nación de 2003 a 2010 se encontraron 339 partos en mujeres con síndrome de Marfán. Hubo una muerte materna y seis (1.8%) disecciones aórticas (Hassan, 2015). Russo y sus colaboradores (2017) utilizaron los datos de alta obstétrica de Texas y encontraron que ocho de las 47 mujeres con disección aórtica tenían síndrome de Marfán. Un estudio del Reino Unido reportó resultados similares (Curry, 2014).

La raíz aórtica suele medir aproximadamente 2 cm y, durante el embarazo normal, se expande ligeramente (Easterling, 1991). Con el síndrome de Marfán, la reparación de la raíz aórtica se recomienda en diámetros 4.0 a 4.5 cm (Smok, 2014). Las pautas del Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Americana del Corazón y la Asociación Americana de Cirujanos Torácicos aconsejan reparación aórtica profiláctica en mujeres considerando el embarazo si el diámetro de la aorta ascendente excede 4 cm (Hiratzka, 2010). Las pautas de la Sociedad Europea de Cardiología (2011) aconsejan reparación de la aorta en los diámetros ≥ 4.5 cm. Debido a que un menor número de pacientes tienen disección en un diámetro más pequeño, la reparación quirúrgica es también considerada utilizando una fórmula establecida para los diámetros mayores.

Para mujeres con raíz aórtica torácica conocida o dilatación torácica ascendente, las mediciones ecocardiográficas mensuales o bimensuales de las dimensiones aórticas ascendentes se recomiendan para detectar expansión (Hiratzka, 2010). Los agentes betabloqueadores profilácticos se han convertido en la medicación estándar para mujeres embarazadas con síndrome de Marfán debido a que reducen el estrés hemodinámico en la aorta ascenden-

te y ralentizan la tasa de dilatación (Simpson, 2012). Idealmente las mujeres embarazadas con aneurismas aórticos tienen el parto en instalaciones en las que las cirugías cardioráquicas están disponibles. El parto vaginal con analgesia regional y una segunda etapa asistida parece segura para mujeres con una raíz aórtica de diámetro <4 cm.

Cuando la raíz aórtica mide de 4 a 5 cm o más, se recomienda el parto electivo por cesárea con consideración de reemplazo posparto de la aorta proximal con injerto protésico (Simpson, 2012). El reemplazo de la raíz aórtica exitoso durante el embarazo ha sido descrito, pero la cirugía también ha sido asociada a encefalopatía hipóxico-isquémica fetal (Mul, 1998; Seeburger, 2007). Varios informes de casos describen parto de emergencia en mujeres con disecciones agudas de tipo A que fueron reparados con éxito en el momento del parto (Guo, 2011; Haas, 2011; Papatsonis, 2009).

Para evaluar los resultados obstétricos, los investigadores de un estudio de 63 mujeres con síndrome de Marfán analizaron sus 142 embarazos. De 111 embarazos que progresaron, y sobrepasaron las 20 semanas de gestación, 15% tuvo un parto pretérmino y 5% tuvo rotura prematura de membranas pretérmino (Meijboom, 2006). Hubo ocho muertes perinatales, y la mitad de los sobrevivientes neonatales fueron posteriormente diagnosticados con el síndrome de Marfán.

■ Coartación aórtica

En esta lesión relativamente rara, la aorta se estrecha de forma anormal y suele ir acompañada de anomalías de otras arterias grandes. Una cuarta parte de los pacientes afectados tiene una válvula aórtica bicúspide y otro 10% tiene aneurismas de la arteria cerebral. Otras lesiones asociadas son ducto arterioso persistente, defectos septales y síndrome de Turner. La circulación colateral que se eleva encima de la coartación, se remodela y expande, a menudo sorprendentemente, para causar erosión localizada de los márgenes de las costillas por las arterias intercostales hipertrofiadas. Los hallazgos típicos incluyen hipertensión en las extremidades superiores, pero presiones normales o reducidas en las extremidades inferiores. Los autores han descrito el diagnóstico durante el embarazo utilizando imágenes MR (Sherer, 2002; Zwiers, 2006). Además, Jiménez-Juan y sus colaboradores (2014) encontraron que el diámetro aórtico medido por MR y el riesgo de eventos adversos durante el embarazo se correlacionaron inversamente. Es de destacar que no se produjeron resultados adversos si el diámetro mínimo en la coartación excedía 15 mm.

Las principales complicaciones con la coartación aórtica incluyen insuficiencia cardíaca congestiva después de una hipertensión grave de larga duración, endocarditis bacteriana de la válvula aórtica bicúspide y rotura aórtica. Debido a que la hipertensión puede empeorar en el embarazo, la terapia antihipertensiva generalmente requiere terapia con fármacos betabloqueadores. La ruptura aórtica es más probable en el embarazo avanzado o en el puerperio temprano. La hemorragia cerebral del polígono de Willis también puede ocurrir.

De los resultados de 188 embarazos, un tercio de las mujeres tuvo hipertensión relacionada con gradientes de coartación significativos, y una mujer murió por disección a las 36 semanas de gestación (Beauchesne, 2001). De casi 700 partos en mujeres con coartación, de la Muestra de Hospitalizados de la Nación, las complicaciones hipertensivas del embarazo aumentaron de tres a cuatro veces (Krieger, 2011). Es importante destacar que casi 5% de las mujeres con coartación, tuvieron un resultado cardiovascular adverso, muerte materna, insuficiencia cardíaca, arritmia, evento cerebrovascular u otro evento embólico, comparado con sólo 0.3% de controles. De las mujeres con coartación, 41% se sometió a parto por cesárea en comparación con 26% de los controles.

La insuficiencia cardíaca congestiva exige esfuerzos vigorosos para mejorar la función cardíaca y puede justificar la interrupción del embarazo. Algunos autores recomiendan que la resección de la coartación debe emprenderse durante el embarazo para proteger contra la posibilidad de un aneurisma disecante y rotura aórtica. Esta plantea un riesgo significativo de perfusión, especialmente para el feto, debido a que todas las arterias colaterales deben sujetarse por periodos variables.

ENFERMEDAD ISQUÉMICA CARDIACA

Las mujeres embarazadas con enfermedad arterial coronaria comúnmente tienen los factores de riesgo clásicos de diabetes, tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia y obesidad (James, 2006). Aunque es relativamente raro, el riesgo de infarto agudo de miocardio es aproximadamente tres veces mayor en mujeres embarazadas en comparación con mujeres no embarazadas de edad similar (Elkayam, 2014b). De más de 50 millones de hospitalizaciones en Estados Unidos entre 1998 y en 2009, las tasas de infarto agudo de miocardio se aproximaron a 2 por 100 000 hospitalizaciones de parto y 4 por 100 000 hospitalizaciones posparto (Callaghan, 2012). Ladner y sus colegas (2005) reportaron una tasa similar de 2.7 por 100 000 partos.

■ Infarto del miocardio durante el embarazo

La tasa de mortalidad por infarto de miocardio en el embarazo es mayor en comparación con las mujeres no embarazadas de la misma edad. En un estudio de la Muestra de Hospitalizados de la Nación, que totalizó 859 embarazos complicados por infarto agudo, la tasa de mortalidad fue de 5.1%. (James, 2006). Las mujeres que sufren un infarto <2 semanas antes del parto tienen un riesgo de muerte especialmente alto debido a la mayor demanda miocárdica del trabajo de parto y el parto (Esplin, 1999).

En una revisión sistemática de 150 casos, la mayoría de las mujeres desarrollaron un infarto agudo de miocardio (MI, *myocardial infarction*) durante el tercer trimestre o después del parto (Elkayam, 2014b). Aproximadamente las tres cuartas partes presentadas con elevación MI del segmento ST (STEMI, *ST segment-elevation MI*). Los principales mecanismos de infarto agudo incluyeron disección coronaria espontánea (43%) y enfermedad aterosclerótica (27%). Las complicaciones significativas incluyen insuficiencia cardíaca/choque cardiogénico (38%), angina recurrente o infarto (19%), y arritmias ventriculares (12%). Las tasas de mortalidad materna y fetal fueron de 7 y 5%, respectivamente. De otros antecedentes potenciales, la oclusión de la arteria coronaria en dos fumadoras embarazadas con hipercolesterolemia se ha descrito después de la administración de ergometrina. (Mousa, 2000; Ramzy, 2015; Sutaria, 2000). Schulte-Sasse (2000) reportó isquemia de miocardio asociada con supositorios vaginales de prostaglandina E₁ administrados para la inducción del trabajo de parto.

El diagnóstico de infarto agudo de miocardio durante el embarazo no difiere del de las pacientes no embarazadas y se basa en la presentación clínica, los cambios característicos en el ECG y la evidencia de necrosis miocárdica reflejada por los niveles elevados de troponina sérica (Pacheco, 2014). Es de destacar que los niveles de troponina I son indetectables cerca del término en el embarazo normal y no aumentan después del parto vaginal o por cesárea (Koscica, 2002; Shivvers, 1999). Sin embargo, es importante destacar que los niveles de troponina I son más altos en mujeres con preeclampsia en comparación con los controles normotensivos (Atalay, 2005; Yang, 2006). Con la disección espontánea

nea de la arteria coronaria, establecer el diagnóstico requiere un alto índice de sospecha en la mujer grávida con dolor torácico (Codsí, 2016). Para esta condición, se considera la angiografía coronaria como el estándar de oro de diagnóstico y debe ser realizada si el síndrome coronario agudo, definido como infarto de miocardio o angina inestable, está presente.

El tratamiento del infarto agudo de miocardio es similar al tratamiento para pacientes no embarazadas (Pacheco, 2014). Un algoritmo que resume un acercamiento a su manejo durante el embarazo se muestra en la **figura 49-6**. Varios informes describen una angioplastia coronaria transluminal percutánea exitosa y colocación de estent durante el embarazo (Balmain, 2007; Duarte, 2011; Dwyer, 2005). Puede requerirse reanimación cardiopulmonar, como se describe en el capítulo 47 (véase p. 931). Si el infarto se ha cicatrizado lo suficiente, la cesárea se reserva para indicaciones obstétricas, y la analgesia epidural es ideal para la labor de parto (Esplin, 1999).

■ Embarazo con enfermedad cardíaca isquémica previa

La conveniencia del embarazo después de un infarto de miocardio no está clara. La enfermedad cardíaca isquémica es característicamente progresiva, y debido a que, por lo general se asocia con hipertensión o diabetes, el embarazo en la mayoría de estas mujeres parece desaconsejable. En una revisión de 30 embarazos en mujeres que habían sufrido un infarto alejado del embarazo, ninguna de las mujeres murió, cuatro tuvieron insuficiencia cardíaca congestiva y cuatro tuvieron empeoramiento de la angina durante el embarazo (Vinatier, 1994). Pombar y sus colaboradores (1995) evaluaron los resultados de mujeres con enfermedad cardíaca isquémica e infarto asociados con diabetes. Tres habían sido some-

tidas a un injerto de *bypass* de la arteria coronaria antes del embarazo. De 17 mujeres, ocho murieron durante el embarazo. Ciertamente, el embarazo aumenta la carga de trabajo cardíaca, y estos investigadores concluyeron que el rendimiento ventricular debe evaluarse mediante ventriculografía, estudios de radionúclidos, ecocardiografía o angiografía coronaria antes de la concepción. Sin una disfunción ventricular significativa, el embarazo probablemente será tolerado. A la mujer que quedaba embarazada antes de que se le realizaran estos estudios, se le hacía una ecocardiografía. Se pueden indicar pruebas de tolerancia al ejercicio y la ventriculografía con radionúclidos expone al feto a una radiación mínima.

REFERENCIAS

- Abdalla M, Mancini DM. Management of pregnancy in the post-cardiac transplant patient. *Semin Perinatol* 2014;38(5):318.
- Agir A, Bozoyel S, Celikyurt U. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pregnancy. *Int Heart J* 2014;55(4):372.
- Aliaga L, Santiago FM, Marti J, et al. Right-sided endocarditis complicating an atrial septal defect. *Am J Med Sci* 2003; 325:282.
- Altin FH, Yildiz O, Karacalilar M. Complete atrioventricular septal defects and pulmonary stenosis diagnosed in a 49-year-old woman after 10 uneventful births. *Tex Heart Inst J* 2015;42(2):166.
- Ambia AM, Morgan JL, Wilson KL, et al. Frequency and consequences of concentric hypertrophy in pregnant women with treated chronic hypertension. Abstract nro. 808, *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S463.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in pregnancy. Practice Bulletin nro. 123, September 2011, Reaffirmed 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. Practice Bulletin núm. 120, June 2011, Reaffirmed 2016.
- Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan syndrome—diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol* 2008;33:7.
- Angeli F, Angeli E, Verdecchia P. Electrocardiographic changes in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Res* 2014;37(11):973.
- Arany Z, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2016;133(14):1397.
- Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2002;121:30.
- Atalay C, Erden G, Turhan T, et al. The effect of magnesium sulfate treatment on serum cardiac troponin I levels in preeclamptic women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:617.
- Badalian SS, Silverman RK, Aubry RH, et al. Twin pregnancy in a woman on long-term epoprostenol therapy for primary pulmonary hypertension: a case report. *J Reprod Med* 2000;45:149.
- Balci A, Drenthen W, Mulder BJ, et al. Pregnancy in women with corrected tetralogy of Fallot: occurrence and predictors of adverse events. *Am Heart J* 2011;161:307.
- Balmain S, McCullough CT, Love C, et al. Acute myocardial infarction during pregnancy successfully treated with primary percutaneous coronary intervention. *Intl J Cardiol* 2007;116:e85.
- Bánhidí F, Ács N, Puhó EH, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in pregnant women and birth outcomes of their children: a population-based study. *Am J Med Genet Part A* 2015;167A(8):1779.
- Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, et al. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. *N Engl J Med* 1998;339:1093.
- Barnes EJ, Eben F, Patterson D. Direct current cardioversion during pregnancy should be performed with facilities available for fetal monitoring and emergency caesarean section. *BJOG* 2002;109:1406.
- Bates SM, Greer IA, Middleldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Chest* 2012;141:e691S.
- Beauchesne LM, Connolly HM, Ammass NM, et al. Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1728.
- Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pulmonary outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256.
- Bogges KA, Easterling TR, Raghu G. Management and outcome of pregnant women with interstitial and restrictive lung disease. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1007.

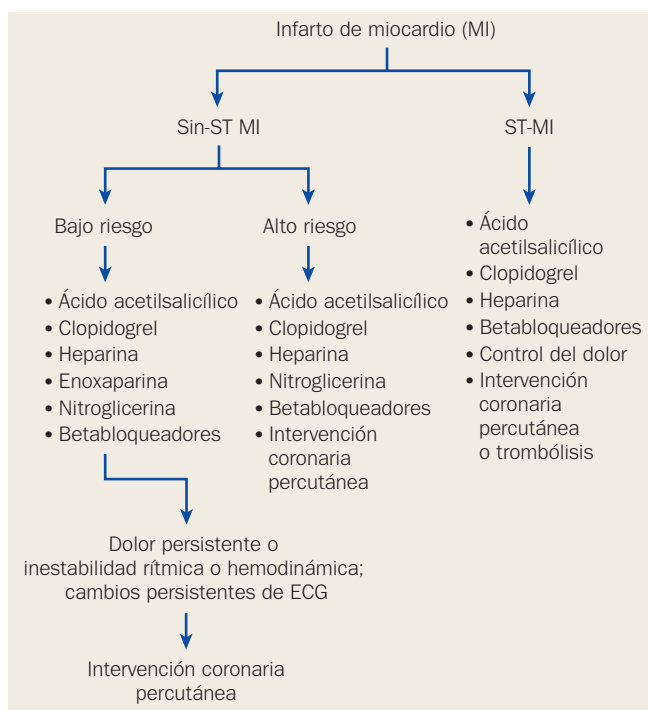


FIGURA 49-6 Tratamiento inicial del infarto agudo de miocardio durante el embarazo. La estratificación del riesgo se refiere al riesgo de desarrollo de síntomas recurrentes a pesar del óptimo manejo médico. (Adaptado con permiso de Pacheco LD, Saade GR, Hankins GD. Infarto agudo de miocardio durante el embarazo. *Clin Obstet Gynecol* 2014 Dic;57(4):835-843.)

- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, *et al.* 2008 focused update incorporated into the ACA/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;118(15):e523.
- Bouhout I, Poirier N, Mazine A, *et al.* Cardiac, obstetric, and fetal outcomes during pregnancy after biological or mechanical aortic valve replacement. *Can J Cardiol* 2014;30(7):801.
- Boulé S, Ovarit L, Marquié C, *et al.* Pregnancy in women with and implantable cardioverter-defibrillator: is it safe? *Europace* 2014;16(11):1587.
- Bradley EA, Zaidi AN, Goldsmith P, *et al.* Major adverse maternal cardiovascular-related events in those with aortopathies. What should we expect? *Int J Cardiol* 2014;177(1):229.
- Brickner ME. Cardiovascular management in pregnancy: congenital heart disease. *Circulation* 2014;130(3):273.
- Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. First of two parts. *N Engl J Med* 2000;342:256.
- Broberg CS. Challenges and management issues in adults with cyanotic congenital heart disease. *Heart* 2016;102(9):720.
- Brodsky M, Doria R, Allen B, *et al.* New-onset ventricular tachycardia during pregnancy. *Am Heart J* 1992;123:933.
- Bui AH, O'Gara PT, Economy KE, *et al.* Clinical problem-solving. A tight predicament. *N Engl J Med* 2014;371(10):953.
- Bültmann BD, Klingel K, Näbauer M, *et al.* High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:363.
- Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV. Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol* 2012;120(5):1029.
- Canobbio MM, Morris CD, Graham TP, *et al.* Pregnancy outcomes after atrial repair for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2006;98:668.
- Capeless EL, Clapp JF. Cardiovascular changes in early phase of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1449.
- Carruth JE, Mirvis SB, Brogan DR, *et al.* The electrocardiogram in normal pregnancy. *Am Heart J* 1981;102:1075.
- Cauldwell M, Von Klemperer K, Uebing A, *et al.* A cohort study of women with a Fontan circulation undergoing preconception counseling. *Heart* 2016;102(27):534.
- Caulin-Glaser T, Setaro JF. Pregnancy and cardiovascular disease. In Burrow GN, Duffy TP (eds.). *Medical Complications During Pregnancy*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1999.
- Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191.
- Chandrasekhar S, Cook CR, Collard CD. Cardiac surgery in the parturient. *Anesth Analg* 2009;108:777.
- Clark SL, Cotton DB, Lee W, *et al.* Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1439.
- Clark SL, Hankins GD. Preventing maternal death: 10 clinical diamonds. *Obstet Gynecol* 2012;119:360.
- Clark SL, Phelan JP, Greenspoon J, *et al.* Labor and delivery in the presence of mitral stenosis: central hemodynamic observations. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:984.
- Cleuziou J, Hörer J, Kaemmerer H, *et al.* Pregnancy does not accelerate biological valve degeneration. *Int J Cardiol* 2010;145:418.
- Codsi E, Tweet MS, Rose CH, *et al.* Spontaneous coronary artery dissection in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;128(4):731.
- Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, *et al.* The International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(8):914.
- Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, *et al.* Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002;99:35.
- Cox SM, Hankins GD, Leveno KJ, *et al.* Bacterial endocarditis: a serious pregnancy complication. *J Reprod Med* 1988;33:671.
- Creanga AA, Syverson CJ, Seed K, *et al.* Pregnancy-related mortality in the United States, 2011–2013. *Obstet Gynecol* 2017;130(2):366.
- Crossley GH, Poole JE, Rozner MA, *et al.* The Heart Rhythm Society (HRS)/American Society of Anesthesiologists (ASA) Expert Consensus Statement on the perioperative management of patients with implantable defibrillators, pacemakers and arrhythmia monitors: facilities and patient management. *Heart Rhythm* 2011;8(7):1114.
- Cunningham FG. Peripartum cardiomyopathy: we've come a long way, but... *Obstet Gynecol* 2012;120:992.
- Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GD, *et al.* Peripartum heart failure: idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events? *Obstet Gynecol* 1986;67:157.
- Curry RA, Gelson E, Swan L, *et al.* Marfan syndrome and pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *BJOG* 2014;121(5):610.
- Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, *et al.* U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *MMWR* 2016;65(3):1.
- Dashe JS, Ramin KD, Ramin SM. Pregnancy following cardiac transplantation. *Prim Care Update Ob Gyns* 1998;5:257.
- Datt V, Tempe DK, Virmani S, *et al.* Anesthetic management for emergency cesarean section and aortic valve replacement in a parturient with severe bicuspid aortic valve stenosis and congestive heart failure. *Ann Card Anaesth* 2010;13:64.
- Deger R, Ludmir J. *Neisseria sicca* endocarditis complicating pregnancy. *J Reprod Med* 1992;37:473.
- Desai DK, Adanlawo M, Naidoo DP, *et al.* Mitral stenosis in pregnancy: a four-year experience at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa. *BJOG* 2000;107:953.
- DiCarlo-Meacham LT, Dahlke LC. Atrial fibrillation in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;117:389.
- Drenthen W, Pieper PG, Ploeg M, *et al.* Risk of complications during pregnancy after Senning or Mustard (atrial) repair of complete transposition of the great arteries. *Eur Heart J* 2005a;26:2588.
- Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, *et al.* Non-cardiac complications during pregnancy in women with isolated congenital pulmonary valvar stenosis. *Heart* 2006;92:1838.
- Drenthen W, Pieper PG, Van der Tuuk K, *et al.* Cardiac complications relating to pregnancy and recurrence of disease in the offspring of women with atrioventricular septal defects. *Eur Heart J* 2005b;26:2581.
- Drenthen W, Pieper PG, Van der Tuuk K, *et al.* Fertility, pregnancy and delivery in women after biventricular repair for double outlet right ventricle. *Cardiology* 2008;109:105.
- Driver K, Chisholm CA, Darby AE, *et al.* Catheter ablation of arrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26(6):698.
- Duarte FP, O'Neill P, Centeno MJ, *et al.* Myocardial infarction in the 31st week of pregnancy—case report. *Rev Bras Anesthesiol* 2011;61:225.
- Ducas RA, Elliot JE, Melnyk SF, *et al.* Cardiovascular magnetic resonance in pregnancy: insights from the Cardiac Hemodynamic Imaging and Remodeling in Pregnancy (CHIRP) study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:1.
- Dunn JS Jr, Brost BC. Fetal bradycardia after IV adenosine for maternal PSVT. *Am J Emerg Med* 2000;18:234.
- Dwyer BK, Taylor L, Fuller A, *et al.* Percutaneous transluminal coronary angioplasty and stent placement in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1162.
- Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, *et al.* Maternal hemodynamics and aortic diameter in normal and hypertensive pregnancies. *Obstet Gynecol* 1991;78:1073.
- Easterling TR, Chadwick HS, Otto CM, *et al.* Aortic stenosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;72:113.
- Egbe A, Uppu S, Stroustrup A, *et al.* Incidences and sociodemographics of specific congenital heart diseases in the United States of America: an evaluation of hospital discharge diagnoses. *Pediatr Cardiol* 2014;35(6):975.
- Elassy SMR, Elmidany AA, Elbawab HY. Urgent cardiac surgery during pregnancy: a continuous challenge. *Ann Thorac Surg* 2014;97(5):1624.
- Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States: diagnosis, prognosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:659.
- Elkayam U. Risk of subsequent pregnancy in women with a history of peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014a;64(15):1629.
- Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, *et al.* Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation* 2014b;129(16):1695.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, *et al.* Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Euro Heart J* 2008;29:270.
- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, *et al.* 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35(39):2733.
- Enriquez AD, Economy KE, Tedrow UB. Contemporary management of arrhythmias during pregnancy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7(5):961.

- Erkut B, Kocak H, Becit N, *et al.* Massive pulmonary embolism complicated by a patent foramen ovale with straddling thrombus: report of a case. *Surg Today* 2006;36:528.
- Esplin S, Clark SL. Ischemic heart disease and myocardial infarction during pregnancy. *Contemp Ob/Gyn* 1999;44:27.
- Estensen M, Gude E, Ekmehag B, *et al.* Pregnancy in heart- and heart/lung recipients can be problematic. *Scand Cardiovasc J* 2011;45:349.
- Esteves CA, Munoz JS, Braga S, *et al.* Immediate and long-term follow-up of percutaneous balloon mitral valvuloplasty in pregnant patients with rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2006;98:812.
- European Society of Cardiology (ESC), Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), German Society for Gender Medicine (DGesGM), *et al.* ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(24):3147.
- Feinstein JA, Benson W, Dubin AM, *et al.* Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:S1.
- Felker GM, Thompson RE, Hare JM, *et al.* Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077.
- Fong A, Lovell S, Gabby L, *et al.* Peripartum cardiomyopathy: demographics, antenatal factors, and a strong association with hypertensive disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:S254.
- Friedman T, Mani A, Elefteriades JA. Bicuspid aortic valve: clinical approach and scientific review of a common clinical entity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:235.
- Fryar CD, Chen T, Li X. Prevalence of uncontrolled risk factors for cardiovascular disease: United States, 1999–2010. *NCHS Data Brief* 2012; 103:1.
- Galal MO, Jadoon S, Momenah TS. Pulmonary valvuloplasty in a pregnant woman using sole transthoracic echo guidance: technical considerations. *Can J Cardiol* 2015;31(1):103.e5.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, *et al.* 2015 ESC/ERC guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37(1):67.
- Garabedian MJ, Hansen WF, Gianfranceschi EA, *et al.* Epoprostenol treatment for idiopathic pulmonary arterial hypertension in pregnancy. *J Perinatol* 2010;30:628.
- Gardin J, Schumacher D, Constantine G, *et al.* Valvular abnormalities and cardiovascular status following exposure to dexfenfluramine or phentermine/fenfluramine. *JAMA* 2000;283:1703.
- Gei A, Montúfar-Rueda C. Pulmonary hypertension and pregnancy: an overview. *Clin Obstet Gynecol* 2014;57(4):806.
- Gei AF, Hankins GD. Cardiac disease and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:465.
- Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. *Lancet* 2014;383 (9932): 1921.
- Gleicher N, Midwall J, Hochberger D, *et al.* Eisenmenger's syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1979;34:721.
- Goland S, Tsai F, Habib M, *et al.* Favorable outcome of pregnancy with an elective use of epoprostenol and sildenafil in women with severe pulmonary hypertension. *Cardiology* 2010;115(3):205.
- Goya M, Mesequer ML, Merced C, *et al.* Successful pregnancy in a patient with pulmonary hypertension associated with mixed collagen vascular disease. *J Obstet Gynaecol* 2014;34(2):191.
- Greutmann M, Tobler D, Kovacs AH, *et al.* Increasing mortality burden among adults with complex congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2015;10(2):117.
- Grewal J, Silversides CK, Colman JM. Pregnancy in women with heart disease: risk assessment and management of heart failure. *Heart Fail Clin* 2014;10(1):117.
- Gunderson EP, Croen LA, Chiang V, *et al.* Epidemiology of peripartum cardiomyopathy: incidence, predictors, and outcomes. *Obstet Gynecol* 2011; 18:583.
- Guo C, Xu D, Wang C. Successful treatment for acute aortic dissection in pregnancy—Bentall procedure concomitant with cesarean section. *J Cardiothorac Surg* 2011;6:139.
- Guy TS, Hill AC. Mitral valve prolapse. *Annu Rev Med* 2012;63:277.
- Haas S, Trepte C, Rybczynski M, *et al.* Type A aortic dissection during late pregnancy in a patient with Marfan syndrome. *Can J Anesth* 2011; 58:1024.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, *et al.* 2015 ESC Guidelines of the management of infective endocarditis: the TASK Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36(44):3075.
- Haghikia A, Podewski E, Berliner D, *et al.* Rationale and design of a randomized, controlled multicenter clinical trial to evaluate the effect of bromocriptine on left ventricular function in women with peripartum cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2015;104(11):911.
- Hameed A, Akhter M, Bitar F, *et al.* Left atrial thrombosis in pregnant women with mitral stenosis and sinus rhythm. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:501.
- Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, *et al.* The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:893.
- Harper MA, Meyer RE, Berg CJ. Peripartum cardiomyopathy: population-based birth prevalence and 7-year mortality. *Obstet Gynecol* 2012;120:1013.
- Hassan N, Patenaude V, Oddy L, *et al.* Pregnancy outcomes in Marfan Syndrome: a retrospective cohort study. *Am J Perinatol* 2015;30(2):123.
- Head CEG, Thorne SA. Congenital heart disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 2005;81:292.
- Herrey AS. Pregnancy in inherited and acquired cardiomyopathies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(4):563.
- Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet Gynecol* 1999;94:311.
- Hidaka N, Chiba Y, Fukushima K, *et al.* Pregnant women with complete atrioventricular block: perinatal risks and review of management. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:1161.
- Hidaka N, Chiba Y, Kurita T, *et al.* Is intrapartum temporary pacing required for women with complete atrioventricular block? An analysis of seven cases. *BJOG* 2006;113:605.
- Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Masuko D, *et al.* Outcome of subsequent pregnancies in patients with a history of peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2017 March 27 [Epub ahead of print].
- Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 2014;11(6):364.
- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, *et al.* 2010 ACCF/AHA/AATS/ACRA/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society of Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(14):e27.
- Hoehn B, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013;369(8):785.
- Hoendermis ES, Drenthen W, Sollié KM, *et al.* Severe pregnancy-induced deterioration of tricuspid valve regurgitation in an adolescent patient with repaired truncus arteriosus. *Cardiology* 2008;109:177.
- Hsu CH, Gomberg-Maitland M, Glassner C, *et al.* The management of pregnancy and pregnancy-related medical conditions in pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Clin Pract Suppl* 2011;172:6.
- Hyttén FE, Chamberlain G. *Clinical Physiology in Obstetrics*. Oxford: Blackwell; 1991.
- Iturbe-Alessio I, Fonseca MD, Mutchinik O, *et al.* Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986;315:1390.
- Jaffe R, Gruber A, Feigin M, *et al.* Pregnancy with an artificial pacemaker. *Obstet Gynecol Surv* 1987;42:137.
- James AH, Jamison MG, Biswas MS, *et al.* Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation* 2006;113: 1564.
- Jeejeebhoy FM, Zelop CM, Windrim R, *et al.* Management of cardiac arrest in pregnancy: a systematic review. *Resuscitation* 2011;82:801.
- Jimenez-Juan L, Krieger EV, Valente AM, *et al.* Cardiovascular magnetic resonance imaging predictors of pregnancy outcomes in women with coarctation of the aorta. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15(3):299.
- Joglar JA, Page RL. Management of arrhythmia syndromes during pregnancy. *Curr Opin Cardiol* 2014;29(1):36.
- John AS, Gurley F, Schaff HV, *et al.* Cardiopulmonary bypass during pregnancy. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1191.
- Kametas NA, McAuliffe F, Krampel E, *et al.* Maternal cardiac function in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102:806.

- Kamiya CA, Iwamiya T, Neki R, *et al.* Outcome of pregnancy and effects on the right heart in women with repaired tetralogy of Fallot. *Circ J* 2012;76:957.
- Kangavari S, Collins J, Cercek B, *et al.* Tricuspid valve group B streptococcal endocarditis after an elective termination of pregnancy. *Clin Cardiol* 2000; 23:301.
- Karchner AW. Infective endocarditis. In Longo Kasper DL, Fauci AS, *et al* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
- Karthikesalingam A, Vidal-Diez A, Holt PJ, *et al.* Thresholds for abdominal aortic aneurysm repair in England and the United States. *N Engl J Med* 2016;375(21):2051.
- Kebed KY, Bishu K, Al Adham RI, *et al.* Pregnancy and postpartum infective endocarditis: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2014;89(8):1143.
- Keenanasseril A, Maurya DK, Suriya Y, *et al.* Complete atrioventricular block in pregnancy: report of seven pregnancies in a patient without pacemaker. *BMJ Case Rep* 2015. pii:bcr2014208618.
- Keizer JL, Zwart JJ, Meerman RH, *et al.* Obstetric intensive care admission: a 12-year review in a tertiary care centre. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:152.
- Kenchiah S, Evans JC, Levy D, *et al.* Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305.
- Key TC, Resnik R, Ditttrich HC, *et al.* Successful pregnancy after cardiac transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:367.
- Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, *et al.* Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation* 2006;113:517.
- Khan A, Kim YY. Pregnancy in complex CHD: focus on patients with Fontan circulation and patients with a systemic right ventricle. *Cardiol Young* 2015;25(8):1608.
- Kim KM, Sukhani R, Slogoff S, *et al.* Central hemodynamic changes associated with pregnancy in a long-term cardiac transplant recipient. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1651.
- Kizer JR, Devereux RB. Patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke. *N Engl J Med* 2005;353:2361.
- Klingberg S, Brekke HK, Winkvist A, *et al.* Parity, weight change, and maternal risk of cardiovascular events. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(2):172.e1.
- Knotts RJ, Garan H. Cardiac arrhythmias in pregnancy. *Semin Perinatol* 2014; 38(5):285.
- Kolte D, Khera S, Aronow WS, *et al.* Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: a nationwide population-based study. *J Am Heart Assoc* 2014;3(3):e001056.
- Koscica KL, Anyaogu C, Bebbington M, *et al.* Maternal levels of troponin I in patients undergoing vaginal and cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2002;99:835.
- Kraft K, Graf M, Karch M, *et al.* Takotsubo syndrome after cardiopulmonary resuscitation during emergency cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2017; 129: 521.
- Krex D, Sheppard MN. Pulmonary hypertensive vascular changes in lungs of patients with sudden unexpected death. Emphasis on congenital heart disease, Eisenmenger syndrome, postoperative deaths, and death during pregnancy and postpartum. *J Clin Pathol* 2015;68(1):18.
- Krieger EV, Landzberg MJ, Economy KE, *et al.* Comparison of risk of hypertensive complications of pregnancy among women with *versus* without coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 2011;107:1529.
- Krull SP, Van der Smag JJ, Van den Berg MP, *et al.* Systematic review of pregnancy in women with inherited cardiomyopathies. *Euro J Heart Failure* 2011;13:584.
- Kulaš T, Habek D. Infective puerperal endocarditis caused by *Escherichia coli*. *J Perinat Med* 2006;34:342.
- Kuleva M, Youssef A, Maroni E, *et al.* Maternal cardiac function in normal twin pregnancy: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:575.
- Ladner HE, Danielser B, Gilbert WM. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2005; 105:480.
- Lane CR, Trow TK. Pregnancy and pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2011;32:165.
- LaRue S, Shanks A, Wang IW, *et al.* Left ventricular assist device in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;118:426.
- Lawley CM, Lain SJ, Algert CS, *et al.* Prosthetic heart valves in pregnancy, outcomes for women and their babies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2015;122(11):1446.
- Lee LC, Bathgate SL, Macri CJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia in pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 2006;51:725.
- Leśniak-Sobela A, Tracz W, Kostkiewicz M, *et al.* Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart disease—maternal and fetal outcome. *Int J Cardiol* 2004;94:15.
- Leyh RG, Fischer S, Ruhparwar A, *et al.* Anticoagulation for prosthetic heart valves during pregnancy: is low-molecular-weight heparin an alternative? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:577.
- Leyh RG, Fischer S, Ruhparwar A, *et al.* Anticoagulation therapy in pregnant women with mechanical valves. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:1.
- Li W, Li H, Long Y. Clinical characteristics and long-term predictors of persistent left ventricular systolic dysfunction in peripartum cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2016;32:362.
- Lin LT, Tsui KH, Change R, *et al.* Management of recurrent and refractory ventricular tachycardia in pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015;54 (3):319.
- Lindley KJ, Conner SN, Cahill AG. Adult congenital heart disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2015;70(6):397.
- Link MS. Evaluation and initial treatment of supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2012;367:1438.
- Lu CW, Shih JC, Chen SY, *et al.* Comparison of 3 risk estimation methods for predicting cardiac outcomes in pregnant women with congenital heart disease. *Circ J* 2015;79(7):1609.
- Lupton M, Oteng-Ntim E, Ayida G, *et al.* Cardiac disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:137.
- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease. *Am J Med* 2004;116:63.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, *et al.* Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807.
- Martin RB, Nelson DB, Stewart R, *et al.* Impact of pregnancy on maternal cardiac atria. Abstract núm. 508, *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S632.
- McIntock C. Anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves: no easy option. *Thromb Res* 2011;127:556.
- McIntock C. Thromboembolism in pregnancy: challenges and controversies in the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2014;28(4): 519.
- McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, *et al.* Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC study (investigations of pregnancy-associated cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol* 2015;66(8):905.
- Meijboom LJ, Drenthen W, Pieper PG, *et al.* Obstetric complications in Marfan syndrome. *Intl J Cardiol* 2006;110:53.
- Melchiorre K, Sharma R, Khalil A, *et al.* Maternal cardiovascular function in normal pregnancy: evidence of maladaptation to chronic volume overload. *Hypertension* 2016;67(4):754.
- Meng ML, Landau R, Viktorsdottir O, *et al.* Pulmonary hypertension in pregnancy: a report of 49 cases at four tertiary North American sites. *Obstet Gynecol* 2017;129(3):511.
- Miller BR, Strubian D, Sundararajan S. Stroke in the young: patent foramen ovale and pregnancy. *Stroke* 2015;46(8):e181.
- Miniero R, Tardivo I, Centofanti P, *et al.* Pregnancy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:898.
- Mohamed-Ahmed O, Nelson-Piercy C, Bramham K, *et al.* Pregnancy outcomes in liver and cardiothoracic transplant recipients: a UK national cohort study. *PLoS One* 2014;9(2):e89151.
- Moioli M, Mendada MV, Bentivoglio G, *et al.* Peripartum cardiomyopathy. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:183.
- Mousa HA, McKinley CA, Thong J. Acute postpartum myocardial infarction after ergometrine administration in a woman with familial hypercholesterolaemia. *BJOG* 2000;107:939.
- Mul TFM, Van Herwerden LA, Cohen-Overbeek TE, *et al.* Hypoxic-ischemic fetal insult resulting from maternal aortic root replacement, with normal fetal heart rate at term. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:825.
- Murray ML, Pepin M, Peterson S, *et al.* Pregnancy-related deaths and complications in women with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med* 2014;16(12):874.
- Nanna M, Stergiopoulos K. Pregnancy complicated by valvular heart disease: an update. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000712.
- Nappi F, Spadaccio C, Chello M, *et al.* Impact of structural valve deterioration on outcomes in the cryopreserved mitral homograft valve. *J Card Surg* 2014;29(5):616.
- Nelson DB, Martin R, Stewart RD, *et al.* The forgotten ventricle. Right ventricular remodeling across pregnancy and postpartum. Abstract núm. 641. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S376.

- Newman T, Cafardi JM, Warshak CR. Human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension diagnosed postpartum. *Obstet Gynecol* 2015;125(1):193.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, *et al.* 2014 AHA/ACC guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc* 2014;148(1):e1.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, *et al.* 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135(25):e1159.
- Ntusi NB, Badri M, Gumedze F, *et al.* Pregnancy-associated heart failure: a comparison of clinical presentation and outcome between hypertensive heart failure of pregnancy and idiopathic peripartum cardiomyopathy. *PLoS One* 2015;10(8):e0133466.
- Običan SG, Cleary KL. Pulmonary arterial hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol* 2014;35(5):289.
- O'Gara PT, Greenfield AJ, Afridi NA, *et al.* Case 12-2004: a 38-year old woman with acute onset of pain in the chest. *N Engl J Med* 2004;350:16.
- Oosterhof T, Meijboom FJ, Vliegen HW, *et al.* Long-term follow-up of homograft function after pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot. *Eur Heart J* 2006;27:1478.
- Opatowsky AR, Siddiqi OK, D'Souza B, *et al.* Maternal cardiovascular events during childbirth among women with congenital heart disease. *Heart* 2012;98:145.
- Pacheco LD, Saade GR, Hankins GD. Acute myocardial infarction during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2014;57(4):835.
- Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, *et al.* 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: executive summary. *Circulation* 2015;133:e471.
- Papatonis DNM, Heetkamp A, Van den Hombergh C, *et al.* Acute type A aortic dissection complicating pregnancy at 32 weeks: surgical repair after cesarean section. *Am J Perinatol* 2009;26:153.
- Pappone C, Santinelli V, Manguso F, *et al.* A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1803.
- Patten IS, Rana S, Shahul S, *et al.* Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 2012;485:333.
- Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, *et al.* Peripartum cardiomyopathy. National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000;283:1183.
- Penning S, Robinson KD, Major CA, *et al.* A comparison of echocardiography and pulmonary artery catheterization for evaluation of pulmonary artery pressures in pregnant patients with suspected pulmonary hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1568.
- Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, *et al.* Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000;342:673.
- Pessel C, Bonanno C. Valve disease in pregnancy. *Semin Perinatol* 2014;38(5):273.
- Pierce D, Calkins BC, Thornton K. Infectious endocarditis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2012;85:981.
- Pijuan-Domènech A, Galian L, Goya M, *et al.* Cardiac complications during pregnancy are better predicted with the modified WHO risk score. *Int J Cardiol* 2015;195:149.
- Pinski SL, Trohman RG. Interference in implanted cardiac devices, part II. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25(10):1496.
- Pitton MA, Petolillo M, Mungato E, *et al.* Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and pregnancy: anesthesiological observations and clinical series. *Minerva Anesthesiol* 2007;73:313.
- Pombar X, Strassner HT, Fenner PC. Pregnancy in a woman with class H diabetes mellitus and previous coronary artery bypass graft: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1995;85:825.
- Pyatt JR, Dubey G. Peripartum cardiomyopathy: current understanding, comprehensive management review and new developments. *Postgrad Med J* 2011;87:34.
- Raman AS, Sharma S, Hariharan. Minimal use of fluoroscopy to reduce fetal radiation exposure. *Tex Heart Inst J* 2015;42(2):152.
- Ramzy J, New G, Cheong A, *et al.* Iatrogenic anterior myocardial infarction secondary to ergometrine-induced coronary artery spasm during dilation and curettage for an incomplete miscarriage. *Int J Cardiol* 2015;198:154.
- Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, *et al.* Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1998;97:451.
- Ray WA, Murray KT, Hall K, *et al.* Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881.
- Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2016;375(19):1868.
- Reich O, Tax P, Marek J, *et al.* Long term results of percutaneous balloon valvoplasty of congenital aortic stenosis: independent predictors of outcome. *Heart* 2004;90:70.
- Rich S, McLaughlin VV. Pulmonary hypertension. In: Zipes DP (ed.). *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2005.
- Robins K, Lyons G. Supraventricular tachycardia in pregnancy. *Br J Anaesth* 2004;92:140.
- Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013.
- Roden DM. Long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:169.
- Roeder HA, Kuller JA, Barker PC, *et al.* Maternal valvular heart disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2011;66:561.
- Rowan JA, McCowan LM, Raudkivi PJ, *et al.* Enoxaparin treatment in women with mechanical heart valves during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:633.
- Russo ML, Gandhi M, Morris SA. Aortic dissection in pregnancy—a Texas population-based study. Abstract nro. 769. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216: S445.
- Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Hall R, *et al.* Heart failure in pregnant women cardiac disease: data from the ROPAC. *Heart* 2014;100(3):231.
- Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Pijuan-Domènech A, *et al.* Is a planned caesarean section in women with cardiac disease beneficial? *Heart* 2015;101(7):530.
- Savu O, Jurcuț R, Giuscă S, *et al.* Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:289.
- Sawhney H, Aggarwal N, Suri V, *et al.* Maternal and perinatal outcome in rheumatic heart disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;80:9.
- Schade R, Andersohn F, Suissa S, *et al.* Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007;356:29.
- Schinkel AF. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardio Rev* 2014;22(5):217.
- Schulte-Sasse U. Life threatening myocardial ischaemia associated with the use of prostaglandin E1 to induce abortion. *BJOG* 2000;107:700.
- Seaworth BJ, Durack DT. Infective endocarditis in obstetric and gynecologic practice. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:180.
- Seeburger J, Wilhelm-Mohr F, Falk V. Acute type A dissection at 17 weeks of gestation in a Marfan patient. *Ann Thorac Surg* 2007;83:674.
- Seshadri S, Oakeshott P, Nelson-Piercy C, *et al.* Prepregnancy care. *BMJ* 2012;344:34.
- Seth R, Moss AJ, McNitt S, *et al.* Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1092.
- Sheffield JS, Cunningham FG. Diagnosing and managing peripartum cardiomyopathy. *Contemp Ob/Gyn* 1999;44:74.
- Sheffield JS, Cunningham FG. Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:211.
- Sherer DM. Coarctation of the descending thoracic aorta diagnosed during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:1094.
- Shivvers SA, Wians FH Jr, Keffer JH, *et al.* Maternal cardiac troponin I levels during normal labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:122.
- Shroff H, Benenstein R, Freedberg R, *et al.* Mitral valve Libman-Sacks endocarditis visualized by real time three-dimensional transesophageal echocardiography. *Echocardiography* 2012;29:E100.
- Silversides CK, Harris L, Haberer K, *et al.* Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol* 2006;97:1206.
- Simpson LL. Maternal cardiac disease: update for the clinician. *Obstet Gynecol* 2012;119:345.
- Sims DB, Vink J, Uriel N, *et al.* A successful pregnancy during mechanical circulatory device support. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1065.
- Siu SC, Colman JM. Congenital heart disease: heart disease and pregnancy. *Heart* 2001a;85:710.
- Siu SC, Sermer M, Colman JM, *et al.* Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001b;104:515.
- Siva A, Shah AM. Moderate mitral stenosis in pregnancy: the haemodynamic impact of diuresis. *Heart* 2005;91:e3, MCGH383.
- Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, *et al.* Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010;121:1465.
- Small MJ, James AH, Kershaw T, *et al.* Near-miss maternal mortality: cardiac dysfunction as the principal cause of obstetric intensive care unit admissions. *Obstet Gynecol* 2012;119:250.

- Smith IJ, Gillham MJ. Fulminant peripartum cardiomyopathy rescue with extracorporeal membranous oxygenation. *Int J Obstet Anesth* 2009;18: 186.
- Smok DA. Aortopathy in pregnancy. *Semin Perinatol* 2014;38(5):295.
- Stergiopoulos K, Shiang E, Bench T. Pregnancy in patients with pre-existing cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:337.
- Stewart RD, Nelson DB, Matulevicius SA, et al. Cardiac magnetic resonance imaging to assess the impact of maternal habitus on cardiac remodeling during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(5):640.e1.
- Sutaria N, O'Toole L, Northridge D. Postpartum acute MI following routine ergometrine administration treated successfully by primary PTCA. *Heart* 2000;83:97.
- Thaman R, Varnava A, Hamid MS, et al. Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2003;89:752.
- Thompson JL, Kuklina EV, Bateman BT, et al. Medical and obstetric outcomes among pregnant women with congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 2015;126(2):346.
- Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart* 2006;92(10):152.
- Thurman R, Zaffar N, Sayyer P, et al. Labour profile and outcomes in pregnant women with heart disease. Abstract núm. 799. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S459.
- Trigas V, Nagdyman N, Pildner von Steinburg S, et al. Pregnancy-related obstetric and cardiologic problems in women after atrial switch operation for transposition of the great arteries. *Circ J* 2014;78(2):443.
- Tuzcu V, Gul EE, Erdem A, et al. Cardiac interventions in pregnant patients without fluoroscopy. *Pediatr Cardiol* 2015;36(6):1304.
- Van Hagen IM, Roose-Hesselink JW, Ruys TP, et al. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation* 2015;132(2):132.
- Vashisht A, Katakam N, Kausar S, et al. Postnatal diagnosis of maternal congenital heart disease: missed opportunities. *BMJ Case Rep* 2015;pii:bcr2015209938.
- Vinatier D, Virelizier S, Depret-Mosser S, et al. Pregnancy after myocardial infarction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;56:89.
- Vitarelli A, Capotosto L. Role of echocardiography in the assessment and management of adult congenital heart disease in pregnancy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:843.
- Vos R, Rutters D, Verleden SE, et al. Pregnancy after heart and lung transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2014;28(8):1146.
- Wang H, Zhang W, Liu T. Experience of managing pregnant women with Eisenmenger's syndrome: maternal and fetal outcome in 13 cases. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:64.
- Ware JS, Seidman JG, Arany Z. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;374(26):2601.
- Warnes CA. Pregnancy and delivery in women with congenital heart disease. *Circ J* 2015;79(7):1416.
- Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2011;364:1643.
- Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1650.
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. *Circulation* 2007;116: 1736.
- World Health Organization. *Medical eligibility for contraceptive use*. 4th ed. 2009. Geneva: World Health Organization; 2010.
- Wylie BJ, Epps KC, Gaddipati S, et al. Correlation of transthoracic echocardiography and right heart catheterization in pregnancy. *J Perinat Med* 2007;35(6):497.
- Xia VW, Messerlian AK, Mackley J, et al. Successful epidural anesthesia for cesarean section in a parturient with severe aortic stenosis and a recent history of pulmonary edema—a case report. *J Clin Anesth* 2006;18: 142.
- Yang X, Wang H, Wang Z, et al. Alteration and significance of serum cardiac troponin I and cystatin C in preeclampsia. *Clin Chim Acta* 2006;374: 168.
- Yu M, Yi K, Zhou L, et al. Pregnancy increases heart rates during paroxysmal supraventricular tachycardia. *Can J Cardiol* 2015;31(6):820.e5.
- Zanettini R, Antonini A, Gatto G, et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39.
- Zeeman GG. Obstetric critical care: a blueprint for improved outcomes. *Crit Care Med* 2006;34:S208.
- Zwiers WJ, Blodgett TM, Vallejo MC, et al. Successful vaginal delivery for a parturient with complete aortic coarctation. *J Clin Anesth* 2006;18:300.

CAPÍTULO 50

Hipertensión crónica

CONSIDERACIONES GENERALES	975
DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN EN EL EMBARAZO	977
EFFECTOS ADVERSOS EN EL EMBARAZO	978
TRATAMIENTO DURANTE EL EMBARAZO	980

Una pequeña proporción de mujeres que sufrían nefritis crónica tenían eclampsia. En su mayor parte, la autopsia revelará la presencia de cambios renales generalmente en la nefritis aguda, aunque en ocasiones se pueden establecer en un proceso crónico.

—J. Whitridge Williams (1903)

En el momento de la primera edición de Williams *Obstetricia*, se prestaba poca atención a los cambios en la presión sanguínea, incluso con “toxemia”. En ese momento, la hipertensión crónica se denominaba “senil” y se pensaba que sólo se desarrollaba en las personas mayores (Lindheimer, 2015). De hecho, la hipertensión crónica no se menciona, *per se*, en el libro de texto de Williams de 1903, excepto por alguna deferencia dada a los cambios renales anatómicos crónicos asociados ocasionalmente con la eclampsia.

Ahora es evidente que la hipertensión crónica es una de las complicaciones graves más comunes que se presentan durante el embarazo. Esto no es sorprendente porque, según la encuesta nacional sobre el examen de salud y nutrición (NHANES, *National Health and Nutrition Examination Survey*) de los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (*Centers for Disease Control*

and Prevention, 2011), la prevalencia de la hipertensión en las mujeres de 18 a 39 años se aproxima a 7%.

La incidencia de la hipertensión crónica que complica el embarazo varía dependiendo de las vicisitudes de la población. En un estudio de más de 56 millones de nacimientos de muestras de pacientes a nivel nacional, la incidencia fue 1.8% (Bateman, 2012). Y, en más de 878 000 embarazos del extracto analítico del Medicaid, 2.3% se complicó con la hipertensión crónica (Bateman, 2015). A pesar de esta prevalencia sustantiva, el manejo óptimo no ha sido bien estudiado. Se sabe que la hipertensión crónica generalmente mejora durante el embarazo temprano. A esto le sigue un comportamiento variable más adelante en el embarazo y, lo que es más importante, el desarrollo impredecible de la preeclampsia superpuesta. Esta última incrementó los riesgos de morbilidad y mortalidad materna y perinatal.

CONSIDERACIONES GENERALES

Para definir la hipertensión crónica, primero se debe establecer el rango de presión sanguínea normal. Esta no es una tarea simple porque, como todas las variantes biológicas determinadas poligénicamente, las normas de la presión sanguínea difieren entre las poblaciones. Y dentro de estas normas, se encuentran amplias variaciones entre los individuos. Además, numerosos factores epigenéticos influyen en la presentación. Por ejemplo, la presión sanguínea no sólo varía entre las razas y los sexos, sino que las presiones, especialmente las sistólicas, aumentan directamente con el aumento de la edad y el peso. Por tanto, de manera pragmática, los adultos normales tienen una amplia gama de presiones sanguíneas, pero también quienes tienen hipertensión crónica. Y finalmente, los valores de la presión sanguínea en reposo no reflejan los de las actividades diarias.

Una vez que se reconocen estas variables, las consideraciones importantes para cualquier población son los riesgos concomitantes de la hipertensión crónica. Es una de las principales causas de muerte y representa casi 15% de la mortalidad en todo el mundo.

Aproximadamente 65 millones de estadounidenses tienen hipertensión, y este número está creciendo simultáneamente con la obesidad epidémica (Kotchen, 2015). La hipertensión aumenta sustancialmente el riesgo de la enfermedad cardiovascular, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca congestiva, el accidente cerebrovascular, la insuficiencia renal y la enfermedad arterial periférica (Forouzanfar, 2017).

Definición y clasificación

Por las razones anteriores, la hipertensión crónica lógicamente se definiría como un cierto nivel de presión sanguínea sostenida en reposo que se asocia con efectos adversos agudos o a largo plazo. En este sentido, la mayoría considera 140/90 mm Hg como el límite superior normal para los valores de la presión sanguínea. Pero, en Estados Unidos, estos valores se basan principalmente en tablas actuariales construidas con datos derivados de hombres blancos adultos y compiladas por compañías de seguros de vida. Estas “normas” ignoran factores interrelacionados, como la etnicidad, el género y otros factores importantes. La importancia de la raza, por ejemplo, fue enfatizada por Kotchen (2015), quien cita que la incidencia de la hipertensión, definida como presión sanguínea >140/90 mm Hg, es 34% en negros, 29% en blancos y 21% en mexicanoamericanos.

Durante muchos años, el Comité Nacional Conjunto ha promulgado directrices para el diagnóstico, clasificación y manejo de la hipertensión crónica. En 2008, el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre discontinuó estas pautas, y se le pidió al Comité Nacional Conjunto 8 (JNC 8, *Joint National Committee 8*) que proporcionara una revisión basada en la evidencia (James, 2014). Los resultados relevantes en la atención de las mujeres jóvenes con hipertensión crónica se resumen en el cuadro 50-1

Tratamiento y beneficios para las mujeres adultas no embarazadas

Los beneficios comprobados se acumulan con el tratamiento de los adultos normales que tienen hipertensión sostenida. Se han realizado numerosos estudios que evalúan muchas combinaciones de

la terapia antihipertensiva. Es importante destacar que estos ensayos evaluaron la monoterapia frente a los regímenes terapéuticos combinados y sus beneficios etnoespecíficos. La mayoría evaluó los resultados cardiovasculares, pero muchos también confirmaron reducciones de riesgo en las tasas de accidente cerebrovascular, la insuficiencia renal y la mortalidad. Debido a estos beneficios incontrovertibles, el JNC 8 recomienda la administración que se describe en el cuadro 50-1.

Por tanto, incluso para la presión sanguínea levemente elevada, las intervenciones para reducir estas secuelas son beneficiosas (SPRINT Research Group, 2015). Además, el tratamiento antihipertensivo en mujeres en edad reproductiva no embarazadas con presiones diastólicas sostenidas ≥90 mmHg se considera estándar. Sin embargo, no queda claro a partir de estas observaciones qué tipo de tratamiento constituye el mejor para las mujeres con tratamiento que consideran el embarazo, para las que se someten a un tratamiento y quedan embarazadas o para aquellas que identificaron por primera vez que tienen hipertensión crónica durante el embarazo (August, 2015). En estas mujeres, los beneficios y la seguridad de instituir una terapia antihipertensiva son menos claras, como se explica más adelante en la página 981.

Consejería preconcepcional

Las mujeres con hipertensión crónica son idealmente aconsejadas antes del embarazo. Se determina la duración de la hipertensión, el grado de control de la presión sanguínea y la terapia actual. Aquellas mujeres que requieren múltiples medicamentos para el control o aquellas que están mal controladas tienen un mayor riesgo de resultados adversos en el embarazo. Los dispositivos de medición caseros son revisados para verificar su exactitud. También se evalúa la salud general, las actividades diarias y los hábitos alimenticios (cuadro 50-2).

Para las mujeres hipertensas con enfermedad que dura más de 5 años o con diabetes comórbida, se evalúa la función cardiovascular y renal (August, 2015; Gainer, 2005). Las mujeres con evidencia de disfunción orgánica o aquellas con eventos adversos previos, como un accidente cerebrovascular, infarto de miocardio (MI, *myocardial infarction*), arritmias o insuficiencia ventricular tie-

CUADRO 50-1. Octavo Comité Nacional Conjunto (JNC 8, *Eighth Joint National Committee*) 2014. Pautas y recomendaciones para la hipertensión crónica

Recomendaciones basadas en la evidencia de ensayos controlados aleatorios
Definiciones para la hipertensión y la prehipertensión no tratada
Modificaciones de estilo de vida aprobadas por el Grupo de Trabajo de Estilo de Vida (Eckel, 2013)
Se recomienda la selección entre cuatro clases de medicamentos específicos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitors), bloqueadores de los receptores de la angiotensina (ARB, angiotensin-receptor blockers), bloqueadores de los canales de calcio o diuréticos:
Población general: <60 años de edad: inicie la terapia farmacológica para disminuir la presión diastólica hasta ≤90 mmHg y presión sistólica ≤140 mm Hg
Diabéticos: presión menor a <140/90 mmHg
Enfermedad renal crónica: presión menor a <140/90 mm Hg. También agregue ACE-I o ARB para mejorar los resultados
Población general no negra: la terapia inicial debe incluir diurético tipo tiazida, bloqueador de los canales de calcio, ACE-I o ARB.
Población general negra: el tratamiento antihipertensivo primario debe incluir diuréticos de tipo tiazida o bloqueadores de los canales de calcio.
Evalúe mensualmente, y después de 1 mes, si no se cumplen los objetivos, aumente la dosis del medicamento primario o agregue un segundo medicamento. Si no hay respuesta, aumente o agregue la tercera droga; entonces si no hay respuesta, consulte a un especialista en hipertensión.

Resumido de James, 2014.

CUADRO 50-2 Modificaciones de estilo de vida para pacientes hipertensos

Reducción de peso

Consuma un patrón dietético que enfatice el consumo de verduras, frutas y granos enteros; incluya productos lácteos bajos en grasa, aves de corral, pescado, legumbres, aceites vegetales no tropicales y nueces; limite los dulces y las carnes rojas. Los ejemplos son DASH, Patrón de Alimentos de USDA (USDA Food Pattern), o la Dieta AHA (AHA Diet)

Menor consumo de sodio: no consuma más de 2 400 mg de sodio/d; deseable 1 500 mg/d

Realice actividad física aeróbica de tres a cuatro sesiones por semana, con una duración promedio de 40 minutos por sesión, e involucrando la actividad física de intensidad moderada a vigorosa

Moderación del consumo de alcohol.

AHA (American Heart Association) Asociación Americana del Corazón; DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) Enfoques dietéticos para detener la hipertensión; USDA (United States Department of Agriculture) Departamento de la Agricultura de Estados Unidos.

Resumido de Eckel, 2013; Kotchen, 2015.

nen un riesgo significativamente mayor de recurrencia o empeoramiento de la disfunción durante el embarazo. La función renal se evalúa mediante la medición de la creatinina sérica. También si la relación proteína/creatinina en el análisis de orina es anormalmente alta (>0.3), a continuación, se cuantifica la proteinuria con una recolección de la orina de 24 horas (Hladunewich, 2011; Kuper, 2016; Morgan, 2016a). El informe del grupo de trabajo sobre la presión sanguínea alta en el embarazo (*Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy*, 2000) del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre concluyó que los riesgos de la pérdida fetal y el deterioro acelerado de la enfermedad renal aumentan si el nivel de creatinina sérica es superior a 1.4 mg/dL (capítulo 53, p. 1034).

Aunque muchos consideran que el embarazo está contraindicado en mujeres con hipertensión grave y mal controlada, no existe un consenso. Ciertamente, las mujeres que mantienen presiones diastólicas persistentes ≥ 110 mm Hg a pesar de la terapia; requieren múltiples antihipertensivos; tener un nivel de creatinina sérica >2 mg/dL; o tener un historial de accidente cerebrovascular previo, MI, o insuficiencia cardíaca indica que estas mujeres deben ser asesoradas en cuanto a los riesgos marcados para ellas y para el resultado de su embarazo.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN EN EL EMBARAZO

Los trastornos hipertensivos que complican de manera única el embarazo se describen en el capítulo 40 (p. 710). Las mujeres son diagnosticadas con hipertensión crónica si se documenta que precede al embarazo o si se identifica la hipertensión antes de las 20 semanas de gestación. La evidencia también apoya que la *prehipertensión* puede anunciar resultados adversos similares a los de las mujeres con hipertensión crónica (Rosner, 2017). En algunas mujeres sin hipertensión crónica manifiesta, se puede obtener una historia de embarazos repetidos complicados por hipertensión gestacional, con o sin el síndrome de preeclampsia. Cada uno es un marcador de riesgo para la hipertensión crónica latente, y esto es especialmente cierto para la preeclampsia, y en particular la preeclampsia de inicio temprano. En muchos sentidos, la hipertensión gestacional es análoga a la diabetes gestacional, ya que estas mujeres tienen una *diátesis hipertensiva crónica*, en la que la herencia y el entorno desempeñan un papel importante.

Aunque son poco frecuentes, las causas secundarias de la hipertensión son siempre una posibilidad en las mujeres afectadas. Por tanto, se tiene en cuenta la enfermedad renal crónica subyacente, la enfermedad del tejido conectivo, el aldosteronismo primario, el síndrome de Cushing, el feocromocitoma y muchas otras

causas. Dicho esto, la mayoría de las mujeres embarazadas con antecedentes de hipertensión tendrán por lo demás una enfermedad sin complicaciones.

Factores de riesgo asociados

Varios factores aumentan la probabilidad de que las mujeres embarazadas tengan hipertensión crónica. Tres de los más frecuentemente citados son el origen étnico, la obesidad y la diabetes. Como se discutió previamente, la hipertensión crónica tiene una incidencia poblacional que es más alta en las mujeres negras y más baja en las mujeres mexicanoamericanas (Kotchen, 2015). En relación con esto, se han identificado cientos de fenotipos relacionados con la presión sanguínea y las regiones genómicas, incluidos los genes candidatos para la preeclampsia y la hipertensión crónica (Cowley, 2006; Ward, 2015).

El *síndrome metabólico* es un conjunto clínico que incluye hipertensión, niveles altos de azúcar en la sangre, obesidad abdominal y niveles anormales de colesterol o triglicéridos. Esta constelación es un marcador de riesgo para la preeclampsia superpuesta y para la hipertensión persistente posparto (Jeyabalan, 2015; Spaan, 2012). Esto no es sorprendente porque la obesidad puede aumentar la prevalencia de hipertensión crónica diez veces (capítulo 48, p. 938). Además, las mujeres obesas tienen más probabilidades de desarrollar preeclampsia superpuesta. La diabetes también es prevalente en mujeres con hipertensión crónica, y su interacción con la obesidad y la preeclampsia es abrumadora (León, 2016). En el estudio mencionado anteriormente sobre muestras de pacientes a nivel nacional, las comorbilidades más frecuentes asociadas con la hipertensión crónica fueron, la diabetes pregestacional: 6.6%, trastornos de la tiroides: 4.1% y enfermedad vascular del colágeno: 0.6% (Batesman, 2012). Cruz y colaboradores (2011) describieron comorbilidades similares.

Efectos del embarazo en la hipertensión crónica

La presión sanguínea disminuye en el inicio del embarazo en la mayoría de las mujeres con hipertensión crónica, y vuelve a aumentar durante el tercer trimestre (figura 50-1). Según los estudios realizados por Tihtonen y colaboradores (2007), las mujeres con hipertensión crónica tienen una resistencia vascular persistentemente elevada y posiblemente un volumen intravascular más reducido. Los resultados adversos en estas mujeres dependen en gran medida de si se desarrolla la preeclampsia superpuesta. Esto puede estar relacionado con las observaciones informadas por Hibbard y colegas (2005, 2015) de que las propiedades mecánicas arteriales son más marcadas en las mujeres con preeclampsia superpuesta.

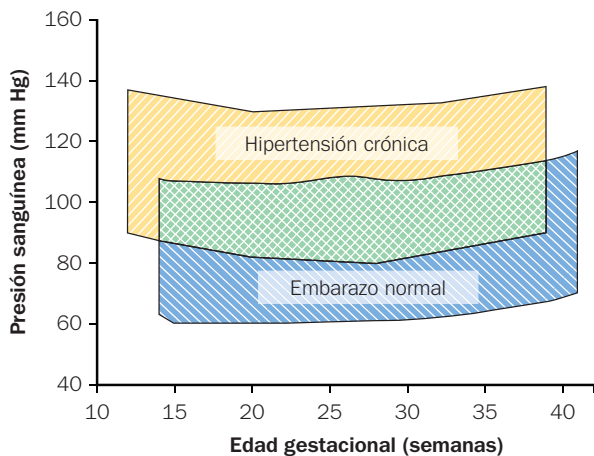


FIGURA 50-1. Presión sanguínea sistólica y diastólica media durante el embarazo en 107 mujeres con hipertensión crónica sin tratamiento (amarillas) en comparación con las presiones sanguíneas durante el embarazo en 4 589 nulíparas sanas (azules). (Datos de August, 2015; Levine, 1997; Sibai, 1990a.)

EFFECTOS ADVERSOS EN EL EMBARAZO

La hipertensión crónica se asocia con varios resultados adversos maternos y perinatales enumerados en el cuadro 50-3. En resumen, estas adversidades están directamente relacionadas con la severidad y la duración de la hipertensión antes del embarazo y si se desarrolla una preeclampsia superpuesta, especialmente al inicio de la gestación. Es importante destacar que, en las mujeres con hipertensión crónica leve, los resultados también están relacionados con los niveles de presión sanguínea durante el embarazo. En este momento, sin embargo, no hay beneficios comprobados entre el control “estricto” frente al control “menos estricto” de la hipertensión crónica durante el embarazo, como se explica más adelante (p. 982) (Magee, 2015).

Morbilidad y mortalidad materna

A la mayoría de las mujeres cuya hipertensión crónica está bien controlada con terapia antes del embarazo les irá bien. Incluso estas mujeres, sin embargo, tienen un mayor riesgo de resultados adver-

CUADRO 50-3. Algunos efectos adversos de la hipertensión crónica en la maternidad y los resultados perinatales

Materno	Perinatal
Preeclampsia superpuesta	Muerte fetal
Síndrome de HELLP	Restricción del crecimiento
Abrupción placentaria	Parto prematuro
Accidente cerebrovascular	Muerte neonatal
Lesión renal aguda	Morbilidad neonatal
Insuficiencia cardíaca	
Miocardiopatía hipertensiva	
Infarto de miocardio	
Muerte materna	

HELLP (*hemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count*) hemólisis, niveles elevados de las enzimas hepáticas, bajo recuento de plaquetas.

sos. Las complicaciones son más probables con hipertensión basal severa y especialmente con daños documentados en el órgano terminal (Czeizel, 2011; Odibo, 2013). En un estudio sobre los resultados del embarazo en casi 30 000 mujeres con hipertensión crónica, Gilbert y colaboradores (2007) informaron tasas notablemente más altas de morbilidad materna que incluían el accidente cerebrovascular, el edema pulmonar y la insuficiencia renal. Bateman y sus colegas (2012) verificaron estas observaciones en el informe Muestra de Paciente a Nivel Nacional. En este último estudio, las complicaciones de la hipertensión incluyeron al accidente cerebrovascular (2.7 por 1 000), la insuficiencia renal aguda (5.9 por 1 000), el edema pulmonar (1.5 por 1 000), la ventilación mecánica (3.8 por 1 000) y mortalidad materna en la casa (0.4 por 1 000). La relación de la hipertensión con los accidentes cerebrovasculares relacionados con el embarazo se analiza en el capítulo 60 (p. 1 160) y con la miocardiopatía periparto hipertensiva e idiopática en el capítulo 49 (p. 963).

La hipertensión agravada por el embarazo puede deberse a hipertensión gestacional o a preeclampsia superpuesta. En cualquier caso, la presión sanguínea puede ser peligrosamente elevada. Como enfatizan Clark y Hankins (2012), la presión sistólica ≥ 160 mmHg o la presión diastólica ≥ 110 mmHg causarán rápidamente disfunción renal o cardiopulmonar o hemorragia cerebral. Con la preeclampsia severa superpuesta o la eclampsia, el pronóstico materno es malo a menos que se termine el embarazo. La abrupción placentaria es una complicación común y grave (capítulo 41, p. 767). Además de la insuficiencia cardíaca hipertensiva mencionada anteriormente, la disección aórtica fue descrita por Weissman-Brenner y colaboradores (2004) y se analiza en el capítulo 49 (p. 967).

En conjunto, la hipertensión crónica se asocia con un riesgo cinco veces mayor de muerte materna (Gilbert, 2007). Esto se enfatiza en el informe de Creanga y sus colegas (2015) que describe 3 358 muertes relacionadas con el embarazo en Estados Unidos desde 2006 hasta 2010. Los trastornos hipertensivos, incluida la hipertensión crónica y el síndrome de preeclampsia, representaron 9.4% de estas muertes. Sin duda, otras causas de muerte estaban relacionadas, como las afecciones cardiovasculares (14.6%), las afecciones cerebrovasculares (6.2%) y la cardiopatía (11.8%). Moodley (2007) informó resultados similares con 3 406 muertes maternas en Sudáfrica.

Preeclampsia superpuesta

Debido a que la preeclampsia superpuesta no se define con precisión en las mujeres con hipertensión crónica, la incidencia informada varía de 13 a 40% (*American College of Obstetricians and Gynecologists* [Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos], 2013; Bramham, 2016; Kim, 2016b; Moussa, 2017). August y sus colegas (2015) plantean que esta predilección puede deberse a anomalías genéticas, bioquímicas y metabólicas similares. Por ejemplo, el riesgo de preeclampsia superpuesta está directamente relacionado con la gravedad de la hipertensión basal (Ankumah, 2014; Morgan, 2016b). En un ensayo de la Red de Unidades de Medicina Materno-Fetal (MFMU, *Maternal-Fetal Medicine Units*), Caritis y colaboradores (1998) identificaron la preeclampsia superpuesta en 25% de las mujeres grávidas hipertensas. La tasa fue 29% en un estudio de la base de datos en California (Yanit, 2012). Y, las mujeres cuya hipertensión se vuelve lo suficientemente grave como para justificar una terapia antihipertensiva crónica durante el embarazo, tienen un riesgo excesivamente alto de preeclampsia superpuesta (Morgan, 2016a). Este riesgo es aún mayor si hay proteinuria basal. Finalmente, y como se muestra en la figura 50-2, las mujeres con hipertensión crónica destinada a desarrollar una preeclampsia superpuesta grave tienen una presión sanguínea inicial más alta que el nadir antes que aquellas mujeres que no desarrollan una enfermedad grave.

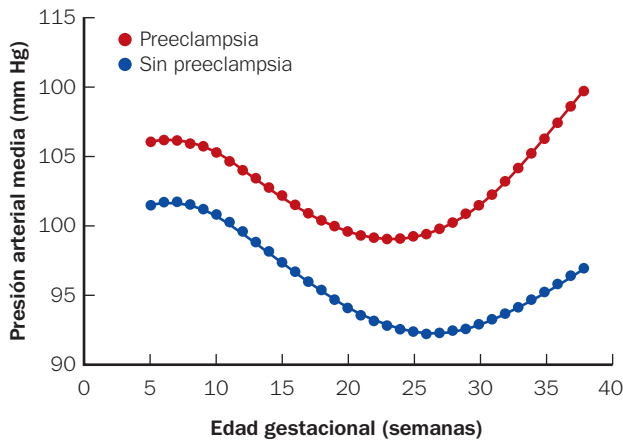


FIGURA 50-2 Tendencias de la presión sanguínea en mujeres tratadas con hipertensión crónica con y sin preeclampsia superpuesta. Las presiones maternas medias (MAP, *mean maternal pressures*) al ingreso ($p = 0.002$) y a lo largo de la gestación ($p < 0.001$) son significativamente diferentes para cada grupo. El nadir del MAP a las 23.3 semanas (CI 95%, 22.5-24.1) para la preeclampsia superpuesta *versus* 26.4 semanas (CI 95%, 22.5-27.6) para aquellos sin preeclampsia es significativo (3.1 semanas, CI 95%, 2.3-4.3). (Datos de Morgan, 2016a.)

Hasta ahora las pruebas de pronóstico clínico y predictivas para la preeclampsia superpuesta han sido decepcionantes (Conde-Agudelo, 2015). Di Lorenzo y sus colegas (2012) estudiaron marcadores séricos para el síndrome de Down para predecir la preeclampsia y calcularon una sensibilidad de 60%, con una tasa de falsos positivos de 20%. Se encontraron resultados similares utilizando factores antiangiogénicos para discriminar entre hipertensión crónica, hipertensión gestacional y preeclampsia (Costa, 2016; Sibai, 2008). Según Anton y colaboradores (2013), los análisis de microRNA pueden resultar valiosos como factores predictivos de hipertensión asociada con el embarazo.

Prevención

Los ensayos de varios medicamentos para prevenir la preeclampsia en mujeres con hipertensión crónica en general han sido decepcionantes y muestran poco o ningún beneficio. La aspirina en dosis bajas se ha evaluado con mayor frecuencia (Mol, 2016; Staff, 2015). En el estudio de la Red MFMU realizado por Caritis (1998) citado anteriormente, la incidencia de la preeclampsia superpuesta, la restricción del crecimiento fetal, o ambas, es similar en mujeres que reciben aspirina en dosis bajas o el placebo. Utilizando la misma base de datos, Moore y colaboradores (2015) encontraron que la administración temprana (<17 semanas de gestación) de la aspirina en dosis bajas dio como resultado una frecuencia significativamente menor de 41% de la preeclampsia superpuesta en las mujeres con hipertensión crónica: 18 *versus* 31%. Duley (2007) y Meads (2008) y sus colegas realizaron revisiones sistemáticas y observaron que la aspirina en dosis bajas era beneficiosa en algunas mujeres de alto riesgo. Askie y colaboradores (2007) también obtuvieron beneficios moderados de un metaanálisis. En un análisis secundario, Poon y asociados (2017) observaron que la aspirina no era efectiva para reducir la incidencia de preeclampsia prematura.

El Grupo de Trabajo de los Servicios Preventivos de Estados Unidos recomienda el tratamiento con aspirina en dosis bajas para las mujeres con alto riesgo de preeclampsia (Henderson, 2014).

La recomendación de iniciar con 81 mg entre las 12 y las 28 semanas de gestación y continuar la terapia hasta el parto fue adoptada por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2016b). Además de la hipertensión crónica, las indicaciones de profilaxis con aspirina para las mujeres con alto riesgo de preeclampsia incluyen antecedentes de la preeclampsia, el embarazo múltiple, la diabetes, la enfermedad renal y la enfermedad autoinmune.

Se han estudiado los antioxidantes para prevenir la preeclampsia. Spinnato y colaboradores (2007) asignaron al azar a 311 mujeres con hipertensión crónica al tratamiento con vitaminas C y E o con un placebo. Un número similar en ambos grupos desarrolló preeclampsia: 17 frente a 20%, respectivamente.

Desprendimiento prematuro de la placenta

La hipertensión crónica aumenta el riesgo de separación placentaria prematura de dos a tres veces. El riesgo de la población obstétrica general es de 1 en 200 a 300 embarazos, esto aumenta a 1 en 60 a 120 embarazos en mujeres con hipertensión crónica (Ankumah, 2014; Cruz, 2011; Magee, 2015). El riesgo de abrupción se eleva aún más si la mujer fuma. La mayoría de las abrupciones se producen en mujeres con empeoramiento de la hipertensión gestacional o preeclampsia superpuesta. El riesgo de la abrupción es mayor con la hipertensión severa y Vigil-De Gracia y sus colegas (2004) informaron que fue de 8.4%. De los datos de los registros médicos del registro de nacimientos de Noruega, los suplementos de ácido fólico y/o multivitamínicos redujeron ligeramente la incidencia de abrupción en las mujeres con hipertensión crónica (Nilssen, 2008).

Morbilidad y mortalidad perinatal

Las tasas de casi todos los resultados perinatales adversos son mayores en las mujeres con hipertensión crónica que en los controles no afectados. Como se esperaba, para el grupo completo de mujeres hipertensas, las que desarrollaron preeclampsia tienen tasas de resultados adversos sustancialmente más altas en comparación con aquellas sin preeclampsia. Como se muestra en la [figura 50-3](#), las tasas de resultados adversos aumentan de manera incremental con el aumento de la presión sanguínea. La evidencia también confirma que la hipertensión crónica, tratada o no, está asociada con anomalías congénitas. Bateman y colaboradores (2015) del extracto

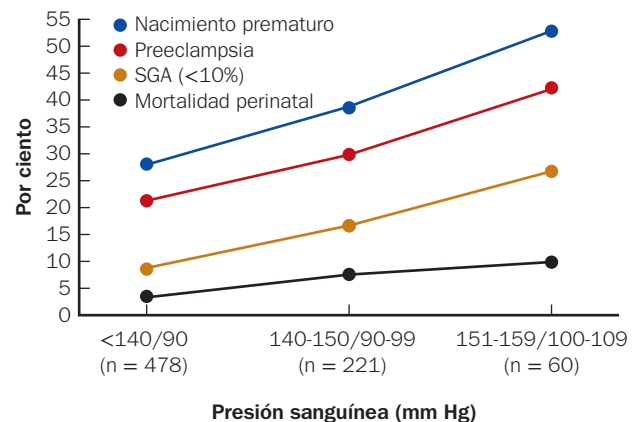


FIGURA 50-3 Frecuencia de resultados adversos maternos y perineales seleccionados por estratificación de la presión sanguínea en mujeres con hipertensión crónica leve. SGA (*small for gestational age*) pequeño para la edad gestacional. (Datos de Ankumah, 2014.)

analítico del Medicaid, citado anteriormente, encontraron un riesgo elevado de malformaciones congénitas graves, especialmente los defectos cardíacos. Además, se ha asociado la hipertensión grave y la atresia esofágica fetal o la estenosis (Bánhidý, 2011; Van Gelder, 2015).

La frecuencia de muerte fetal con hipertensión crónica es sustancialmente mayor en la mayoría de los informes (capítulo 35, p. 646). En el estudio Muestra de Paciente a Nivel Nacional, la tasa de muerte fetal fue de 15.1 por 1 000 nacimientos (Bateman, 2012). Esto es similar al de 18 por 1 000 de un estudio noruego realizado por Ahmad y compañeros de trabajo (2012) y de 24 por 1 000 nacimientos de una red de estudio informado por Ankumah y colegas (2014) y descrito en la página 982. Los neonatos de bajo peso al nacer también son comunes. Se deben a la restricción del crecimiento fetal, el parto prematuro que está en gran parte indicado clínicamente, o ambos (véase figura 50-3). En el estudio de la base de datos de California señalado anteriormente, una cuarta parte de los fetos fueron partos prematuros (Yanit, 2012).

Estos y otros estudios atestiguan el riesgo elevado de la restricción del crecimiento fetal y la incidencia promedio 20%. Zetterström y colaboradores (2006) informaron un riesgo de 2.4 veces de restricción del crecimiento fetal en 2 754 mujeres suecas hipertensas crónicas en comparación con el riesgo en mujeres normotensas. Broekhuijsen y asociados (2012) encontraron un riesgo 1.3 veces mayor de 1 609 nulíparas holandesas con hipertensión crónica en comparación con los controles normotensos. Al igual que con otras complicaciones, la disfunción del crecimiento fetal es más probable en mujeres con hipertensión crónica que desarrollan preeclampsia superpuesta. En un estudio, la incidencia de fetos con restricción del crecimiento nacidos de las mujeres con preeclampsia superpuesta fue de casi 50% en comparación con sólo 21% en mujeres con hipertensión crónica sin preeclampsia (Chappell, 2008). Finalmente, las mujeres con hipertensión crónica lo suficientemente grave como para justificar el tratamiento tuvieron una incidencia de 11% de restricción del crecimiento fetal hasta un grado que dio un peso al nacer $\leq$ percentil 3 (Morgan, 2016a). Por todas estas razones, los neonatos nacidos de estas mujeres tienen una tasa de ingreso en cuidados intensivos correspondientemente alta.

Todos estos efectos perinatales adversos de la hipertensión crónica contribuyen a la mayor tasa de mortalidad perinatal, que es de tres a cuatro veces más alta que la tasa de las grávidas no afectadas (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2013). En la red de estudio realizado por Ankumah (2014) al que se hace referencia en la figura 50-3, la tasa de mortalidad perinatal fue de 31 por 1 000 nacimientos con hipertensión leve, 72 por 1 000 nacimientos con enfermedad moderada y 100 por 1 000 nacimientos en mujeres con hipertensión crónica grave. Y, en el estudio del Hospital de Parkland realizado por Morgan (2016a), la tasa de mortalidad perinatal fue de 32 por 1 000 nacimientos en mujeres que fueron tratadas por su hipertensión crónica. Nuevamente, como se esperaba, las tasas más altas se presentan en mujeres que desarrollan preeclampsia superpuesta, para las cuales el riesgo se duplicó de 4 a 8%. Finalmente, si la diabetes coexiste con la hipertensión crónica, el parto prematuro, la restricción del crecimiento fetal y las tasas de mortalidad perinatal aumentan aún más (González-González, 2008; Yanit, 2012).

TRATAMIENTO DURANTE EL EMBARAZO

Se debe confirmar el diagnóstico de la hipertensión crónica en el embarazo. El *American College of Obstetricians and Gynecologists* (2013) recomiendan el uso de la vigilancia ambulatoria para excluir la sospecha de la hipertensión de bata blanca antes de iniciar un tratamiento antihipertensivo. Las metas para el manejo de la hipertensión crónica incluyen la reducción de la tasa de resultados ma-

ternos o perinatales adversos que se acaban de discutir. El tratamiento está dirigido a prevenir la hipertensión moderada o grave y retrasar o disminuir la gravedad de la hipertensión agravada por el embarazo. Hasta cierto punto, estos objetivos pueden lograrse farmacológicamente. Se recomienda el autocontrol de la presión sanguínea, pero para una mayor precisión, los dispositivos automatizados deben calibrarse correctamente (Brown, 2004; Staessen, 2004). La modificación de la salud personal incluye asesoramiento dietético y reducción de comportamientos como el consumo de tabaco, alcohol, cocaína u otras sustancias (consúltese el cuadro 50-2). No se requiere una dieta baja en sodio (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2013).

Algunas mujeres, especialmente aquellas con hipertensión a largo plazo o sin tratamiento, tienen complicaciones que aumentan el riesgo de eventos adversos en el embarazo. Por ejemplo, en un estudio, una cuarta parte de las mujeres grávidas con hipertensión crónica también tenían hipertrofia ventricular concéntrica (Ambia, 2017; Kim, 2016a). Por tanto, si aún no se ha realizado, durante el embarazo se realiza la evaluación para los sistemas cardiovascular y renal (Morgan, 2016a, b).

■ Medicamentos antihipertensivos

Según concluyó el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (2013, 2016a), el tratamiento de la hipertensión durante el embarazo ha incluido todas las clases de medicamentos, pero la información aún es limitada con respecto a la seguridad y la eficacia (Czeizel, 2011; Podymow, 2011). Aunque muchos estudios indican mayores efectos adversos perinatales en las grávidas que requieren tratamiento, aún se desconoce si esto se debe a la causa o al efecto (Orbach, 2013). El siguiente resumen de medicamentos antihipertensivos se ha extraído de varias fuentes, incluida la guía farmacológica *Physicians' Desk Reference* de 2016. Muchos de estos medicamentos también se discuten en el capítulo 12 (p. 241) y han sido revisados por Umans y asociados (2015).

Agentes bloqueadores del receptor adrenérgico

Los bloqueadores del receptor β -adrenérgico de acción periférica causan una disminución generalizada del tono simpático y una disminución del gasto cardíaco. Los ejemplos son propranolol, metoprolol y atenolol. El labetalol es un bloqueador adrenérgico α/β popular y de uso común que se considera seguro. Algunos fármacos bloqueadores adrenérgicos actúan de manera central al reducir el flujo simpático para lograr una disminución generalizada del tono vascular. Estos incluyen clonidina y α -metildopa. Los medicamentos de esta clase que se usan con más frecuencia en el embarazo para tratar la hipertensión son la metildopa o un agente bloqueador de los receptores α o β , como el labetalol.

Agentes bloqueadores del canal de calcio

Estos medicamentos se dividen en tres subclases según su modificación de la entrada del calcio en las células y la interferencia con los sitios de unión en los canales de calcio dependientes del voltaje. Los agentes comunes incluyen nifedipina (una dihidropiridina) y verapamilo (un derivado de fenilalquilamina). Estos agentes tienen efectos inotrópicos negativos y, por tanto, pueden empeorar la disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca congestiva. Teóricamente, pueden potenciar las acciones vasoactivas del sulfato de magnesio que se administra para la neuroprofilaxis de la eclampsia. Aunque los datos son limitados con respecto a su uso

durante el embarazo, parecen ser una terapia segura para la hipertensión crónica (Briggs, 2015; Umans, 2015).

Diuréticos

Los diuréticos tiazídicos son sulfonamidas, y este fue el primer grupo de fármacos utilizado para tratar con éxito la hipertensión crónica (Beyer, 1982). Estos agentes y los diuréticos de acción en asa, como la furosemida, se usan comúnmente en pacientes hipertensas no embarazadas. A corto plazo, proporcionan diuresis de sodio y agua con agotamiento de volumen. Pero con el tiempo, hay escape de sodio y el agotamiento del volumen se corrige parcialmente. Algunos aspectos de la reducción de la resistencia vascular periférica probablemente contribuyen a su efectividad para reducir la morbilidad a largo plazo (Umans, 2015).

Los fármacos tiazídicos pueden ser levemente diabetogénicos y la expansión del volumen esperado puede reducirse en mujeres embarazadas. Sibai y sus colegas (1984) demostraron que el volumen plasmático se expandió sólo alrededor de 20% con el tiempo en las mujeres embarazadas con hipertensión que continuaron con el tratamiento con diuréticos en comparación con una expansión de 50% en mujeres que suspendieron el tratamiento. Si bien los resultados perinatales fueron similares en estas mujeres, tales preocupaciones han llevado a las prácticas de retención de los diuréticos como tratamiento de primera línea para la hipertensión crónica, en particular después de las 20 semanas de gestación (Informe del Grupo de Trabajo [Working Group Report], 2000). Aun así, en una revisión Cochrane, Churchill y colaboradores (2007) no informaron diferencias en los resultados perinatales en 1 836 mujeres no hipertensas asignadas al azar a un diurético tiazídico o un placebo para la prevención primaria de la preeclampsia. En general, los diuréticos tiazídicos se consideran seguros durante el embarazo (Briggs, 2015). Pero para el tratamiento de la preeclampsia, se consideran ineficaces (Umans, 2015).

Vasodilatadores

La hidralazina relaja el músculo liso arterial y se ha utilizado por vía parenteral durante décadas para tratar con seguridad la hipertensión periparto severa (capítulo 40, p. 739). La monoterapia con hidralazina oral para la hipertensión crónica no se utiliza generalmente debido a sus efectos antihipertensivos débiles y la taquicardia resultante. Puede ser un complemento eficaz para el uso a largo plazo con otros antihipertensivos, especialmente si hay insuficiencia renal crónica. En un estudio, el tratamiento vasodilatador de mujeres con hipertensión crónica se asoció con un aumento doble en las tasas de recién nacidos con bajo peso al nacer y con el crecimiento restringido (Su, 2013).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Estos fármacos inhiben la conversión de angiotensina-I en el potente vasoconstrictor angiotensina-II. Pueden causar malformaciones fetales severas cuando se administran en el segundo y tercer trimestre. Estas incluyen oligohidramnios, hipocalvaria y la disfunción renal (capítulo 12, p. 241). Algunos estudios preliminares también sugieren efectos teratogénicos, y debido a esto, no se recomiendan en ningún momento durante el embarazo (Briggs, 2015; Podymow, 2011).

Los *bloqueadores de los receptores de la angiotensina* actúan de manera similar. Pero, en lugar de bloquear la producción de angiotensina-II, inhiben la unión a su receptor. Se presume que tienen los mismos efectos fetales que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y, por tanto, también están contraindicados.

■ Tratamiento antihipertensivo en el embarazo

Hipertensión crónica severa

El pronóstico para el resultado del embarazo con hipertensión crónica depende en cierta medida de la gravedad de la enfermedad que precede al embarazo. Esto puede estar relacionado con los resultados de que muchas mujeres con hipertensión grave tienen enfermedad renal, ya sea como causa o efecto (Cunningham, 1990; Morgan, 2016a). Se entiende que las mujeres cuya hipertensión es lo suficientemente grave como para requerir terapia antihipertensiva tienen un riesgo excesivo de preeclampsia superpuesta.

Sibai y colaboradores (1986) describieron los resultados de 44 embarazos en mujeres de 6 a 11 semanas de gestación cuya presión sanguínea fue $\geq 170/110$ mmHg. Todas recibieron tratamiento oral con α -metildopa e hidralazina para mantener las presiones en $<160/110$ mmHg. De los 44 embarazos, la preeclampsia superpuesta se desarrolló en la mitad, y todos los resultados perinatales adversos fueron en este grupo. Además, todos los recién nacidos de mujeres en el grupo superpuesto fueron partos prematuros, casi 80% también tuvo un crecimiento restringido y 48% sufrió muerte perinatal. Por el contrario, las mujeres con hipertensión crónica grave que no desarrollaron preeclampsia superpuesta tuvieron resultados razonablemente buenos. No hubo muertes perinatales, y sólo 5% de los fetos tenían un crecimiento restringido. Webster y sus colegas (2017) encontraron que el labetalol y la nifedipina son igualmente efectivos para la hipertensión crónica en mujeres embarazadas.

Morgan y colaboradores (2016a) informaron de 447 mujeres cuya hipertensión crónica requería tratamiento a partir de las 20 semanas. Más de la mitad de estas mujeres desarrollaron preeclampsia grave superpuesta. La tasa de preeclampsia fue 53% para aquellas cuya excreción de proteínas durante 24 horas fue <300 mg. Pero para aquellas con antecedentes de proteinuria basal >300 mg/día, 79% desarrolló preeclampsia grave.

Hipertensión leve o moderada

El tratamiento antihipertensivo continuo durante el embarazo es discutible para las personas con hipertensión leve o moderada. Si bien la reducción de la presión sanguínea sin duda beneficia a la madre a largo plazo, al menos en teoría puede reducir la perfusión uteroplacentaria. En informes de observación más antiguos, la mayoría de los resultados del embarazo en mujeres con hipertensión leve a moderada generalmente fueron buenos sin tratamiento, a menos que se desarrollara la preeclampsia superpuesta (Chesley, 1978; Umans, 2015).

Se están acumulando datos más recientes que abordan los posibles efectos beneficiosos para la salud en los resultados del embarazo simplemente reduciendo la presión sanguínea. Los estudios anteriores eran relativamente pequeños y tenían criterios de inclusión y resultados muy variados. En una revisión Cochrane de 49 de estos estudios que incluyó un total de 4 723 mujeres con hipertensión leve a moderada, Abalos y colaboradores (2014) confirmaron que el riesgo de hipertensión grave subsiguiente se redujo con el tratamiento. En comparación con las mujeres no tratadas, las frecuencias de preeclampsia superpuesta, eclampsia, abrupción, parto prematuro, restricción del crecimiento fetal y mortalidad perinatal o materna no difirieron. Esta última revisión Cochrane suscitó preocupación por la restricción del crecimiento fetal con medicamentos β -bloqueadores, en particular el atenolol. Esto no se resuelve, sin embargo, porque la disminución de la perfusión placentaria secundaria a la disminución de la presión sanguínea materna es confundida por el hecho de que el empeoramiento de la presión sanguínea en sí se asocia con un crecimiento fetal anormal. Algu-

CUADRO 50-4 Resultados seleccionados de embarazos en mujeres con hipertensión crónica tratadas durante el embarazo con y sin proteinuria basal^a

Resultado	Proteinuria basal ^a	No proteinuria	P valor
Preeclampsia superpuesta	79%	49%	<0.001
Abrupción	0	1%	0.45
EGA en el parto (media) ^b	35.1 ± 4.3 semanas	37.2 ± 3.3 semanas	<0.001
≤30 semanas	18%	6%	0.001
≤34 semanas	34%	17%	0.005
≤37 semanas	48%	26%	0.002
Peso al nacer (media) ^b	2 379 ± 1028 g	2 814 ± 807 g	<0.001
≤ Percentil 3	20%	9%	0.01
≤ Percentil 10	41%	22%	<0.001
Mortalidad perinatal	36/1 000	31/1 000	0.47

^a Definido como ≥300 mg/d de excreción de proteínas antes de las 20 semanas de gestación.^b Media ± desviaciones estándar.EGA (*Estimated Gestational Age*) edad gestacional estimada.

Datos de Morgan, 2016b.

nos también postulan que las drogas tienen una acción fetal directa (Umans, 2015). Sin embargo, en dos de los ensayos aleatorizados más grandes, la incidencia de la restricción del crecimiento no se alteró en las mujeres asignadas al tratamiento (Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza, 1998; Sibai, 1990a).

Las observaciones de Morgan y colegas (2016a) respaldan los resultados de la revisión Cochrane realizada por Abalos. Específicamente ellos informaron que, a pesar de la terapia para la hipertensión crónica, había preeclampsia superpuesta frecuente, restricción del crecimiento fetal, parto prematuro y mortalidad perinatal. Además, y como se muestra en el **cuadro 50-4**, las mujeres con una proteinuria basal >300 mg/d tuvieron resultados obstétricos aún peores.

“Control estricto”

Durante la última década, el concepto de control estricto de la presión sanguínea ha sido adoptado como un medio para optimizar los resultados maternos y perinatales. Dicho control es análogo al del control glucémico para el manejo de la paciente diabética embarazada. El estudio observacional realizado por Ankumah (2014) señalado anteriormente da credibilidad a un control más estricto de la presión sanguínea. Estos investigadores demostraron que el riesgo de resultados adversos del embarazo en 759 mujeres con hipertensión crónica era menor cuando las presiones sanguíneas antes de las 20 semanas eran <140 mmHg en comparación con las categorías de presión más altas y el aumento de la presión sanguínea. Desafortunadamente, esto no se mantuvo cuando fue comparado un control menos estricto con un control estricto. Específicamente, Magee y colaboradores (2015) asignaron al azar a 987 mujeres con hipertensión crónica o hipertensión gestacional a cualquiera de estos dos esquemas de manejo. Excepto por una menor tasa de hipertensión severa en el grupo estrechamente controlado, no encontraron diferencias significativas entre los otros resultados adversos del embarazo de estos dos grupos (**cuadro 50-5**). También, el control estricto no fue más costoso (Ahmed, 2016). Estos y otros resultados similares llevaron a un ensayo controlado aleatorio en curso: proyecto CHAP (ClinicalTrials.gov, 2016) para responder esta pregunta.

Recomendaciones para la terapia

Hasta que no haya datos que confirmen los efectos saludables del tratamiento de la hipertensión crónica leve a moderada sin complicaciones en el embarazo, parece razonable seguir las pautas del *American College of Obstetricians and Gynecologists* (2013) y la *Society for Maternal-Fetal Medicine* (Sociedad de Medicina Materno-Fetal), (2015). Las mujeres embarazadas con *hipertensión severa* deben ser tratadas por neuro-, cardio- y renoprotección materna. El tratamiento es también obligatorio para las mujeres con resulta-

CUADRO 50-5 Resultados maternos y perinatales seleccionados en mujeres embarazadas con hipertensión crónica según el control menos estricto frente al control estricto

Resultado	Control menos estricto (n = 493)	Control estricto (n = 488)
Materno		
Abrupción de la placenta	2.2%	2.3%
Hipertensión severa ^a	41%	28%
Preeclampsia	49%	46%
Síndrome HELLP	1.8%	0.4%
Perinatal		
Muertes	28/1 000	23/1 000
<Percentil 10	16%	20%
<Percentil 3	4.7%	5.3%
Problema respiratorio	17%	14%

^a p <0.001, todas las demás comparaciones p >0.05.HELLP (*hemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count*) hemólisis, niveles elevados de enzimas hepáticas, bajo recuento de plaquetas.

Datos de Magee, 2015.

dos adversos anteriores, como los accidentes cerebrovasculares, MIIs y la evidencia de disfunción cardíaca o renal. Con la disfunción del órgano terminal, el tratamiento para un nivel de presión diastólica ≤ 90 mmHg es razonable para mitigar un mayor daño orgánico.

Para la mayoría de las mujeres con hipertensión leve a moderada, el colegio recomienda que se suspenda el tratamiento siempre que la presión sanguínea sistólica sea <160 mmHg y la presión sanguínea diastólica sea <105 mmHg. Algunos encuentran razonable comenzar un tratamiento antihipertensivo en mujeres embarazadas sanas con presiones sistólicas persistentes >150 mmHg o presiones diastólicas de 95 a 100 mmHg o mayores (August, 2015; Informe del Grupo de Trabajo [Working Group Report], 2000). En el Parkland Hospital iniciamos el tratamiento con agentes antihipertensivos para la presión sanguínea de 150/100 mmHg o más. Nuestros regímenes preferidos incluyen la monoterapia con un fármaco bloqueador β como el labetalol o un agente bloqueador de los canales de calcio como el amlodipino. Para las mujeres en la primera mitad del embarazo, la terapia con un diurético tiazídico parece razonable. Esto es especialmente cierto en mujeres negras, en las que existe una alta prevalencia de hipertensión crónica sensible a la sal.

Es controvertido si las mujeres que se presentan cuando el embarazo es inicial y que ya están tomando medicamentos antihipertensivos deben continuar tomándolos (Rezk, 2016). Según el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (2013) y la *Society for Maternal-Fetal Medicine*, (2015), para las mujeres con hipertensión leve a moderada, es razonable descontinuar los medicamentos durante el primer trimestre y reiniciarlos si se aproxima la presión sanguínea al rango severo. Nuestra práctica en el Parkland Hospital es continuar el tratamiento si la mujer ya está tomando medicamentos cuando ella se presenta para recibir atención prenatal. Las excepciones son la interrupción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores.

Algunas mujeres tendrán hipertensión persistentemente preocupante a pesar de la terapia habitual (Samuel, 2011; Sibai, 1990a). En estas mujeres, se presta atención primaria a la probabilidad de hipertensión agravada por el embarazo, con o sin preeclampsia superpuesta. Otras posibilidades incluyen las mediciones de la presión sanguínea inexactas, el tratamiento subóptimo y las sustancias antagonizadoras como la ingestión crónica de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs, *nonsteroidal antiinflammatory drugs*) (Moser, 2006; Sowers, 2005).

■ Hipertensión agravada por el embarazo o preeclampsia superpuesta

Como se discutió, la frecuencia de la preeclampsia superpuesta para las mujeres con hipertensión crónica varía según la población de estudio y la gravedad de la hipertensión (Ankumah, 2014). Es importante destacar que en 40 a 50% de las mujeres con hipertensión crónica, la preeclampsia superpuesta se desarrolla antes de las 37 semanas (Chappell, 2008; Harper, 2016). Esta proporción es aún mayor en las mujeres que requirieron tratamiento de hipertensión durante el embarazo (Morgan, 2016a).

El diagnóstico puede ser difícil de establecer, especialmente en las mujeres con hipertensión que tienen una enfermedad renal subyacente con proteinuria crónica (Cunningham, 1990; Morgan, 2016b). Como se discutió en el capítulo 40 (p. 712), las condiciones que apoyan el diagnóstico de preeclampsia superpuesta incluyen el empeoramiento de la hipertensión, la proteinuria de inicio reciente, los síntomas neurológicos como cefaleas graves y trastornos visuales, el edema generalizado, la oliguria y, ciertamente, las convulsiones o el edema pulmonar. Hacer el diagnóstico basado

en el empeoramiento de la proteinuria en mujeres con proteinuria basal es problemático. La confirmación de las anomalías en las pruebas de laboratorio son el aumento de los niveles de creatinina sérica o de transaminasas hepáticas, la trombocitopenia o cualquiera de las facetas del síndrome HELLP ([*hemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count*] hemólisis, niveles elevados de enzimas hepáticas, bajo recuento de plaquetas). Para las mujeres con hipertensión crónica y preeclampsia superpuesta con características graves, se recomienda el sulfato de magnesio para la neuroprotección materna (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2013). La hipertensión grave se trata como se describe en el capítulo 40 (p. 738).

Algunas mujeres embarazadas con hipertensión crónica tienen empeoramiento de la hipertensión sin otros resultados de preeclampsia superpuesta. Esto se encuentra más comúnmente cerca del final del segundo trimestre. En ausencia de otros criterios de apoyo para la preeclampsia superpuesta, esto probablemente representa el extremo más alto de la curva de presión sanguínea normal que se muestra en la figura 50-1. En tales mujeres, si la preeclampsia se puede excluir con confianza, es razonable comenzar o aumentar la dosis de terapia antihipertensiva.

■ Evaluación fetal

En general, se puede esperar que las mujeres con hipertensión crónica bien controlada que no tienen factores de complicación tengan un buen resultado en el embarazo. Debido a que incluso aquellas con hipertensión leve tienen un mayor riesgo de preeclampsia superpuesta y restricción del crecimiento fetal, muchos recomiendan la evaluación en serie antes del parto del bienestar fetal. Dicho esto, de acuerdo con el *American College of Obstetricians and Gynecologists*, (2013), con la excepción del monitoreo ecográfico del crecimiento fetal, descrito en el capítulo 44 (p. 852), ningún dato concluyente aborda el beneficio o el daño asociado con diversas estrategias de vigilancia antes del parto.

■ Manejo expectante de la preeclampsia de inicio temprano

Dado que muchas mujeres con hipertensión crónica desarrollan preeclampsia superpuesta antes del término, las consideraciones para el manejo de la embarazada pueden ser razonables en algunos casos. En un estudio del Hospital Magee-Women, 41 mujeres cuidadosamente seleccionadas con una edad gestacional media de 31.6 semanas recibieron un tratamiento expectante (Samuel, 2011). A pesar de los criterios liberales para recomendar el parto, 17% desarrolló desprendimiento de placenta o edema pulmonar. El periodo de latencia se extendió una media de 9.7 días. No hubo muertes perinatales, sin embargo, los resultados en cuanto a la salud fueron similares. Estos investigadores recomiendan ensayos aleatorios para estudiar el manejo expectante antes de que esto se convierta en la atención habitual.

■ Parto

Para las mujeres con hipertensión crónica que tienen complicaciones como la restricción del crecimiento fetal o la preeclampsia superpuesta, la decisión de dar a luz se toma por juicio clínico. La ruta del parto está dictada por factores obstétricos. Ciertamente, la mayoría de las mujeres con preeclampsia severa superpuesta realizan el parto mejor incluso cuando el feto es marcadamente prematuro. El aumento del riesgo de desprendimiento de la placenta, hemorragia cerebral e insuficiencia cardíaca periparto se debe a retrasos en el parto (Cunningham, 1986, 2005; Martin, 2005).

Para las mujeres con hipertensión crónica sin preeclampsias, Harper y sus colegas (2016) informaron recientemente sobre el manejo expectante en edades gestacionales posteriores. Llegaron a la conclusión de que el manejo expectante después de las 39 semanas de gestación se asoció con un aumento de la incidencia de preeclampsia grave y que el parto planificado antes de las 37 semanas se asoció con un aumento en las tasas de resultados neonatales adversos.

Para las mujeres con hipertensión crónica de leve a moderada que continúan teniendo un embarazo sin complicaciones, el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (2013) recomienda que el parto no se realice hasta 38^{0/7} semanas. Los resultados del comité de consenso de Spong y asociados (2011) recomiendan considerar el parto en un plazo de 38 a 39 semanas, es decir, ≥ 37 semanas completas. Es preferible un ensayo de inducción del parto, y muchas de estas mujeres responden favorablemente y realizarán el parto por vía vaginal (Alexander, 1999; Atkinson, 1995).

■ Consideraciones intraparto

Para las mujeres con preeclampsia grave, el tratamiento periparto es el mismo que se describe en el capítulo 40 (p. 729). La analgesia epidural para el trabajo de parto y el parto es óptima, con la advertencia de que no se administra para tratar la hipertensión (Lucas, 2001). Dicho esto, las mujeres con preeclampsia severa superpuesta son más sensibles a los efectos hipotensivos agudos de la analgesia epidural (Vricella, 2012). También en este grupo, se inicia la neuroprofilaxis con sulfato de magnesio para la prevención de la eclampsia. La hipertensión grave (presión sanguínea diastólica ≥ 110 mmHg o presión sistólica ≥ 160 mmHg) se trata con hidralazina intravenosa o labetalol. Algunos prefieren tratar a las mujeres cuando la presión diastólica alcanza de 100 a 105 mmHg. Vigil-De Gracia y sus colegas (2006) asignaron al azar a 200 mujeres a la hidralazina o el labetalol por vía intravenosa para disminuir agudamente la presión sanguínea alta severa en el embarazo. Los resultados fueron similares, excepto por una cantidad significativamente mayor de palpitaciones maternas y taquicardia con la hidralazina y de forma significativa más hipotensión neonatal y bradicardia con el labetalol.

■ Cuidado posparto

En la mayoría de los aspectos, la observación posparto, la prevención y el tratamiento de las complicaciones adversas son similares en mujeres con hipertensión crónica grave y en aquellas con preeclampsia-eclampsia grave. Para la hipertensión severa persistente, se considera como una causa el feocromocitoma o la enfermedad de Cushing (Sibai, 2012). Y, en las mujeres con daño crónico del órgano terminal, ciertas complicaciones son más comunes. Estas incluyen el edema cerebral o pulmonar, la insuficiencia cardíaca, la disfunción renal o la hemorragia cerebral, especialmente durante las primeras 48 horas después del parto (Martin, 2005; Sibai, 1990b, 2012). Con frecuencia, éstas están precedidas por elevaciones repentinas, "picos", de la presión sanguínea media y del componente sistólico (Cunningham, 2000, 2005).

Después del parto, a medida que aumenta la resistencia periférica materna, también aumenta la carga de trabajo del ventrículo izquierdo. Esta elevación se ve agravada por cantidades apreciables y patológicas de líquido intersticial que se movilizan para ser excretadas a medida que se resuelve la interrupción endotelial de la preeclampsia. En estas mujeres, la hipertensión súbita, ya sea moderada o grave, puede exacerbar la disfunción diastólica, causar disfunción sistólica y provocar el edema pulmonar (Cunningham, 1986; Gandhi, 2001). El rápido control de la hipertensión, junto con la diuresis provocada por la furosemida, generalmente resuelve rápidamente el edema pulmonar.

El régimen antihipertensivo administrado antes del parto puede reiniciarse en el puerperio. También es posible en muchas mujeres prevenir la hipertensión posparto administrando furosemida intravenosa u oral para aumentar la diuresis posparto normal. En un estudio, 20 mg de furosemida oral administrada diariamente durante 5 días a mujeres posparto con preeclampsia severa ayudaron a controlar la presión sanguínea (Ascarelli, 2005). La determinación del peso diario es útil en este sentido. En promedio, una mujer debe pesar 15 libras menos inmediatamente después del parto. Se puede estimar el exceso de líquido extracelular. Se están realizando otros estudios para determinar aspectos del tratamiento de la presión sanguínea después del parto (Cursino, 2015).

Algunas pruebas confirman que la ingestión crónica de NSAID en el puerperio eleva la presión sanguínea en las mujeres con preeclampsia grave (Vigil-De Gracia, 2017). Esto puede no ser problemático si estos medicamentos se administran sólo según sea necesario (Wasden, 2014).

Las mujeres con hipertensión crónica tienen consideraciones especiales para la elección de los anticonceptivos y la esterilización. Estos se discuten en detalle a lo largo de los capítulos 38 y 39.

■ Pronóstico a largo plazo

En última instancia, las mujeres con hipertensión crónica corren un alto riesgo de complicaciones cardiovasculares de por vida, especialmente cuando están acompañadas de la diabetes, la obesidad y el síndrome metabólico. La evidencia reciente también sugiere que estas mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar cardiomiopatía alejada del embarazo (Behrens, 2016).

REFERENCIAS

- Abalos E, Duley L, Steyn DW, *et al.* Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD002252.
- Ahmad AS, Samuelsen SO. Hypertensive disorders in pregnancy and fetal death at different gestational lengths: a population study of 2 121 371 pregnancies. *BJOG* 2012;119(12):1521.
- Ahmed RJ, Gafni A, Hutton EK, *et al.* The cost implications of less tight versus tight control of hypertension in pregnancy (CHIPS Trial). *Hypertension* 2016;68(4):1049.
- Alexander JM, Bloom SL, McIntire DD, *et al.* Severe preeclampsia and the very low birth weight infant: is induction of labor harmful? *Obstet Gynecol* 1999; 93:485.
- Ambia AM, Morgan JL, Wilson KL, *et al.* Frequency and consequences of ventricular hypertrophy in pregnant women with treated chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:467.e1.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Chronic hypertension in pregnancy and superimposed preeclampsia. In: *Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy*. 2013.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension. In *Clinical Updates in Women's Health Care*. Volume XV, Nro. 1, January 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. *Practice advisory on low-dose aspirin and prevention of preeclampsia: updated recommendations* 2016b. Disponible en: <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Low-Dose-Aspirin-and-Prevention-of-Preeclampsia-Updated-Recommendations>. Consultado en January 5, 2017.
- Ankumah NA, Cantu J, Jauk V, *et al.* Risk of adverse pregnancy outcomes in women with mild chronic hypertension before 20 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 2014 123(5):966.
- Anton L, Olarerin-George AO, Schwartz N, *et al.* miR-210 inhibits trophoblast invasion and is a serum biomarker for preeclampsia. *Am J Pathol* 2013;183(5):1437.
- Ascarelli MH, Johnson V, McCreary H, *et al.* Postpartum preeclampsia management with furosemide: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):29.

- Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, *et al.* Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369(9575):179.
- Atkinson MW, Guinn D, Owen J, *et al.* Does magnesium sulfate affect the length of labor induction in women with pregnancy-associated hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(4):1219.
- August P, Jeyabalan A, Roberts JM: Chronic hypertension and pregnancy. In: Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG, *et al* (eds). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Amsterdam, Academic Press; 2015.
- Bánhid F, Ács N, Puhó EH, *et al.* Chronic hypertension with related drug treatment of pregnant women and congenital abnormalities in their offspring: a population-based study. *Hypertens Res* 2011;34(2):257.
- Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, *et al.* Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(2):134.e1.
- Bateman BT, Huybrechts KF, Fischer MA, *et al.* Chronic hypertension in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:337.e1.
- Behrens I, Basit S, Lykke JA, *et al.* Association between hypertensive disorders of pregnancy and later risk of cardiomyopathy. *JAMA* 2016;315(10):1026.
- Beyer KH: Chlorothiazide. *J Clin Pharmacol* 1982;13:15.
- Bramham K, Hladunewich MA, Jim B, *et al.* Pregnancy and kidney disease. *NephSAP Nephrology Assessment Program* 2016;15(1):1.
- Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 10th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
- Broekhuijsen K, Langeveld J, Van den Berg P, *et al.* Maternal and neonatal outcomes in pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:S344.
- Brown M, McHugh L, Mangos G, *et al.* Automated self-initiated blood pressure or 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy? *BJOG* 2004;111:38.
- Caritis S, Sibai B, Hauth J, *et al.* Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 1998;338(11):701.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: prevalence, treatment, and control of hypertension—United States, 1999-2002 and 2005-2008. *MMWR* 2011;60(4):1.
- Chappell LC, Enye S, Seed P, *et al.* Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension* 2008;51(4):1002.
- Chesley LC. Superimposed preeclampsia or eclampsia. In Chesley LC (ed): *Hypertensive Disorders in Pregnancy*. New York, Appleton-Century-Crofts; 1978.
- Churchill D, Beevers GD, Meher S, *et al.* Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD004451.
- Clark SL, Hankins GD: Preventing maternal death. 10 clinical diamonds. *Obstet Gynecol* 2012;119(2):360.
- ClinicalTrials.gov. Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Project 2016. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02299414>. Consultado en January 5, 2017.
- Conde-Agudelo A, Romero R, Roberts JM. Tests to predict preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG, *et al* (eds). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4th ed. Amsterdam, Academic Press; 2015.
- Costa RA, Hoshida MS, Alves EA, *et al.* Preeclampsia and superimposed preeclampsia: the same disease? The role of angiogenic biomarkers. *Hypertens Pregnancy* 2016;35(2):139.
- Cowley AW Jr: The genetic dissection of essential hypertension. *Nat Rev Genet* 2006;7:829.
- Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, *et al.* Pregnancy-related mortality in the United States, 2006–2010. *Obstet Gynecol* 2015;125(1):5.
- Cruz MO, Gao W, Hibbard JU. Obstetrical and perinatal outcomes among women with gestational hypertension, mild preeclampsia, and mild chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:260.e1.
- Cunningham FG. Severe preeclampsia and eclampsia: systolic hypertension is also important. *Obstet Gynecol* 2005;105:237.
- Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, *et al.* Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:453.
- Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GD, *et al.* Idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events? *Obstet Gynecol* 1986;67:157.
- Cunningham FG, Twickler D. Cerebral edema complicating eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(1):94.
- Cursino T, Katz L, Coutinho I, *et al.* Diuretics vs. placebo for postpartum blood pressure control in preeclampsia (DIUPRE): a randomized clinical trial. *Reprod Health* 2015;12:66.
- Czeizel AE, Bánhid F: Chronic hypertension in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23(2):76.
- Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, *et al.* First trimester maternal serum PIGF, free b-hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta* 2012;33(6):495.
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, *et al.* Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD004659.
- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, *et al.* 2013 AHA/ACC guidelines on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;129(25 Suppl 2):S76.
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, *et al.* Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA* 2017;317:165.
- Gainer J, Alexander J, McIntire D, *et al.* Maternal echocardiogram findings in pregnant patients with chronic hypertension. Presented at the 25th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, Reno 2005 February; 7-12.
- Gandhi SK, Powers JC, Nomeir A, *et al.* The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001;344(1):17.
- Gilbert WM, Young AL, Danielsen B. Pregnancy-outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. *J Reprod Med* 2007;52(11):1046.
- Gonzalez-Gonzalez NL, Ramirez O, Mozas J, *et al.* Factors influencing pregnancy outcomes in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(1):43.
- Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza: Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *BJOG* 1998;105(7):718.
- Harper LM, Biggio JR, Anderson S, *et al.* Gestational age of delivery in pregnancies complicated by chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 2016;127(6):1101.
- Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, *et al.* Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;160(10):695.
- Hibbard JU, Korcarz CE, Nendaz GG, *et al.* The arterial system in pre-eclampsia and chronic hypertension with superimposed pre-eclampsia. *BJOG* 2005;112(7):897.
- Hibbard JU, Shroff SG, Cunningham FG: Cardiovascular alterations in pregnancy and preeclamptic pregnancy. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG, *et al* (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Amsterdam, Academic Press; 2015.
- Hladunewich MA, Schaefer F. Proteinuria in special populations: pregnant women and children. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18(4):267.
- James PA, Oparil S, Carter BL, *et al.* 2014 evidence-based guidelines for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311(5):507.
- Jeyabalan A, Hubel CA, Roberts JM. Metabolic syndrome and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG, *et al* (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4th ed. Amsterdam, Academic Press; 2015.
- Kim MJ, Seo J, Cho KI, *et al.* Echocardiographic assessment of structural and hemodynamic changes in hypertension-related pregnancy. *J Cardiovasc Ultrasound* 2016a;24:28.
- Kim SA, Park JB: OS 23–03 Midtrimester risk prediction of superimposed pre-eclampsia in pregnant women with chronic hypertension. *J Hypertens* 2016b;34 Suppl 1:e241.
- Kotchen TA: Hypertensive vascular disease: In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al* (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York, McGraw-Hill Education; 2015.
- Kuper SG, Tita AT, Youngstrom ML, *et al.* Baseline renal function tests and adverse outcomes in pregnant patients with chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 2016;128:93.
- Leon MG, Moussa HN, Longo M, *et al.* Rate of gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes in patients with chronic hypertension. *Am J Perinatol* 2016;33(8):745.
- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, *et al.* Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;337(2):69.
- Lindheimer MD, Taylor RN, Roberts JM *et al.* Introduction, history, controversies, and definitions. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG, *et al* (eds). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4th ed. Amsterdam, Academic Press; 2015.
- Lucas MJ, Sharma SK, McIntire DD, *et al.* A randomized trial of labor analgesia in women with pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(4):970.

- Magee LA, Von Dadelszen P, Rey E, *et al.* Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372(5):407.
- Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, *et al.* Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):246.
- Meads CA, Cnossen JS, Meher S, *et al.* Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2008;12(6):1.
- Mol BW, Roberts CT, Thangaratnam S, *et al.* Pre-eclampsia. *Lancet* 2016;387(10022):999.
- Moodley J. Maternal deaths due to hypertensive disorders in pregnancy: Saving Mothers report 2002–2004. *Cardiovasc J Afr* 2007;18:358.
- Moore GS, Allshouse AA, Post AL, *et al.* Early initiation of low-dose aspirin for reduction in preeclampsia risk in high-risk women: a secondary analysis of the MFMU high-risk aspirin study. *J Perinatol* 2015;35(5):328.
- Morgan JL, Nelson DB, Roberts SW, *et al.* Blood pressure profiles across pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Perinatol* 2016a;33(12):1128.
- Morgan JL, Nelson DB, Roberts SW, *et al.* The association of baseline proteinuria and adverse pregnancy outcomes in pregnant women with treated chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 2016b;128:270.
- Moser M, Setaro JF. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006;355:385.
- Moussa HN, Leon MG, Marti A, *et al.* Pregnancy outcomes in women with preeclampsia superimposed on chronic hypertension with and without severe features. *Am J Perinatol* 2017;34(4):403.
- Nilsen RM, Vollset SE, Rasmussen SA, *et al.* Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a population-based registry study. *Am J Epidemiol* 2008;167(7):867.
- Odiro I, Zilberman D, Apuzzo J, *et al.* Utility of posterior and septal wall thickness in predicting adverse pregnancy outcomes in patients with chronic hypertension. Abstract núm. 624. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:S265.
- Orbach H, Matok I, Gorodischer R, *et al.* Hypertension and antihypertensive drugs in pregnancy and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(4):301.e1.
- Physicians' Desk Reference*. 70th ed. Chestertown, PDR Network; 2016.
- Podymow T, August P. Antihypertensive drugs in pregnancy. *Semin Nephrol* 2011;31(1):70.
- Poon LC, Wright D, Rolnik DL, *et al.* Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *Am J Obstet Gynecol* August 4, 2017 [Epub ahead of print].
- Rezk M, Eliakwa H, Gamal A, Emara M. Maternal and fetal morbidity following discontinuation of antihypertensive drugs in mild to moderate chronic hypertension: a 4-year observational study. *Pregnancy Hypertens* 2016;6:291.
- Rosner JY, Gutierrez M, Dziadosz M, *et al.* Prehypertension in early pregnancy: what is the significance? *Am J Perinatol* 2017;34(2):117.
- Samuel A, Lin C, Parviainen K, *et al.* Expectant management of preeclampsia superimposed on chronic hypertension. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(7):907.
- Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(6):470.
- Sibai BM, Anderson GD. Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in first trimester. *Obstet Gynecol* 1986;67(4):517.
- Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG. Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150(7):831.
- Sibai BM, Koch MA, Freire S, *et al.* Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension: are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(3):268.e1.
- Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, *et al.* A comparison of no medication versus methyl dopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990a;162(4):960.
- Sibai BM, Villar MA, Mabie BC. Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990b;162(3):777.
- Society for Maternal-Fetal Medicine. SMFM statement: benefit of antihypertensive therapy for mild-to-moderate chronic hypertension during pregnancy remains uncertain. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(1):3.
- Sowers JR, White WB, Pitt B, *et al.* The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165(2):161.
- Spaan JJ, Sep SJ, van Balen VL, *et al.* Metabolic syndrome as a risk factor for hypertension after preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2012;120(2 Pt 1):311.
- Spinnato JA 2nd, Freire S, Pinto ESilva JL, *et al.* Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110(6):1311.
- Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, *et al.* Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 2011;118(2 Pt 1):323.
- SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, *et al.* A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373(22):2103.
- Staessen JA, Den Hond E, Celis H, *et al.* Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(8):955.
- Staff CA, Sibai BM, Cunningham FG. Prevention of preeclampsia and eclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG, *et al.* (eds). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4th ed. Amsterdam, Academic Press; 2015.
- Su CY, Lin HC, Cheng HC, *et al.* Pregnancy outcomes of anti-hypertensives for women with chronic hypertension: a population-based study. *PLoS One* 2013;8(2):e53844.
- Tihtonen K, Kööbi T, Huhtala H, *et al.* Hemodynamic adaptation during pregnancy in chronic hypertension. *Hypertens Pregnancy* 2007;26(3):315.
- Umans JG, Abalos E, Cunningham FG. Antihypertensive treatment. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG, *et al.* (eds). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4th ed. Amsterdam, Academic Press; 2015.
- Van Gelder MM, Van Bennekom CM, Louik C, *et al.* Maternal hypertensive disorders, antihypertensive medication use, and the risk of birth defects: a case control-study. *BJOG* 2015;122(7):1002.
- Vigil-De Gracia P, Lasso M, Montufar-Rueda C. Perinatal outcome in women with severe chronic hypertension during the second half of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85(2):139.
- Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E, *et al.* Severe hypertension in pregnancy: hydralazine or labetalol a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128(1–2):157.
- Vigil-De Gracia P, Solis V, Ortega N. Ibuprofen versus acetaminophen as a post-partum analgesic for women with severe pre-eclampsia: randomized clinical study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(11):1279.
- Vricella LK, Louis JM, Mercer BM, *et al.* Epidural-associated hypotension is more common among severely preeclamptic patients in labor. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(4):335.e1.
- Ward K, Taylor RN. Genetic factors in the etiology of preeclampsia/eclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG, *et al.* (eds). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4th ed. Amsterdam, Academic Press; 2015.
- Wasden SW, Ragsdale ES, Chasen ST, *et al.* Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:259.
- Webster LM, Myers JE, Nelson-Piercy C, *et al.* Labetalol versus nifedipine as antihypertensive treatment for chronic hypertension in pregnancy: a randomized controlled trial. *Hypertension* 2017;70:915.
- Weissman-Brenner A, Schoen R, Divon MY. Aortic dissection in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:1110.
- Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy: Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1.
- Yanit KE, Snowden JM, Cheng YW, *et al.* The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes on pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(4):333.e1.
- Zetterström K, Lindeberg SN, Haglund B, *et al.* Chronic hypertension as a risk factor for offspring to be born small for gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(9):1046.

CAPÍTULO 51

Trastornos pulmonares

ASMA	988
BRONQUITIS AGUDA	991
NEUMONÍA	992
TUBERCULOSIS	995
SARCOIDOSIS	997
FIBROSIS QUÍSTICA	997
ENVENENAMIENTO CON MONÓXIDO DE CARBONO	999

Un pulmón parcialmente destruido o fuera de servicio puede ser suficiente para la respiración de una persona normal, pero no puede responder a las demandas adicionales del embarazo, en especial durante los últimos meses, cuando el útero agrandado restringe la movilidad del diafragma.

—J. Whitridge Williams (1903)

Como se ha manifestado antes, a lo largo de mucho tiempo se ha observado que las mujeres con un embarazo avanzado toleran mal la enfermedad pulmonar. Sin embargo, los trastornos pulmonares se encuentran con frecuencia durante el embarazo. El asma crónica o una exacerbación aguda es el más común y afecta hasta 8% de las mujeres embarazadas. Además, el asma, junto con la neumonía adquirida en la comunidad, representó casi 10% de las hospitalizaciones no obstétricas antes del parto en un plan de atención administrada (Gazmararian, 2002). La neumonía también es una complicación frecuente después del parto que requiere reingreso (Belfort, 2010). Estos y otros trastornos pulmonares se superponen a varios cambios importantes de la fisiología ventilatoria inducidos por el embarazo. Por ejemplo, las mujeres embarazadas, en particular aquellas que se encuentran en el último trimestre, son susceptibles a las complicaciones de la neumonitis aguda grave,

como lo demuestra el número desproporcionado de muertes maternas durante las pandemias de influenza.

Los cambios importantes, y a veces marcados, en el sistema respiratorio, inducidos por el embarazo, se revisan en el capítulo 4 (p. 64), y los valores de las pruebas asociadas se pueden encontrar en el Apéndice (p. 1260). Los volúmenes y las capacidades pulmonares que se miden de manera directa para evaluar la fisiopatología pulmonar pueden estar significativamente alterados. A su vez, éstos cambian las concentraciones de gas y los valores ácido-base en la sangre. Wise y colaboradores (2006) resumieron algunas de las alteraciones fisiológicas inducidas por el embarazo:

1. La *capacidad vital* y la *capacidad inspiratoria* aumentan en aproximadamente 20% al final del embarazo.
2. El *volumen de reserva espiratoria* disminuye de 1 300 mL a alrededor de 1 100 mL.
3. El *volumen corriente* aumenta cerca de 40% como resultado de la estimulación respiratoria por la progesterona.
4. La *ventilación minuto* aumenta entre 30 y 40% debido al aumento del volumen corriente. Como resultado, la PO_2 arterial aumenta de 100 a 105 mmHg.
5. Las crecientes demandas metabólicas causan un aumento de 30% en la *producción de dióxido de carbono* (CO_2). Pero, debido a su capacidad de difusión e hiperventilación incrementada de forma concomitante, la P_{CO_2} arterial disminuye de 40 a 32 mmHg.
6. El *volumen residual* disminuye aproximadamente 20% de 1 500 mL a alrededor de 1 200 mL.
7. La *compliance de la pared torácica* se reduce en un tercio por la expansión del útero y el aumento de la presión intraabdominal. Esto causa una disminución de 10 a 25% en la *capacidad residual funcional*, la suma de la reserva espiratoria y los volúmenes residuales.

En un estudio de cohorte longitudinal, Grindheim y sus colegas (2012) también demostraron que la capacidad vital forzada y el flujo espiratorio máximo aumentaron progresivamente durante el embarazo después de las 14 a 16 semanas de gestación. El resultado final de estos cambios inducidos por el embarazo es un aumento sustancial de la ventilación debido a una respiración más profunda, pero no más frecuente. Se cree que dichos cambios se estimulan por el consumo de oxígeno basal, a medida que aumen-

ta de forma gradual de 20 a 40 mL/min en la segunda mitad del embarazo.

ASMA

La enfermedad reactiva de las vías respiratorias se observa con frecuencia en mujeres jóvenes y, por tanto, a menudo complica el embarazo. La prevalencia del asma creció de manera constante en muchos países a partir de mediados de la década de 1970, pero puede haberse estancado en Estados Unidos con una prevalencia en adultos de cerca de 10% (Barnes, 2015; Centers for Disease Control and Prevention, 2010c, 2013). La prevalencia estimada de asma durante el embarazo oscila entre 4 y 8%, y esto parece estar aumentando (Kelly, 2015; Racusin, 2013). Por último, se acumulan las evidencias de que las exposiciones ambientales fetales y neonatales pueden contribuir al origen o la mitigación del asma (Grant, 2016; Litonjua, 2016; Spiegel, 2016).

Fisiopatología

El asma es un síndrome inflamatorio crónico de la vía aérea con un componente hereditario importante. El aumento de la capacidad de respuesta de la vía aérea y la inflamación subaguda persistente se asocian con los genes de polimorfismo en los cromosomas 5q, que incluyen grupos de genes de citocinas, genes de receptores β-adrenérgicos y glucocorticoides y el gen del receptor de antígeno de células T (Barnes, 2015). El asma es, desde el punto de vista etiológico y clínico, heterogéneo, y un *estimulante alérgico ambiental* que, al igual que la influenza o el humo del cigarrillo, sirve como promotor para las personas susceptibles (Bel, 2013).

Las características del asma son obstrucción reversible de la vía aérea debida a la contracción del músculo liso bronquial, congestión vascular, mucosidad tenaz y edema de la mucosa. La inflamación de la mucosa se caracteriza por la infiltración con eosinófilos, mastocitos y linfocitos T. Esto causa inflamación de la vía aérea y una mayor capacidad de respuesta a numerosos estímulos, entre los que se encuentran irritantes, infecciones virales, ácido acetilsalicílico, aire frío y ejercicio. Varios mediadores inflamatorios producidos por estas y otras células incluyen histamina, leucotrienos, prostaglandinas, citocinas, IgE y muchos otros. Es importante destacar que, debido a que las prostaglandinas de la serie F y la ergonovina exacerban el asma, estos medicamentos obstétricos de uso común deben evitarse, si es posible.

Curso clínico

Los cambios en la función pulmonar son más pronunciados en las mujeres asmáticas, en comparación con las sanas (Zairina, 2015). Las manifestaciones de asma varían desde sibilancias leves hasta broncoconstricción grave, que obstruye la vía aérea y disminuye el flujo de aire. Esto reduce la relación volumen espiratorio forzado en 1 segundo/capacidad vital forzada (FEV₁/FVC, *forced expiratory volumen in 1 second/forced vital capacity*) y el flujo espiratorio máximo (PEF, *peak expiratory flow*). El trabajo respiratorio aumenta de manera progresiva, y los pacientes notan opresión en el pecho, sibilancias o disnea. Las alteraciones posteriores en la oxigenación reflejan principalmente una alteración entre la ventilación y la perfusión, ya que la distribución en las vías respiratorias estrechas es desigual.

Las manifestaciones variadas de asma han conducido a una clasificación simple que considera la gravedad, el inicio y la duración de los síntomas (cuadro 51-1). Con la persistencia o el empeoramiento de la obstrucción bronquial, las etapas clínicas avanzan como se muestra en la figura 51-1. En un inicio, la hipoxia se mitiga con la hiperventilación, que mantiene la Po₂ arterial dentro de un rango normal, pero disminuye la Pco₂, creando alcalosis respiratoria. A medida que el estrechamiento de las vías respiratorias empeora, aumentan los defectos de ventilación y perfusión, y se produce una hipoxemia arterial. Con una obstrucción grave, la ventilación se deteriora, mientras que la fatiga provoca una retención temprana de CO₂. Debido a la hiperventilación, esto sólo se puede observar en un principio como una Pco₂ arterial que regresa al rango normal. Con la obstrucción continua, la insuficiencia respiratoria le sigue a la fatiga.

Aunque estos cambios generalmente son reversibles y bien tolerados por las personas sanas no embarazadas, incluso las etapas tempranas del asma pueden ser peligrosas para la mujer embarazada y su feto. Esto se debe a que la menor capacidad residual funcional y el aumento de la derivación pulmonar hacen que la mujer sea más susceptible a la hipoxia y la hipoxemia.

Efectos del embarazo en el asma

El embarazo tiene un efecto impredecible en el asma subyacente. Gluck y Gluck (2006), en su revisión de seis estudios prospectivos de más de 2 000 grávidas, informaron que alrededor de un tercio mejoró, se mantuvo sin cambios o empeoró obviamente. Las exacerbaciones son más comunes con la enfermedad grave (Ali,

CUADRO 51-1 Clasificación de la gravedad del asma

Componente	Gravedad			
	Intermitente	Persistente		
		Leve	Moderada	Grave
Síntomas	≤2 días/semana	>2 días/semana, no diaria	Diario	A lo largo del día
Despertares nocturnos	≤2x/mes	3-4x/mes	>1x/semana, no todas las noches	A menudo 7x/semana
Agonista β de acción corta para los síntomas	≤2 días/semana	≥2 días/semana, pero no >1x/día	Diaria	Varias veces al día
Interferencia con la actividad normal	Ninguna	Limitación menor	Alguna limitación	Limitación extrema
Función pulmonar	Normal entre las exacerbaciones			
• FEV ₁	>80% previsto	≥80% previsto	60-80% previsto	<60% previsto
• FEV ₁ /FVC	Normal	Normal	Reducida 5%	Reducida >5%

Tomado del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre, 2007.

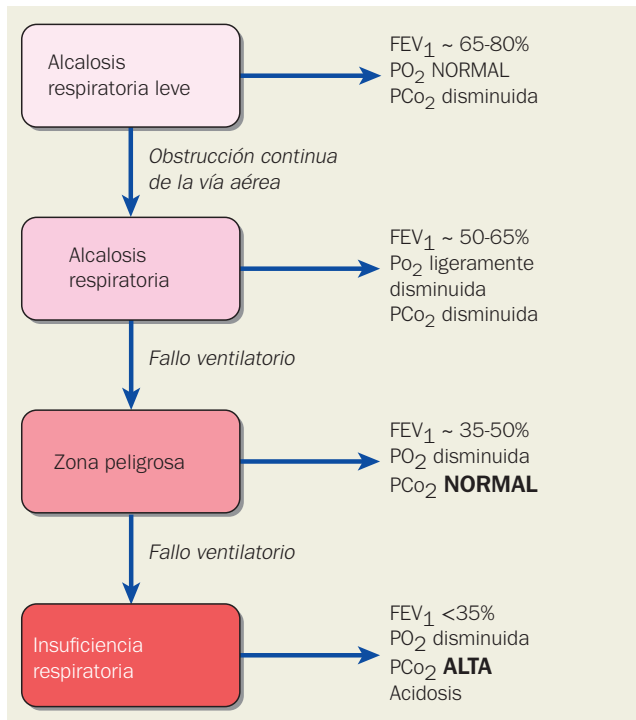


FIGURA 51-1 Etapas clínicas del asma. FEV₁ = volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

2013). En un estudio de Schatz y colaboradores (2003), la gravedad inicial se correlacionó con la morbilidad del asma durante el embarazo. Con enfermedad leve, 13% de las mujeres tenía una exacerbación y 2.3% requirió ingreso; con enfermedad moderada, estas cifras fueron 26 y 7%; y para el asma grave, 52 y 27%. Otros han reportado observaciones similares (Charlton, 2013; Hendler, 2006). Por último, las tasas de morbilidad aumentan de manera desproporcionada en las mujeres negras, en comparación con las blancas.

Se ha informado que hasta 20% de las mujeres con asma leve o moderada tiene una exacerbación intraparto (Schatz, 2003). Por el contrario, Wendel y colaboradores (1996) reportaron exacerbaciones en el momento del parto en sólo 1% de las mujeres. Mabie

y sus colegas (1992) informaron un riesgo de exacerbación 18 veces mayor después del parto por cesárea *versus* parto vaginal.

Resultado del embarazo

Las mujeres con asma han mejorado los resultados del embarazo durante los últimos 20 años. La incidencia del aborto espontáneo en mujeres con asma puede aumentar ligeramente (Blais, 2013). Los resultados maternos y perinatales para casi 30 000 embarazos en mujeres asmáticas se muestran en el **cuadro 51-2**. Los hallazgos no son consistentes entre estos estudios. Por ejemplo, en algunos, aunque no en todos, las incidencias de preeclampsia, trabajo de parto pretérmino, bebés con crecimiento retardado y mortalidad perinatal aumentan de manera sutil (Murphy, 2011). Otros informes mencionaron un pequeño crecimiento en la incidencia de desprendimiento de placenta y placenta previa, ruptura prematura de membranas y diabetes gestacional (Getahun, 2006; Wang, 2014). Pero, en un informe europeo de 37 585 embarazos de mujeres con asma, los riesgos para la mayoría de las complicaciones obstétricas no aumentaron (Tata, 2007). En último lugar, Cossette y colaboradores (2013) reportaron una tendencia no significativa entre las complicaciones perinatales y el incremento de la dosis de corticosteroides inhalados.

El aumento de la morbilidad parece estar relacionado de manera sustancial con la enfermedad grave, el control deficiente o ambos. En el estudio de la Red de Unidades de Medicina Materno-Fetal (MFMU, *Maternal-Fetal Medicine Units*), el parto antes de las 37 semanas de gestación no fue mayor entre los 1 687 embarazos de mujeres asmáticas, en comparación con los de 881 del grupo de control (Dombrowski, 2004a). Sin embargo, para las mujeres con asma grave, la tasa se incrementó cerca del doble. En una evaluación prospectiva de 656 mujeres embarazadas asmáticas y 1 052 embarazadas del grupo de control, Triche y sus colaboradores (2004) encontraron que las mujeres con asma de moderada a grave, independientemente del tratamiento, tienen un mayor riesgo de preeclampsia. Por último, el estudio de la Red MFMU sugiere una relación directa entre el FEV₁ basal del embarazo con el peso al nacer, y una relación inversa con las tasas de hipertensión gestacional y parto prematuro (Schatz, 2006).

La morbilidad materna incluye complicaciones potencialmente mortales del estado asmático. Esto causa fatiga muscular con paro respiratorio, neumotórax, neumomediastino, *cor pulmonale* agudo y arritmias cardíacas. No es sorprendente que las tasas de mortalidad materna y perinatal aumenten en esencia cuando se requiere ventilación mecánica.

CUADRO 51-2 Resultados maternos y perinatales en embarazos complicados por asma

Estudio	Núm.	Resultados perinatales (%)		
		Hipertensión gestacional ^a	Crecimiento retardado	Parto pretérmino
Liu (2001)	2 193	13	12	10
Dombrowski (2004a)	1 739	12.2 ^b	7.1 ^b	16 ^b
Mendola (2013)	17 044	10.2 ^c	NS	14.8 ^c
Cossette (2013)	7 376	NS	13.5 ^c	9.5 ^c
Promedio aproximado	28 352	~11	~11	~13

^a Incluye síndromes de preeclampsia.

^b La incidencia no es sustancialmente diferente en comparación con el grupo de control o la población obstétrica general.

^c Incidencia significativamente mayor que el grupo control o la población obstétrica general.

NS (*not stated*) = no declarado.

Efectos fetales

Como se discutió, con un control razonable del asma, los resultados perinatales son, en general, buenos. En el estudio de la Red mencionado con anterioridad, las tasas de secuelas neonatales adversas causadas por el asma no aumentaron de modo notable (Dombrowski, 2004a). La advertencia es que el asma grave fue poco frecuente en este grupo estrechamente monitoreado. Cuando se desarrolla alcalosis respiratoria, estudios precedentes en animales y humanos sugieren que la hipoxemia fetal se desarrolla mucho antes de que la alcalosis comprometa la oxigenación materna (Rolston, 1974). Se plantea la hipótesis de que el feto está amenazado por la disminución del flujo sanguíneo uterino, la reducción del retorno venoso materno y el desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina inducido por alcalinos (capítulo 47, p. 920).

La respuesta fetal a la hipoxemia materna es la disminución del flujo sanguíneo umbilical, el aumento de la resistencia vascular sistémica y pulmonar y la disminución del gasto cardíaco. Las observaciones de Bracken y colegas (2003) confirman que la incidencia del crecimiento fetal retardado aumenta con la gravedad del asma. Debido a que el feto puede estar seriamente comprometido a medida que aumenta la gravedad del asma, se subraya la necesidad de un manejo agresivo. El seguimiento de la respuesta fetal es, en efecto, un indicador del estado materno.

Los posibles efectos teratogénicos o fetales adversos de los medicamentos administrados para controlar el asma han sido una preocupación. Varios informes muestran un riesgo ligeramente mayor de varias anomalías, como labio leporino, paladar hendido y trastornos del espectro del autismo. Sin embargo, no todos los estudios lo han verificado (Eltonsy, 2016; Gidaya, 2016; Murphy, 2013b; Wang, 2014). Es preocupante que hasta la mitad de estas mujeres interrumpen el tratamiento esencial entre las 5 y 13 semanas de gestación (Enriquez, 2006).

Evaluación clínica

La gravedad subjetiva del asma con frecuencia no se correlaciona con medidas objetivas de la función de la vía aérea o la ventilación. Aunque el examen clínico también puede ser un predictor inexacto, los signos útiles incluyen respiración dificultosa, taquicardia, pulso paradójico, espiración prolongada y uso de músculos accesorios. Entre los signos de un ataque en potencia fatal se encuentran la cianosis central y la conciencia alterada.

El análisis de gases en sangre arterial proporciona una evaluación objetiva de la oxigenación materna, la ventilación y el estado ácido-base. Con esta información, se puede evaluar la gravedad de un ataque agudo (véase figura 51-1). Dicho esto, en una evaluación prospectiva, Wendel y colaboradores (1996) hallaron que el análisis de rutina de los gases en sangre arterial no ayudó a controlar a la mayoría de las mujeres embarazadas que requirieron ingreso para el control del asma. En caso de que se utilicen, los resultados deben interpretarse en relación con los valores normales para el embarazo. Por ejemplo, una P_{CO_2} >35mmHg con un pH <7.35 es compatible con la hiperventilación y la retención de CO_2 en una mujer embarazada.

Las pruebas de función pulmonar deben ser rutinarias en el manejo del asma crónica y aguda. La medición secuencial de FEV₁ o de la tasa de flujo espiratorio máximo (PEFR, *peak expiratory flow rate*) es la mejor medida de la gravedad. Un FEV₁ menor de 1 L, o menor de 20% del valor predicho, se correlaciona con una enfermedad grave definida por hipoxia, una respuesta deficiente al tratamiento y una tasa alta de recaídas. La PEFR se correlaciona bien con el FEV₁, y se puede medir de manera confiable con medidores portátiles de bajo costo. Es ventajoso para cada mujer determinar

su propio valor inicial cuando está asintomática, para compararlo con los valores cuando está sintomática.

Manejo del asma crónica

El manejo del asma por un equipo experimentado produce los resultados más saludables (Bonham, 2017; Lim, 2014; Wendel, 1996). Las pautas de manejo incluyen:

- 1. Educación del paciente: manejo general del asma y su efecto en el embarazo.
- 2. Factores precipitantes ambientales: evitación o control. Las infecciones virales que comprenden el resfriado común son eventos desencadenantes frecuentes (Ali, 2013; Murphy, 2013a).
- 3. Evaluación objetiva de la función pulmonar y el estado fetal: monitorizar con PEFR o FEV₁.
- 4. Tratamiento farmacológico: en combinaciones y dosis adecuadas para proporcionar un control basal y tratar las exacerbaciones. La compliancia puede ser un problema, y las revisiones periódicas de medicamentos son útiles (Sawicki, 2012).

En general, lo correcto sería que las mujeres con asma moderada a grave midieran y registraran su FEV₁ o PEFR dos veces al día. El FEV₁ ideal es >80% de lo previsto. Para PEFR, los valores pronosticados varían desde 380 hasta 550 L/min. Cada mujer tiene su propio valor de inicio, y se pueden realizar ajustes terapéuticos utilizando esto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016a; Rey, 2007).

El tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad. Ningún régimen terapéutico para el manejo de las asmáticas embarazadas se acepta universalmente (Bain, 2014). Los agonistas β ayudan a disminuir el broncoespasmo y los corticosteroides tratan la inflamación. Los regímenes recomendados para el manejo ambulatorio se enumeran en la figura 51-2. Para el asma leve, los agonistas β inhalados, según sea necesario, suelen ser suficientes. Para el asma persistente, los corticosteroides inhalados se administran cada 3 a 4 horas. El objetivo es reducir el uso de agonistas β para el alivio sintomático. Un estudio de control de casos de Canadá con una cohorte de más de 15 600 mujeres no embarazadas con asma mostró que los corticosteroides inhalados reducían las hospitalizaciones en alrededor de 80% (Blais, 1998). En el Hospital

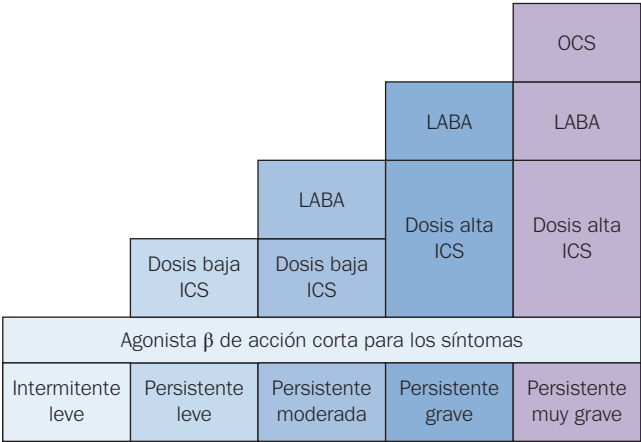


FIGURA 51-2 Enfoque gradual para el tratamiento del asma. ICS (*inhaled corticosteroids*) = corticosteroides inhalados; LABA (*long-acting β-agonists*) = agonistas β de acción prolongada; OCS (*oral corticosteroids*) = corticosteroides orales. (Modificado de Barnes PJ. Asthma. In: Kasper D, Fauci A, Hauser SL, et al. (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a. ed. Nueva York, McGraw-Hill Education; 2015, p. 1669.)

Parkland, Wendel y sus colegas (1996) lograron una reducción de 55% en reingresos por exacerbaciones graves con esteroides inhalados.

La teofilina se ha usado con menos frecuencia desde que se dispone de corticosteroides inhalados. Se obtiene un beneficio mínimo con el uso de estos compuestos y tienen una alta tasa de efectos secundarios. Sin embargo, algunos derivados de la teofilina se consideran útiles para la terapia de mantenimiento oral, si la respuesta inicial a los corticosteroides inhalados y a los agonistas β no es óptima (Dombrowski, 2004b).

Los *antileucotrienos* inhiben la síntesis de leucotrienos e incluyen *zileutón*, *zafirlukast* y *montelukast*. Estos medicamentos se administran por vía oral o por inhalación para la prevención, pero no son eficaces para la enfermedad aguda (Barnes, 2015). Para el mantenimiento se utilizan junto con los corticosteroides inhalados, con el objetivo de permitir una dosificación mínima. Aproximadamente la mitad de los asmáticos mejorarán con estos medicamentos. Estos agentes no son tan efectivos como los corticosteroides inhalados, y hay poca experiencia con su uso en el embarazo (Fanta, 2009).

Las *cromonas* incluyen *cromolina* y *nedocromilo*, que inhiben la degranulación de los mastocitos. No son efectivas para el asma aguda y se usan sobre todo para tratar el asma infantil.

■ Manejo del asma aguda

El tratamiento del asma aguda durante el embarazo es similar al de la asmática no embarazada. Es importante destacar que el umbral para la hospitalización es significativamente menor. La hidratación intravenosa (IV, *intravenous*) puede ayudar a eliminar las secreciones pulmonares, y se administra oxígeno suplementario por la mascarilla. El objetivo terapéutico es mantener $\text{Po}_2 > 60$ mmHg y preferiblemente normal, junto con 90 a 95% de saturación de oxígeno. La prueba basal de la función pulmonar incluye FEV₁ o PEF_R. La oximetría de pulso continua y el monitoreo fetal electrónico, según la edad gestacional, pueden proporcionar información útil. Los antibióticos no se administran, a menos que haya una neumonitis concomitante, que es causada por los mismos organismos que se analizan en la página 992 (Terraneo, 2014).

La terapia de primera línea para el asma aguda incluye un agonista β -adrenérgico de acción corta, como terbutalina, albuterol, isoetarina, epinefrina, isoproterenol o metaproterenol, que se administra por vía subcutánea, ingerida oralmente o inhalada. En mujeres enfermas de gravedad, estos fármacos pueden administrarse por vía intravenosa (Barnes, 2015). Se unen a receptores específicos de la superficie celular y activan la adenilil ciclasa para aumentar AMP cíclico intracelular y modular la relajación del músculo liso bronquial. Las preparaciones de acción prolongada se utilizan para la terapia ambulatoria.

Se inicia con corticosteroides inhalados, si no se administraron previamente para el mantenimiento. Se puede agregar un fármaco anticolinérgico nebulizado, si la respuesta en este punto no es satisfactoria (Barnes, 2015). Además, para las exacerbaciones graves, el sulfato de magnesio IV o la teofilina pueden resultar eficaces. Los corticosteroides se administran temprano a todos los pacientes con asma aguda grave. Se suministran corticosteroides orales o parenterales, a menos que la respuesta al broncodilatador y a la terapia con corticosteroides inhalados sea rápida (Lazarus, 2010). Un régimen es la prednisona oral o prednisolona o metilprednisolona IV en una dosis de 30 a 45 mg al día durante 5 a 10 días sin reducir (Barnes, 2015). Debido a que su inicio de acción es de varias horas, los corticosteroides se administran, en un inicio, junto con los agonistas β , para el asma aguda grave.

En esta coyuntura, el manejo adicional depende de la gravedad y la respuesta al tratamiento. Si la terapia inicial con agonistas

β se asocia con una mejoría del FEV₁ o la PEF_R por encima de 70% del valor inicial, se puede considerar el alta. Algunas mujeres pueden beneficiarse de una observación más larga. Una alternativa suele ser recomendar el ingreso en el caso de la mujer con dificultad respiratoria obvia, o si el FEV₁ o la PEF_R es <70% de lo previsto, después de tres dosis de agonista β (Lazarus, 2010). La terapia intensiva se continúa con agonistas β inhalados, corticosteroides por vía intravenosa y observación estrecha para la dificultad respiratoria que empeora o la fatiga respiratoria (Racusin, 2013). La mujer es atendida en la unidad de parto o en una unidad de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*) o intermedios (Dombrowski, 2006; Zeeman, 2003).

Estado asmático e insuficiencia respiratoria

El asma grave de cualquier tipo, que no responde después de 30 a 60 minutos de terapia intensiva, se nombra estado asmático. Algunos lo han denominado síntomas críticos de asma (Kenyon, 2015). En general, el manejo de las pacientes no embarazadas con estado asmático en un entorno de cuidados intensivos da buen resultado. Se debe considerar la intubación temprana, cuando el estado respiratorio materno empeora, a pesar del tratamiento agresivo (véase figura 51-1). La fatiga, la retención de CO₂ y la hipoxemia son indicaciones de ventilación mecánica (Chan, 2015). Aunque Lo y sus colegas (2013) describieron a una mujer con estado asmático en la que fue necesaria la cesárea para efectuar la ventilación, Andrews (2013) advirtió que tales situaciones clínicas son poco frecuentes.

■ Trabajo de parto y parto

Para las asmáticas que están en trabajo de parto, los medicamentos de mantenimiento se continúan durante el parto. Los corticosteroides en dosis de estrés se administran a cualquier mujer que haya recibido terapia sistémica con corticosteroides en las 4 semanas anteriores. La dosis habitual es de 100 mg de hidrocortisona administrada por vía intravenosa cada 8 horas durante el trabajo de parto y en las 24 horas posteriores a este. La PEF_R o el FEV₁ se determinan en el momento del ingreso, y se toman mediciones en serie, si se presentan síntomas.

La oxitocina o las prostaglandinas E₁ o E₂ se utilizan para la maduración e inducción cervical. Un narcótico no liberador de histamina como el fentanilo puede ser preferible a la meperidina para el parto, y la analgesia epidural es ideal. En el caso del parto quirúrgico, se prefiere la analgesia de conducción, porque la intubación traqueal puede desencadenar un broncoespasmo grave. La hemorragia posparto se trata con oxitocina o prostaglandina E₁ o E₂. La prostaglandina F_{2 α} o los derivados de ergotamina están contraindicados, porque pueden causar un broncoespasmo significativo.

BRONQUITIS AGUDA

La infección de las vías aéreas grandes se manifiesta por tos sin neumonitis. Es común en adultos, en particular en los meses de invierno. Las infecciones suelen ser causadas por virus y, entre ellos, la influenza A y B, la parainfluenza, el sincitial respiratorio, el coronavirus, el adenovirus y el rinovirus son aislados frecuentes (Wenzel, 2006). Los agentes bacterianos que causan la neumonía adquirida en la comunidad rara vez están implicados. La tos de la bronquitis aguda persiste entre 10 y 20 días (media 18 días) y en ocasiones dura un mes o más. De acuerdo con las pautas de 2006 del Colegio Americano de Médicos del Tórax, el tratamiento de rutina con antibiótico no está indicado (Smith, 2014).

NEUMONÍA

Esta es una de las principales causas de muerte en Estados Unidos (Heron, 2016). La clasificación actual incluye *neumonía adquirida en la comunidad* (CAP, *community-acquired pneumonia*), que, por lo demás, es usual que se encuentre en mujeres jóvenes sanas, incluso durante el embarazo. La *neumonía asociada a la atención de la salud* (HCAP, *health-care-associated pneumonia*) se desarrolla en pacientes con facilidades de cuidados ambulatorios y se asemeja más a la *neumonía adquirida en el hospital* (HAP, *hospital-acquired pneumonia*).

En la mayoría de los casos de neumonía adquirida en la comunidad, el patógeno causante no se identifica. En un estudio reciente de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*), se identificaron patógenos en sólo 38% de casi 2 500 adultos con neumonía (Jain, 2015). Éstos incluyeron virus en 23%, bacterias en 11%, ambos en 3%, y hongos o protozoos en 1%. La mitad de los aislamientos bacterianos fueron *Streptococcus pneumoniae*.

La neumonía en mujeres embarazadas es relativamente común (Brito, 2011; Sheffield, 2009). Gazmararian y colaboradores (2002) informaron que la neumonía representa 4.2% de los ingresos anteparto por complicaciones no obstétricas. La neumonía también es una indicación frecuente de reingreso posparto (Bel-fort, 2010). Durante la temporada de influenza, las tasas de ingreso para enfermedades respiratorias se duplican, en comparación con las tasas en los meses restantes (Cox, 2006). Independientemente de la etiología, la mortalidad por neumonía es poco frecuente en mujeres jóvenes, pero durante el embarazo no se tolera bien una neumonitis grave con pérdida apreciable de la capacidad de ventilación (Callaghan, 2015; Rogers, 2010). La hipoxemia y la acidosis son poco toleradas por el feto y con frecuencia estimulan el trabajo de parto prematuro después de la mitad del embarazo. Debido a que muchos casos de neumonía siguen a enfermedades respiratorias superiores virales, el empeoramiento o la persistencia de los síntomas puede representar el desarrollo de una neumonía. Cualquier grávida sospechosa de tener neumonía debe someterse a una radiografía de tórax.

Neumonía bacteriana

Muchas bacterias que causan la neumonía adquirida en la comunidad, como *Streptococcus pneumoniae*, son parte de la flora residente normal. Algunos factores que perturban la relación simbiótica entre las bacterias colonizadoras y las defensas fagocíticas de la mucosa abarcan la adquisición de una cepa virulenta o infecciones bacterianas después de una infección viral. El tabaquismo y la bronquitis crónica favorecen la colonización con especies de *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Legionella*. Otros factores de riesgo incluyen el asma, el consumo excesivo de alcohol y la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) (Sheffield, 2009).

Incidencia y causas

El embarazo en sí no parece predisponer a la neumonía. Jin y sus colegas (2003) informaron que la tasa de hospitalización antes del parto por neumonía en Alberta, Canadá, era de 1.5 por 1 000 partos, casi idéntica a la tasa de 1.47 por 1 000 para las mujeres no embarazadas. Del mismo modo, Yost y asociados (2000) reportaron una incidencia de 1.5 por 1 000 para la neumonía en un estudio que implicó a 75 000 embarazos atendidos en el Hospital Parkland. Como se discutió antes, al menos la mitad de los casos son causados por virus. Un cuarto es bacteriano, y *S. pneumoniae* causa la mitad de este último. En los últimos años, *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad y resistente a la meticilina (CA-MRSA, *community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) se ha



FIGURA 51-3 Radiografía de tórax en una mujer embarazada con neumonía del lóbulo inferior derecho y lóbulo superior izquierdo. El infiltrado basilar derecho redondeado y el infiltrado apical izquierdo concuerdan con el diagnóstico.

convertido en un patógeno común que puede causar neumonía necrotizante (Mandell, 2015; Moran, 2013). En ocasiones se encuentra la enfermedad del legionario (Close, 2016).

Diagnóstico

Los síntomas típicos de la neumonía incluyen tos, disnea, producción de esputo y dolor torácico pleurítico. Es usual que a estos síntomas le precedan síntomas respiratorios superiores leves y malestar, y es normal que haya leucocitosis leve. La radiografía de tórax es esencial para el diagnóstico (figura 51-3). Los hallazgos radiográficos no predicen con precisión la etiología, y como ya se comentó, el patógeno responsable se identifica en menos de la mitad de los casos. De acuerdo con la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, *Infectious Diseases Society of America*) y la Sociedad Torácica Americana (ATS, *American Thoracic Society*), las pruebas para identificar un agente específico son opcionales (Mandell, 2007). Por tanto, los cultivos de esputo, las pruebas serológicas, la identificación de aglutininas frías y las pruebas de antígenos bacterianos no se recomiendan de manera rutinaria. La única excepción a esto puede ser una prueba serológica rápida para las influencias A y B (Sheffield, 2009).

Manejo

Aunque muchos adultos jóvenes, por lo demás sanos, pueden ser tratados de manera segura como pacientes ambulatorios, en el Hospital Parkland se hospitalizaron a todas las mujeres embarazadas con neumonía comprobada mediante radiografía. Otra opción es la terapia ambulatoria o la observación de 23 horas, que es razonable con un seguimiento óptimo. Al menos en las pacientes no embarazadas, el índice de gravedad de la neumonía (PSI, *pneumonia severity index*) y el sistema de puntuación CURB-65 se utilizan como una guía de ingreso (Mandell, 2015). Ninguno se ha estudiado en el embarazo. Dado lo anterior, los factores de riesgo que se muestran en el cuadro 51-3 deben inducir la consideración para la hospitalización.

En caso de enfermedad grave, es recomendable el ingreso en una unidad de cuidados intensivos o intermedios. Alrededor de 20% de las mujeres embarazadas ingresadas en el Hospital Parkland por neumonía requiere este nivel de atención (Zeeman,

CUADRO 51-3 Criterios para la neumonía grave adquirida en la comunidad^a

Frecuencia respiratoria ≥ 30 /min
Relación $Pao_2/Fio_2 \leq 250$
Infiltrados multilobulares
Confusión/disorientación
Uremia
Leucopenia: WBC $< 4\,000/\mu L$
Thrombocitopenia-plaquetas $< 100\,000/\mu L$
Hipotermia-temperatura central $< 36^\circ C$
Hipotensión que requiere reanimación agresiva con líquidos

^a Parámetros de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América/Sociedad Torácica Americana.

Pao_2/Fio_2 (partial pressure oxygen in arterial blood/fraction of inspired oxygen) = presión parcial de oxígeno en sangre arterial/fracción de oxígeno inspirado; WBC (white blood cell) = célula de glóbulo blanco.

Adaptado de Mandell, 2007.

2003). La neumonía grave es una causa relativamente frecuente de síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) durante el embarazo, y puede ser necesaria la ventilación mecánica (capítulo 47, p. 919). De hecho, de las 51 grávidas que requirieron ventilación mecánica en la revisión de Jenkins y colaboradores (2003), 12% tenía neumonía.

El tratamiento inicial antimicrobiano y antiviral es empírico (Mandell, 2015). Debido a que la mayoría de las neumonías bacterianas en adultos son causadas por neumococos, micoplasmas o *chlamydia*, la monoterapia inicialmente es con un macrólido: azitromicina, claritromicina o eritromicina (cuadro 51-4). Yost y sus colegas (2000) informaron que la monoterapia con eritromicina, administrada por vía intravenosa y luego por vía oral, fue efectiva en todas las mujeres embarazadas con neumonía sin complicaciones, excepto en una de ellas. Durante la temporada de influenza, es habitual que se administre tratamiento con oseltamivir, junto con terapia empírica, para la neumonía bacteriana.

Para las mujeres con enfermedad grave, de acuerdo con los criterios del cuadro 51-3, Mandell y asociados (2007) resumieron las pautas de IDSA/ATS, que requieren: 1) una fluoroquinolona

respiratoria: levofloxacina, moxifloxacina o gemifloxacina, o 2) un macrólido más, de preferencia, un betalactámico, en dosis altas ya sea de amoxicilina o amoxicilina-clavulanato. Los β -lactámicos alternativos incluyen ceftriaxona, cefpodoxima o cefuroxima (véase cuadro 51-4). En áreas donde la resistencia de los aislamientos neumocócicos a los macrólidos es grande, se prefieren estos últimos regímenes. El riesgo de teratogenicidad de las fluoroquinolonas es bajo, y se deben administrar si están indicadas (Briggs, 2015). Si se sospecha CA-MRSA, se agrega vancomicina o linezolid (Mandell, 2015; Moran, 2013; Wunderink, 2013).

La mejoría clínica suele ser evidente en 48 a 72 horas con resolución de la fiebre en 2 a 4 días. Las anomalías radiográficas pueden tardar hasta 6 semanas en resolverse completamente (Torres, 2008). El empeoramiento de la enfermedad es una característica de mal pronóstico y se recomienda una radiografía posterior, si la fiebre persiste. Sin embargo, incluso con mejoría, cerca de un 20% de las mujeres desarrolla un derrame pleural. El tratamiento de la neumonía no complicada se recomienda durante 5 a 7 días (Musher, 2014). El fracaso del tratamiento puede ocurrir en hasta 15% de los casos, y se justifica un régimen antimicrobiano más amplio y pruebas de diagnóstico más extensas.

Resultado del embarazo

Durante la era preantimicrobiana, hasta un tercio de las mujeres embarazadas con neumonía moría (Finland, 1939). Aunque han mejorado mucho, la morbilidad y mortalidad materna y perinatal siguen siendo enormes. En cinco estudios con un total de 632 mujeres, publicados después de 1990, casi 7% requirió intubación y ventilación mecánica, y la tasa de mortalidad materna fue 0.8%.

La ruptura prematura de membranas y el parto prematuro son complicaciones frecuentes y se han notificado en hasta un tercio de los casos de infección pulmonar aguda (Getahun, 2007; Shariatzadeh, 2006). Probablemente relacionados, existen estudios más antiguos que informan un aumento del doble en los recién nacidos con bajo peso al nacer (Sheffield, 2009). En un estudio poblacional en Taiwán de casi 219 000 nacimientos, la incidencia de recién nacidos prematuros y de crecimiento retardado, así como de preeclampsia y parto por cesárea, aumentó de manera significativa (Chen, 2012).

Prevención

En los niños se usan dos vacunas contra el neumococo, una preparación más antigua para 23 serotipos y una vacuna más nueva

CUADRO 51-4 Tratamiento antimicrobiano empírico para la neumonía adquirida en la comunidad**Sin complicaciones, por lo demás sana^a**

Macrólidos:^b claritromicina o azitromicina

MÁS

Oseltamivir por sospecha de infección por influenza A

Neumonía grave^c

Fluoroquinolonas respiratorias: moxifloxacina, gemifloxacina o levofloxacina

o

β -lactámicos: amoxicilina/clavulanato, ceftriaxona, cefuroxima o cefuroxima más un macrólido

MÁS

Oseltamivir por sospecha de infección por influenza A

^a Uso como régimen hospitalario o ambulatorio.

^b Puede administrarse doxiciclina en su lugar, si es posparto.

^c Consúltase el cuadro 51-3 para criterios.

para 13 serotipos (Swamy, 2015). La vacuna para 23 serotipos es 60 a 70% protectora, y su uso reduce la aparición de neumococos resistentes a los medicamentos (Kyaw, 2006). La vacuna para 13 serotipos no se recomienda para mujeres embarazadas sanas. Sin embargo, sí lo es para mujeres inmunodeprimidas, incluidas aquellas con infección por HIV, antecedentes significativos de tabaquismo, diabetes, enfermedad cardíaca, pulmonar o renal, y asplenia, como en la enfermedad de células falciformes (cuadro 9-7, p. 173). La protección contra la infección neumocócica en mujeres con enfermedades crónicas puede ser menos eficaz que en pacientes sanas (Moberley, 2013).

■ Neumonía por influenza

Presentación clínica

Cada año, 10% de las mujeres embarazadas desarrollan influenza (Cantu, 2013). Las influencias A y B son virus RNA que causan infección respiratoria, incluida la neumonitis, que es epidémica en los meses de invierno. El virus se propaga por gotitas en aerosol e infecta rápidamente el epitelio columnar ciliado, las células alveolares, las células de la glándula mucosa y los macrófagos. La enfermedad aparece entre 1 a 4 días después de la exposición. Los síntomas comunes incluyen fiebre, tos, mialgia y escalofríos (Sokolow, 2015). En la mayoría de los adultos sanos, la infección se autolimita.

La neumonía es la complicación más frecuente de la influenza y simula la neumonía bacteriana. Según el CDC (2010a), las mujeres embarazadas infectadas tienen más probabilidades de ser hospitalizadas e ingresadas en una ICU. Otros han corroborado estas observaciones (Mertz, 2017). En el Hospital Parkland, durante la temporada de influenza de 2003 a 2004, la neumonía se desarrolló en 12% de las grávidas con influenza (Rogers, 2010).

La pandemia de 2009 a 2010 con la influenza (A/H1N1), cepa pdm09, fue particularmente grave (Rasmussen, 2014). En un estudio de la Red MFMU, 10% de las mujeres embarazadas o después del parto admitidas con influenza H1N1 fue atendida en una ICU, y 11% de estas pacientes murió (Varner, 2011). Los factores de riesgo incluyeron embarazo tardío, tabaquismo e hipertensión crónica. En general, la gripe representó 12% de las muertes relacionadas con el embarazo durante la pandemia de 2009 a 2010 (Callaghan, 2015). Durante la temporada de influenza de 2013 a 2014, falleció una cuarta parte de las mujeres embarazadas que ingresaron en las ICU de California (Louie, 2015). De 865 mujeres embarazadas con influenza, Oboho y sus colegas (2016) notaron que 7% de su cohorte tenía una enfermedad grave y cuatro mujeres murieron. Si la influenza causa ARDS, la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) puede salvar vidas (Anselmi, 2015; Saad, 2016).

La neumonitis primaria por influenza se caracteriza por escasa producción de esputo e infiltrados intersticiales radiográficos (Cohen, 2015). Con mayor frecuencia, la neumonía secundaria o mixta se desarrolla a partir de la sobreinfección bacteriana por estreptococos o estafilococos después de 2 a 3 días de mejoría clínica inicial. El CDC (2007) informó sobre varios casos en los que el CA-MRSA causó neumonitis asociada a la influenza con una tasa de letalidad de 25%. Otros posibles efectos adversos de las influencias A y B en el resultado del embarazo se analizan en el capítulo 64 (p. 1213).

Manejo

Se recomienda tratamiento de apoyo para la influenza sin complicaciones, y es eficaz el tratamiento antiviral temprano (Jamieson, 2011; Oboho, 2016). La hospitalización se considera para mujeres gravemente enfermas y para aquellas con neumonía. Como se dis-

cutió antes, las tasas de hospitalización por influenza para las personas con embarazo avanzado aumentan en comparación con las mujeres no embarazadas (Dodds, 2007; Schanzer, 2007). El CDC (2016b) recomienda inhibidores de la neuraminidasa administrados dentro de los 2 días del inicio de los síntomas para la quimioprophilaxis y el tratamiento de las influencias A y B (capítulo 64, p. 1214). Los medicamentos interfieren con la liberación de la progenie de virus desde las células huésped infectadas y, por tanto, previenen la infección de nuevas células huésped (Cohen, 2015). Se administra oseltamivir por vía oral, 75 mg dos veces al día, o zanamivir mediante inhalación, 10 mg dos veces al día. Se recomienda que el tratamiento con cualquiera de ellos tenga una duración de 5 días. Los medicamentos acortan el curso de la enfermedad entre 1 y 2 días, y es probable que reduzcan el riesgo de neumonitis (Belgi, 2014; Muthuri, 2014). La práctica es tratar a todas las mujeres embarazadas con influenza, ya sea que se identifique o no una neumonitis (Rasmussen, 2014). Pocos datos guían el uso de estos agentes en mujeres embarazadas, pero los fármacos no son teratogénicos en estudios con animales y se consideran de bajo riesgo (Briggs, 2015).

Una preocupación potencial importante para la resistencia viral proviene de los aislamientos de influenza aviar. El CDC (Jhung, 2015) ha informado "gripe aviar" con aislados HPAI, H5N8, H5N2 y H5N1 en Estados Unidos. En Asia, se ha documentado infección humana con algunos de estos, y las tasas de mortalidad son altas.

Para la prevención, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b) y el CDC (2016b) recomiendan la vacunación contra la gripe A. La vacunación se trata en detalle en el capítulo 64 (p. 1214). La vacunación prenatal también brinda cierta protección temporal a los bebés (Madhi, 2014; Tita, 2016). Durante la temporada de gripe de 2014 a 2015, el CDC informó que sólo la mitad de las mujeres embarazadas recibieron la vacuna contra la influenza (Ding, 2015).

■ Neumonía por varicela

La infección con el virus de la varicela zóster, agente responsable de la varicela, produce neumonitis en 5% de las grávidas (Harger, 2002). El diagnóstico y el manejo se consideran en el capítulo 64 (p. 1212).

■ Neumonía fúngica y parasitaria

Neumonía por *Pneumocystis*

Las infecciones pulmonares por hongos y parásitos suelen provocar graves consecuencias en huéspedes inmunodeprimidos, especialmente en mujeres con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*). De estas, la infección pulmonar por *Pneumocystis jirovecii*, anteriormente llamada *Pneumocystis carinii*, es una complicación común. El hongo oportunista causa neumonía intersticial caracterizada por tos seca, taquipnea, disnea e infiltrados radiográficos difusos. Aunque este organismo puede identificarse mediante el cultivo de esputo, puede ser necesaria la broncoscopia con lavado o biopsia.

En un informe anterior de los Centros de Ensayos Clínicos sobre el AIDS, Stratton y sus colegas (1992) describieron la neumonía por *P. pneumocystis* como el trastorno más frecuente relacionado con el HIV en mujeres embarazadas. En algunos casos, puede ser necesaria la intubación traqueal y la ventilación mecánica. Ahmad y sus colaboradores (2001) revisaron 22 casos durante el embarazo y mencionaron una tasa de mortalidad de 50%. El tratamiento es con trimetoprim-sulfametoxazol por un periodo de 14 a 21 días (Masur, 2015). Los agentes alternativos incluyen la pentamidina, que es más tóxica (Walzer, 2005).

Como profilaxis, varias agencias internacionales de salud recomiendan una tableta diaria de trimetoprim-sulfametoxazol de doble concentración por vía oral, para ciertos grupos de mujeres embarazadas infectadas con HIV. Estos grupos incluyen mujeres con recuentos de linfocitos T CD4⁺ <200/μL, aquellas cuyos linfocitos T CD4⁺ constituyen <14%, o si existe una enfermedad definitiva de AIDS, en particular la candidiasis orofaríngea (Centers for Disease Control and Prevention, 2016a).

Neumonía fúngica

Cualquiera de los hongos puede causar neumonía. En el embarazo, esto por lo común se observa en mujeres con infección por HIV o que están inmunodeprimidas. La infección suele ser leve y autolimitarse. En un inicio se caracteriza por tos y fiebre, y la diseminación es poco frecuente (Mansour, 2015).

La *histoplasmosis* y la *blastomycosis* no parecen ser más frecuentes ni más graves durante el embarazo (Youssef, 2013). Los datos relativos a la *coccidioidomycosis* son contradictorios (Bercovitch, 2011; Patel, 2013). En un estudio de casos y controles de un área endémica, Rosenstein y colaboradores (2001) informaron que el embarazo era un factor de riesgo significativo para la enfermedad diseminada. Sin embargo, en otro estudio, Caldwell y colaboradores (2000) identificaron 32 casos confirmados por serología durante el embarazo y documentaron la diseminación en sólo tres casos. Las mujeres con eritema nudoso asociado tienen un mejor pronóstico, mientras que las linfadenopatías mediastínicas pueden reflejar una enfermedad diseminada (Caldwell, 2000; Mayer, 2013). Finalmente, Crum y Ballon-Landa (2006) revisaron 80 casos de *coccidioidomycosis* antes del parto y encontraron que casi todas las mujeres diagnosticadas en el tercer trimestre tenían enfermedad diseminada. Aunque la tasa general de mortalidad materna fue 40%, sólo representó 20% de los 29 casos registrados desde 1973. Spinello (2007) y Bercovitch (2011), junto con sus colegas, proporcionaron revisiones de la *coccidioidomycosis* en el embarazo.

La mayoría de los casos de *criptococosis* reportados durante el embarazo se manifiestan como meningitis. Por otro lado, las mujeres embarazadas sanas en ocasiones tienen neumonía *criptocócica* (Asadi Gharabaghi, 2014; Ely, 1998). El diagnóstico es difícil, porque la presentación clínica es similar a la de otras neumonías adquiridas en la comunidad.

Tratamiento. Las guías IDSA/ATS de 2007 recomiendan el uso del itraconazol como terapia de preferencia para las infecciones micóticas diseminadas (Mandell, 2007). A las mujeres embarazadas también se les administró anfotericina IV o ketoconazol (Paranyuk, 2006; Pilmis, 2015). La anfotericina B se ha usado ampliamente en el embarazo sin efectos embriofetales. Debido a la evidencia de que el fluconazol, el itraconazol y el ketoconazol pueden ser embriotóxicos en grandes dosis en el embarazo temprano, Briggs y colaboradores (2015) recomiendan que se evite su uso durante el primer trimestre, si es posible.

Tres derivados de la equinocandina—*caspofungina*, *micafungina* y *anidulafungina*— son efectivos para la candidiasis invasiva (Pilmis, 2015; Reboli, 2007). Son embriotóxicos y teratogénicos en animales de laboratorio y no se ha informado su uso en embarazos humanos (Briggs, 2015).

■ Síndrome respiratorio agudo grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*)

Esta infección respiratoria por coronavirus se identificó por primera vez en China en 2002, pero no se han notificado nuevos casos desde 2005. Causó neumonitis atípica con una tasa de letalidad de aproximadamente 10% (Dolin, 2012). El SARS en el em-

barazo tuvo una tasa de mortalidad de hasta 25% (Lam, 2004; Wong, 2004). Ng y colaboradores (2006) informaron que las placetas de 7 de 19 casos, mostraron una deposición de fibrina intervillosa o subcoriónica anormal en tres de ellos y vasculopatía trombótica fetal extensa en dos.

TUBERCULOSIS

La tuberculosis sigue siendo una gran preocupación mundial. De hecho, se estima que un tercio de la población del planeta está infectada (Getahun, 2015). Sin embargo, es poco común en Estados Unidos. La incidencia de la *tuberculosis activa* en este país se ha estancado desde 2000 (Scott, 2015). Más de la mitad de los casos activos se encuentra entre los inmigrantes (Centers for Disease Control and Prevention, 2009b). Las personas nacidas en Estados Unidos tienen una infección recientemente adquirida, mientras que las personas nacidas en el extranjero por lo general tienen una reactivación de una infección latente. En ese país, la tuberculosis es una enfermedad de ancianos, personas pobres urbanas, grupos minoritarios, en particular estadounidenses de raza negra, y pacientes con infección por HIV (Khan, 2013; Ravigliione, 2015).

La infección se produce por inhalación de *Mycobacterium tuberculosis*, que provoca una reacción pulmonar granulomatosa. En más de 90% de los pacientes, la infección está contenida y permanece inactiva durante largos periodos (Getahun, 2015; Zumla, 2013). En algunos, especialmente aquellos que están inmunodeprimidos o que tienen otras enfermedades, la tuberculosis se reactiva para causar una enfermedad clínica. Las manifestaciones suelen incluir tos con producción mínima de esputo, fiebre baja, hemoptisis y pérdida de peso. En la radiografía de tórax se observan diversos patrones infiltrativos, y puede asociarse cavitación o linfadenopatía mediastínica. Se observan bacilos ácido-rápidos en frotis teñidos de esputo en alrededor de dos tercios de los individuos con cultivo positivo. Las formas de tuberculosis extrapulmonar incluyen linfadenitis, pleural, genitourinaria, esquelética, meníngea, gastrointestinal y miliar o diseminada (Ravigliione, 2015).

■ Tratamiento

La resistencia a los medicamentos antituberculosos en Estados Unidos, a principios de la década de 1990, se asoció con la aparición de cepas de *tuberculosis resistente a múltiples fármacos* (MDR-TB, *multidrug-resistant tuberculosis*). Debido a esto, el CDC (2009a) ahora recomienda un régimen de múltiples fármacos para el tratamiento empírico inicial de pacientes con tuberculosis sintomática. Se administran isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol hasta que se realicen estudios de susceptibilidad (Horsburgh, 2015). Las tasas de curación con 6 meses de tratamiento de corta duración observadas de manera directa (DOT, *directly observed therapy*) se aproximan a 90% para nuevas infecciones (Ravigliione, 2015). Es posible que sea necesario agregar otros medicamentos de segunda línea. La susceptibilidad al fármaco se realiza en todos los primeros aislados.

■ Tuberculosis y embarazo

La considerable afluencia de mujeres a Estados Unidos desde Asia, África, México y América Central se ha visto acompañada por una mayor frecuencia de tuberculosis en el embarazo. Sackoff y colaboradores (2006) informaron resultados positivos de la prueba de tuberculina en la mitad de 678 mujeres nacidas en el extranjero que asistían a clínicas prenatales en la ciudad de Nueva York. Casi 60% fue diagnosticada recientemente. Pillay y sus colegas

(2004) destacan la prevalencia de la tuberculosis en mujeres embarazadas con HIV. En el Jackson Memorial Hospital de Miami, Schulte y sus asociados (2002) reportaron que 21% de las 207 mujeres embarazadas infectadas con HIV tuvieron un resultado positivo en la prueba cutánea. Se debe recordar también que la tuberculosis endometrial silenciosa puede causar infertilidad tubárica (Levison, 2010; Raviglione, 2015).

Sin tratamiento, la tuberculosis activa parece tener efectos adversos en el embarazo (Mnyani, 2011). Varios estudios indican que los resultados dependen del sitio de la infección y la edad gestacional en el momento del diagnóstico. Jana y sus colegas (1994), de India, y Figueroa-Damian y Arrendondo-García (1998), de la Ciudad de México, señalaron que la tuberculosis pulmonar activa se asocia con un aumento de la incidencia de parto prematuro, recién nacidos con bajo peso y crecimiento retardado, y mortalidad perinatal. Otros han encontrado efectos similares (El-Messidi, 2016; Lin, 2010; Sobhy, 2017). De su revisión, Efferen (2007) citó dos veces mayores tasas de bajo peso al nacer, parto prematuro y pre-eclampsia. La tasa de mortalidad perinatal se incrementó casi diez veces. Los resultados adversos se correlacionan con el diagnóstico tardío, el tratamiento incompleto o irregular y las lesiones pulmonares avanzadas. En sentido inverso, la tuberculosis tratada se asocia con buenos resultados en el embarazo (Nguyen, 2014; Taylor, 2013).

La tuberculosis *extrapulmonar* es menos frecuente. Jana y colaboradores (1999) informaron resultados en 33 mujeres embarazadas con tuberculosis renal, intestinal y esquelética, y una tercera parte tuvo recién nacidos con bajo peso al nacer. Llewelyn y asociados (2000) reportaron que nueve, de 13 mujeres embarazadas con enfermedad extrapulmonar, tenían diagnósticos tardíos. Prevost y Fung Kee Fung (1999) revisaron 56 casos de meningitis tuberculosa, de los cuales un tercio de las madres falleció. La tuberculosis espinal puede causar paraplejia, pero la fusión vertebral puede evitar que se convierta en permanente (Badve, 2011; Nanda, 2002). El absceso del psoas se desarrolla en 5% de aquellas con infecciones espinales (Nigam, 2013). Otras presentaciones incluyen tuberculosis intraperitoneal generalizada que simula carcinomatosis ovárica y leiomioma degenerativo, e hiperemesis gravídica de la meningitis tuberculosa (Kutlu, 2007; Moore, 2008; Sherer, 2005).

Diagnóstico

Se utilizan dos tipos de pruebas para detectar la tuberculosis latente o activa. Una es la *prueba cutánea de tuberculina* (TST, *tuberculin skin test*), y las otras son las *pruebas de liberación de interferón-gamma* (IGRA, *interferon-gamma release assays*), las cuales se prefieren cada vez más (Getahun, 2015; Horsburgh, 2011). Las IGRA son análisis de sangre que miden la liberación de interferón-gamma en respuesta a los antígenos presentes en *M. tuberculosis*, pero no en la vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin (BCG, *bacille Calmette-Guérin*) (Levison, 2010). El CDC (2005b, 2010b) recomienda las pruebas cutáneas o la IGRA para las grávidas que se encuentran en cualquiera de los grupos de alto riesgo. Para aquellas que han recibido la vacuna BCG, se usa la prueba IGRA (Mazurek, 2010).

Para las pruebas cutáneas, el antígeno que se prefiere es un derivado proteico purificado (PPD, *purified protein derivative*) de resistencia intermedia de 5 unidades de tuberculina. Si el resultado de la prueba aplicada intracutáneamente es negativo, no se necesita más evaluación. Un resultado positivo de la prueba cutánea mide ≥ 5 mm de diámetro y requiere evaluación para detectar una enfermedad activa, incluida una radiografía de tórax.

Se dispone de dos IGRA: las pruebas *Quantiferon-TB Gold* y *T-SPOT.TB* recomendadas por los CDC (2005a,b) para las mismas

indicaciones que las pruebas cutáneas. Aunque estos análisis no se han evaluado de manera tan amplia como las pruebas cutáneas de tuberculina, Kowada (2014) concluyó que las pruebas son rentables.

Otros métodos de laboratorio esenciales para la detección o verificación de infecciones, tanto activas como latentes, incluyen la microscopia, el cultivo, el análisis de amplificación de ácido nucleico y pruebas de sensibilidad a fármacos (Horsburgh, 2015; Raviglione, 2015).

Tratamiento

Infección latente. En las pacientes no embarazadas positivas a la tuberculina con infección latente, menores de 35 años y sin evidencia de enfermedad activa, se administra isoniazida, 300 mg por vía oral a diario, durante 9 meses. La isoniazida se ha utilizado a lo largo de décadas y se considera segura durante el embarazo (Briggs, 2015; Taylor, 2013). La compliancia es un problema importante, y Sackoff (2006) y Cruz (2005) y sus asociados informaron un 10% de finalización del tratamiento decepcionante. Existe una desconexión obvia en el hecho de que la atención para la tuberculosis se administra en sistemas de salud diferentes al de la atención prenatal (Zenner, 2012). Estas observaciones son importantes, porque por lo general se recomienda que la terapia con isoniazida se difiera hasta después del parto. Debido al posible aumento del riesgo de hepatitis inducido por la isoniazida en las mujeres después del parto, hay quienes incluso indican la suspensión del tratamiento hasta 3 a 6 meses después del parto. Dicho esto, ninguno de los métodos es tan eficaz como el tratamiento antes del parto para prevenir la infección activa. Boggess y sus colegas (2000) informaron que sólo 42% de las 167 mujeres asintomáticas con tuberculosis detectadas en el Hospital General de San Francisco completó una terapia de 6 meses que no comenzó hasta la primera visita posparto.

Existen excepciones para el tratamiento diferido de la infección latente durante el embarazo. Los convertidores de pruebas cutáneas recientemente conocidos se tratan antes del parto, porque la incidencia de infección activa es 5% en el primer año (Zumla, 2013). Las mujeres con pruebas cutáneas positivas expuestas a una infección activa también reciben tratamiento, porque la incidencia de infección es de 0.5% por año. Por último, las mujeres HIV positivas reciben tratamiento, porque tienen un riesgo anual aproximado de 10% de enfermedad activa.

Infección activa. El tratamiento inicial que se recomienda para la tuberculosis activa en mujeres embarazadas es un régimen de cuatro medicamentos con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida, junto con piridoxina. Para la meningitis, se puede agregar levofloxacina (Kalita, 2014). En la primera fase de 2 meses, se administran los cuatro medicamentos: *fase bactericida*. A esto le sigue una fase de 4 meses de isoniazida y rifampicina, *fase de continuación* (Raviglione, 2015; Zumla, 2013). Algunos informes describen TB-MDR durante el embarazo y se han revisado las opciones de tratamiento (Horsburgh, 2015; Lessnau, 2003). La lactancia materna no se prohíbe durante la terapia antituberculosa.

El tratamiento de la enfermedad activa es de especial preocupación, si existe una ingenuidad antirretroviral. En estas circunstancias, comenzar la terapia concomitante con antituberculosos y la terapia antirretroviral puede causar el *síndrome inflamatorio de reconstitución inmune* (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*) con los efectos tóxicos de los fármacos (Lai, 2016; Török, 2011). Dicho esto, estudios recientes respaldan la administración temprana de tratamiento antirretroviral altamente activo (HAART, *highly active antiretroviral therapy*), dentro de 2 a 4 semanas, después de comenzar el tratamiento antituberculoso (Blanc, 2011;

Havir, 2011; Karim, 2011). Además, para las mujeres infectadas por el HIV, el uso de rifampicina o rifabutina puede estar contraindicado si se administran ciertos inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Si hay resistencia a la rifabutina o la rifampicina, se administra terapia con pirazinamida. De los regímenes de segunda línea, los aminoglucósidos (estreptomina, kanamicina, amikacina y capreomicina) son ototóxicos para el feto y están contraindicados (Briggs, 2015).

Tuberculosis neonatal. La bacilemia tubercular puede infectar la placenta, pero el feto se infecta con poca frecuencia: *tuberculosis congénita*. El término también se aplica a los recién nacidos que se contagian por aspiración de secreciones infectadas en el momento del parto. Cada vía de infección constituye alrededor de la mitad de los casos. La tuberculosis neonatal simula otras infecciones congénitas y se manifiesta con hepatoesplenomegalia, dificultad respiratoria, fiebre y linfadenopatía (Dewan, 2014; Osowski, 2016).

Cantwell y asociados (1994) revisaron 29 casos de tuberculosis congénita reportados desde 1980. Sólo 12 de las madres tenían una infección activa, y la tuberculosis se demostró con frecuencia mediante una biopsia endometrial posparto. Adhikari y sus colegas (1997) describieron a 11 mujeres sudafricanas posparto cuya biopsia endometrial fue positiva para el cultivo. Seis de sus neonatos tuvieron tuberculosis congénita.

La infección neonatal es poco probable, si la madre con enfermedad activa se trató antes del parto o si su cultivo de esputo es negativo. Debido a que el recién nacido es susceptible a la tuberculosis, la mayoría de los expertos recomiendan el aislamiento de la madre sospechosa de tener una enfermedad activa. Si no se trata, el riesgo de enfermedad en el bebé nacido de una mujer con infección activa es de 50% en el primer año (Jacobs, 1988).

SARCOIDOSIS

Esta es una enfermedad inflamatoria crónica multisistémica de etiología desconocida que se caracteriza por una acumulación de linfocitos T auxiliares y fagocitos en granulomas no caseosos (Baughman, 2015; Celada, 2015). La predisposición a la enfermedad está determinada genéticamente y se caracteriza por una respuesta exagerada de los linfocitos T auxiliares a los desencadenantes ambientales. El compromiso pulmonar es más común, seguido del de la piel, los ojos, los ganglios linfáticos y luego todos los demás sistemas de órganos. La prevalencia de sarcoidosis en Estados Unidos es de 20 a 60 por 100 000, con igual distribución de sexos. Es 10 veces más común en los negros que en los blancos (Baughman, 2015). La mayoría de los pacientes tienen entre 20 y 40 años. La presentación clínica varía, pero más de la mitad de los pacientes tiene disnea y tos seca sin síntomas constitucionales, que se desarrollan de manera insidiosa durante meses. El inicio de la enfermedad es abrupto en cerca de 25% de los pacientes, y entre 10 y 20% está asintomático en el momento del diagnóstico.

Los síntomas pulmonares son dominantes, y más de 90% de los pacientes tiene una radiografía de tórax anormal en algún momento. La *neumonitis intersticial* es el sello distintivo de la afectación pulmonar, y la mitad de los pacientes afectados desarrolla cambios radiológicos permanentes. La *linfadenopatía*, en especial del mediastino, está presente en 75 a 90% de los casos. Un cuarto tiene uveítis y afectación de la piel; esta última se manifiesta, por lo general, como *eritema nodoso*. En las mujeres, la sarcoidosis causa alrededor de 10% de los casos de eritema nodoso (Mert, 2007). Es importante destacar que cualquier otro sistema de órganos

puede estar involucrado (Kandolin, 2015; Powe, 2015; Wallmüller, 2012). La confirmación del diagnóstico es con biopsia, de preferencia un ganglio linfático. Sin embargo, debido a que el pulmón puede ser el único órgano obviamente involucrado, la adquisición de tejido suele ser difícil.

El pronóstico general para la sarcoidosis es bueno y se resuelve sin tratamiento en 50% de los pacientes. Aun así, la calidad de vida disminuye (de Vries, 2007). En el otro 50%, persiste la disfunción orgánica permanente, aunque leve y no progresiva. Aproximadamente 10% muere a causa de su enfermedad.

Los glucocorticoides son el tratamiento más utilizado para la enfermedad sintomática. El trastorno permanente de los órganos rara vez se revierte por su uso (Paramothayan, 2002). Por tanto, la decisión de tratar se basa en los síntomas, los hallazgos físicos, la radiografía de tórax y las pruebas de función pulmonar. A menos que los síntomas respiratorios sean prominentes, la terapia por lo general se retiene por un periodo de observación de varios meses. Si la inflamación no cede, entonces se administra prednisona, 1 mg/kg, una vez al día, y se reduce a <10 mg durante 6 meses (Baughman, 2015). En aquellos con una respuesta inadecuada, se pueden usar agentes inmunosupresores o citotóxicos y moduladores de citocinas.

Sarcoidosis y embarazo

Debido a que es poco común y con frecuencia benigna, la sarcoidosis no se observa a menudo en el embarazo. Aunque rara vez afecta de manera adversa la gestación, se han descrito meningitis, insuficiencia cardíaca y neurosarcoidosis (Cardonick, 2000; Maisel, 1996; Wallmüller, 2012). En un estudio de Muestra Hospitalaria a Nivel Nacional de 678 casos de sarcoidosis en el embarazo, se incrementó la incidencia de preeclampsia, parto prematuro y tromboembolismo (Hadid, 2015). Selroos (1990) estudió a 252 mujeres con sarcoidosis en Finlandia, de las cuales 15% tuvo sarcoidosis durante el embarazo. La enfermedad no progresó en 26 embarazos en mujeres con enfermedad activa. Tres abortaron espontáneamente, y las otras 23 mujeres tuvieron un parto a término. Agha y colegas (1982) informaron experiencias similares con 35 embarazos en la Universidad de Michigan.

La sarcoidosis activa se trata con las mismas pautas que para la mujer que no está embarazada. La enfermedad grave justifica la determinación en serie de la función pulmonar. La uveítis sintomática, los síntomas constitucionales y los síntomas pulmonares se tratan con prednisona, 1 mg/kg por vía oral diaria.

FIBROSIS QUÍSTICA

Esta exocrinopatía autosómica recesiva es uno de los trastornos genéticos fatales más comunes en individuos blancos. La fibrosis quística es causada por una de las más de 2 000 mutaciones en un gen de 230 kb en el brazo largo del cromosoma 7 que codifica un polipéptido de aminoácido (Patel, 2015; Sorscher, 2015). Este péptido funciona como un canal de cloruro y se denomina *regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística* (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Como se analizó en el capítulo 14 (p. 289), los fenotipos varían ampliamente, incluso entre homocigotos para la mutación común de $\Delta F508$ (Rowntree, 2003). Cerca de 10 a 20% de los recién nacidos afectados se diagnostica poco después del nacimiento, debido a una *peritonitis por meconio* (Boczar, 2015; Sorscher, 2015). En la actualidad, la mediana de supervivencia prevista es de 37 años, y casi 80% de las mujeres con fibrosis quística sobreviven ahora hasta la edad adulta (Gillet, 2002; Patel, 2015).

■ Fisiopatología

Las mutaciones en el canal de cloruro provocan alteración en el transporte de electrolitos de la membrana celular epitelial. Esto afecta a todos los sitios en los que el epitelio expresa células secretoras CFTR. Éstos incluyen los senos paranasales, los pulmones, el páncreas, el hígado y el tracto reproductivo. La gravedad de la enfermedad depende de cuáles dos alelos se heredan, y aproximadamente 10% son mutaciones causantes de la enfermedad (Sorscher, 2015). La homocigosidad para Phe508del ($\Delta F508$) es una de las más graves, y 90% de las personas con enfermedad clínica tiene, al menos, un alelo F508.

La obstrucción ductal de las glándulas exocrinas se desarrolla a partir de secreciones gruesas y viscosas (Rowe, 2005). En el pulmón se ven afectados los conductos glandulares submucosos. Las anomalías en las glándulas sudoríparas ecrinas son la base para la prueba de diagnóstico del sudor, que se caracteriza por niveles elevados de sodio, potasio y cloruro.

La afectación pulmonar es un lugar común y suele ser la causa de la muerte. La hipertrofia de la glándula bronquial con taponamiento mucoso y obstrucción de las vías respiratorias pequeñas conduce a una infección posterior, que finalmente causa bronquitis crónica y bronquiectasia. Por razones complejas y no explicables por completo, la inflamación crónica por *Pseudomonas aeruginosa* ocurre en más de 90% de los pacientes. En una minoría, se recuperan *S. aureus*, *H. influenzae* y *Burkholderia cepacia* (Rowe, 2005). Se ha informado que la colonización con el último significa un peor pronóstico, especialmente en el embarazo (Gillet, 2002). La inflamación parenquimatosa aguda y crónica, en última instancia, causa fibrosis extensa y, junto con la obstrucción de las vías respiratorias, se produce un desajuste entre la ventilación y la perfusión. La insuficiencia pulmonar es el resultado final. El trasplante de pulmón o corazón-pulmón tiene una tasa de supervivencia de 5 años de sólo 50 a 60% (Sorscher, 2015). Algunas mujeres han tenido un embarazo exitoso luego de un trasplante de pulmón (Kruszka, 2002; Shaner, 2012).

■ Consejería preconcepcional

Este recurso CFTR2 delinea las variantes genéticas con un claro papel etiológico: <http://www.cftr2.org>. Las mujeres con fibrosis quística clínica son subfértiles debido a la mucosidad cervical tenaz. Los varones tienen oligospermia o aspermia por obstrucción de los vasos deferentes y 98% es infértil (Ahmad, 2013). A pesar de esto, la Fundación Norteamericana de Fibrosis Quística estimó que, cada año, 4% de las mujeres afectadas queda embarazada (Edenborough, 1995). El endometrio y los tubos expresan algo de CFTR, pero son funcionalmente normales, y los ovarios no expresan el gen CFTR (Edenborough, 2001). Tanto la inseminación intrauterina como la fertilización *in vitro* pueden ser exitosas para las mujeres afectadas (Rodgers, 2000). Wexler y sus colegas (2007) examinaron varias consideraciones éticas con respecto a los planes de embarazo de estas mujeres. Un factor importante es el pronóstico a largo plazo para la madre. Para la infertilidad masculina, Sobczykńska-Tomaszewska y colaboradores (2006) han enfatizado la importancia del diagnóstico molecular.

Detección

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) recomienda que se ofrezca la evaluación de portadora a todas las mujeres que están embarazadas o que estén considerando la concepción (capítulo 14, p. 289). El CDC también agregó la fibrosis quística en los programas de detección del recién nacido (Southern, 2009) (capítulo 32, p. 614).

■ Cuidado prenatal

El resultado del embarazo está inversamente relacionado con la gravedad de la disfunción pulmonar. La enfermedad pulmonar crónica avanzada, la hipoxia y las infecciones frecuentes pueden resultar nocivas. Al menos en el pasado, el *cor pulmonale* era común, pero incluso eso no impedía un embarazo exitoso (Cameron, 2005). En algunas mujeres, la disfunción pancreática puede causar una mala nutrición materna. Por otra parte, la resistencia a la insulina inducida por el embarazo normal, a menudo resulta en diabetes gestacional después de la mitad del embarazo (Hardin, 2005). En un estudio de 48 embarazadas, la mitad tenía insuficiencia pancreática y una tercera parte requería insulina (Thorpe-Beeston, 2013). Hasta 25% de los pacientes desarrolla diabetes a los 20 años, y la diabetes es más frecuente con la mutación homocigótica Phe508del (Giacobbe, 2012; Patel, 2015).

La fibrosis quística *per se* no se ve afectada por el embarazo (Schechter, 2013). Los primeros reportes de un efecto perjudicial en el curso de la fibrosis quística se relacionaron con una enfermedad grave (Olson, 1997). Cuando se comparan con mujeres no embarazadas por la gravedad de la enfermedad, los informes recientes indican que no hay efectos perjudiciales sobre la supervivencia a largo plazo (Schechter, 2013).

■ Manejo

La asesoría previa al embarazo es imperativa. Las mujeres que deciden quedar embarazadas requieren una estrecha vigilancia para el desarrollo de una infección superpuesta, diabetes e insuficiencia cardíaca. La prueba de la función pulmonar en serie ayuda al manejo y la estimación del pronóstico. Cuando el FEV₁ es, al menos, de 70%, las mujeres suelen tolerar bien el embarazo. Se enfatiza el drenaje postural, la terapia broncodilatadora y el control de infecciones.

Los broncodilatadores betaadrenérgicos ayudan a controlar la constricción de la vía aérea. La desoxirribonucleasa I recombinante inhalada mejora la función pulmonar, al reducir la viscosidad del esputo (Sorscher, 2015). La solución salina a 7% inhalada produce beneficios a corto y largo plazos (Elkins, 2006). Se evalúa el estado nutricional y se proporciona asesoramiento dietético adecuado. La insuficiencia pancreática requiere el reemplazo de las enzimas pancreáticas orales. Wainwright y sus colegas (2015) describieron recientemente una nueva terapia prometedora para corregir la disfunción de la proteína CFTR. Usando una combinación de lumacaftor e ivacaftor, estos investigadores demostraron que los pacientes homocigotos para la mutación Phe508del se beneficiaron de manera significativa. No hay informes de ningún fármaco disponible con respecto a las mujeres embarazadas.

La infección se anuncia por un aumento de la tos y la producción de moco. Las penicilinas o cefalosporinas semisintéticas orales generalmente son suficientes para tratar infecciones estafilocócicas. La infección por *Pseudomonas* es problemática, y la tobramicina y la colistina inhaladas se han utilizado con éxito para controlar este organismo. La hospitalización inmediata y la terapia agresiva están justificadas para infecciones pulmonares graves. El umbral para la hospitalización con otras complicaciones es bajo. Para el trabajo de parto y el parto, se recomienda la analgesia epidural (Deighan, 2014).

■ Resultado del embarazo

Informes anteriores relataron pobres resultados maternos y perinatales de las mujeres con fibrosis quística (Cohen, 1980; Kent, 1993). Informes más recientes describen mejores resultados, pero todavía hay complicaciones severas. La gravedad de la enfermedad ahora se cuantifica mediante estudios de la función pulmonar,

que son el mejor factor predictivo del embarazo y el resultado materno a largo plazo. Edenborough y sus colegas (2000) informaron acerca de 69 embarazos y encontraron que si el FEV₁ antes del embarazo era <60% de lo previsto, el riesgo de parto prematuro, complicaciones respiratorias y muerte de la madre a los pocos años del parto era sustancial. Thorpe-Beeston (2013) y Fitzsimmons (1996) y sus asociados reportaron hallazgos similares. Gillet y sus colegas (2002) informaron 75 embarazos del Registro Francés de Fibrosis Quística. Casi 20% de los recién nacidos fue prematuro, y 30% tenía crecimiento retardado. La única muerte materna se debió a la sepsis por *Pseudomonas*, en una mujer cuyo FEV₁ antes del embarazo fue 60%. Sin embargo, a largo plazo, 17% de las mujeres murió y se confirmó fibrosis quística en cuatro bebés.

Las complicaciones maternas son desalentadoras. Patel y colaboradores (2015) recién consultaron la base de datos de muestras nacionales de pacientes hospitalizadas e informaron que la prevalencia de fibrosis quística en el embarazo tuvo un aumento lineal significativo de 2000 a 2010. Analizaron 1 119 mujeres afectadas en más de 12 millones de nacimientos e informaron una letanía de riesgos (cuadro 51-5). En contraste, los resultados perinatales fueron sorprendentemente buenos.

■ Trasplante de pulmón

La fibrosis quística es un antecedente frecuente de enfermedad que conduce al trasplante de pulmón. Gyi y colegas (2006) revisaron 10 embarazos en dichas mujeres y reportaron nueve neonatos nacidos vivos. Los resultados maternos fueron menos favorables. De las tres grávidas que desarrollaron rechazo durante el embarazo, todas tuvieron una función pulmonar en disminución progresiva y murieron de rechazo crónico a los 38 meses después del parto.

ENVENENAMIENTO CON MONÓXIDO DE CARBONO

El monóxido de carbono es un gas ubicuo, y la mayoría de los adultos no fumadores tiene una saturación de monóxihemoglobina carbónica de 1 a 3%. En los fumadores de cigarrillos, los niveles pueden ser tan altos como de 5 a 10%. El monóxido de carbono es la causa más frecuente de envenenamiento en todo el mundo (Stoller, 2007). Los niveles tóxicos se encuentran a menudo en áreas con ventilación inadecuada en las que se emplean calentadores de espacio.

CUADRO 51-5 Razones de probabilidad para las complicaciones maternas en 1 119 mujeres embarazadas con fibrosis quística en comparación con el grupo de control

Complicación	Razón de probabilidad
Asma	5
Diabetes	14
Trombofilia	6
Ventilación mecánica	32
Neumonía	69
Insuficiencia respiratoria	30
Lesión renal aguda	16
Muerte	125

Datos de Patel, 2015.

El monóxido de carbono es particularmente tóxico, porque es inodoro e insípido y tiene una alta afinidad por la unión a la hemoglobina. De este modo, desplaza el oxígeno e impide su transferencia, lo que conlleva a la hipoxia. Además de las secuelas agudas, que incluyen la muerte y la encefalopatía anóxica, los defectos cognitivos se desarrollan en la mitad de los pacientes después de la pérdida de la conciencia o en aquellos con niveles de monóxido de carbono >25% (Weaver, 2002). El daño cerebral hipóxico tiene predilección por la corteza cerebral y la materia blanca, y por los ganglios basales (Lo, 2007; Prockop, 2007). A veces aparece síndrome de Parkinson después de la recuperación (Hemphill, 2015).

■ Embarazo y envenenamiento con monóxido de carbono

A través de varias alteraciones fisiológicas, la tasa de producción de monóxido de carbono endógeno casi se duplica en el embarazo normal (Longo, 1977). Aunque la mujer embarazada no es más susceptible a la intoxicación por monóxido de carbono, el feto no tolera la exposición excesiva (Friedman, 2015). Con la exposición crónica, los síntomas maternos suelen aparecer cuando la concentración de carboxihemoglobina es de 5 a 20%. Los síntomas incluyen dolor de cabeza, debilidad, mareos, impedimentos físicos y visuales, palpitaciones, náuseas y vómitos. Con la exposición aguda, las concentraciones de 30 a 50% producen síntomas de colapso cardiovascular inminente. Los niveles >50% pueden ser fatales para la madre.

Debido a que la hemoglobina F tiene una afinidad aún mayor por el monóxido de carbono, los niveles de carboxihemoglobina fetal son 10 a 15% más altos que los de la madre. Esto puede deberse a la difusión facilitada (Longo, 1977). Es importante destacar que la vida media de la carboxihemoglobina es de 2 horas en la madre, pero de 7 horas en el feto. Debido a que el monóxido de carbono está unido tan estrechamente a la hemoglobina F, el feto puede estar hipóxico, incluso, antes de que los niveles de monóxido de carbono maternos estén apreciablemente elevados. Varias anomalías están asociadas con la exposición embrionaria, y la encefalopatía anóxica es la secuela principal de la exposición fetal tardía (Alehan, 2007; Aubard, 2000).

■ Tratamiento

Para todas las víctimas, el tratamiento de la intoxicación con monóxido de carbono es de soporte, junto con la administración inmediata de oxígeno inspirado a 100%. Las indicaciones para el tratamiento con oxígeno hiperbárico de las personas no embarazadas no están claras (Kao, 2005). Weaver y asociados (2002) informaron que el tratamiento con oxígeno hiperbárico minimiza la incidencia de defectos cognitivos en adultos, tanto en 6 semanas como en un año, en comparación con el oxígeno normobárico. Por lo general, el oxígeno hiperbárico se recomienda en el embarazo, si la exposición al monóxido de carbono ha sido "significativa" (Aubard, 2000; Ernst, 1998). El problema es cómo definir la exposición significativa (Friedman, 2015). Si bien los niveles de monóxido de carbono materno no predicen con exactitud los del feto, algunos médicos recomiendan la terapia hiperbárica, si los niveles maternos exceden de 15 a 20%. Con la evaluación del patrón de frecuencia cardíaca fetal, Towers y Corcoran (2009) describieron que los fetos afectados tenían un valor inicial elevado, variabilidad disminuida y aceleraciones y desaceleraciones ausentes. El tratamiento del recién nacido afectado con oxígeno hiperbárico también es controvertido (Bar, 2007).

Elkharat y sus colegas (1991) informaron tratamientos hiperbáricos exitosos en 44 mujeres embarazadas. Silverman y Montano (1997) reportaron sobre el logro del tratamiento en una mujer cuyos hallazgos neurológicos y cardiopulmonares anormales dis-

minuyeron, de forma paralela, con la resolución de las desaceleraciones variables asociadas en la frecuencia cardiaca fetal. Greingor y colaboradores (2001) utilizaron 2.5 atmósferas hiperbáricas con oxígeno a 100% durante 90 minutos, en una mujer embarazada de 21 semanas que tuvo un bebé sano a término. De acuerdo con la red Divers Alert Network, DAN (2016), en la Universidad de Duke, 700 cámaras están ubicadas en América del Norte y Central. La consulta de emergencia de la Red está disponible en el 919-684-9111.

REFERENCIAS

- Adhikari M, Pillay T, Pillay DG. Tuberculosis in the newborn: an emerging disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1108.
- Agha FP, Vade A, Amendola MA, et al. Effects of pregnancy on sarcoidosis. *Surg Gynecol Obstet* 1982;155:817.
- Ahmad A, Ahmed A, Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013;25(3):167.
- Ahmad H, Mehta NJ, Manikal VM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in pregnancy. *Chest* 2001;120:666.
- Alehan F, Erol I, Onay OS. Cerebral palsy due to nonlethal maternal carbon monoxide intoxication. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79(8):614.
- Ali Z, Ulrik CS. Incidence and risk factors for exacerbations of asthma during pregnancy. *J Asthma Allergy* 2013;6:53.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Asthma in pregnancy. Practice Bulletin No. 90, February 2008, Reaffirmed 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Influenza vaccination during pregnancy. Committee Opinion No. 608, September 2014, Reaffirmed 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Carrier screening for genetic conditions. Committee Opinion No. 691, March 2017.
- Andrews WW. Cesarean delivery for refractory status asthmaticus. *Obstet Gynecol* 2013;121:417.
- Anselmi A, Ruggieri VG, Letheulle J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy. *J Card Surg* 2015;30(10):781.
- Asadi Gharabaghi M, Allameh SF. Primary pulmonary cryptococcosis. *BMJ Case Rep* 2014;pii: bcr2014203821, 2014.
- Aubard Y, Magne I. Carbon monoxide poisoning in pregnancy. *BJOG* 2000;107:833.
- Badve SA, Ghate SD, Badve MS, et al. Tuberculosis of spine with neurological deficit in advanced pregnancy: a report of three cases. *Spine J* 2011; 11(1):e9.
- Bain E, Pierides KL, Clifton VL, et al. Interventions for managing asthma in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD010660.
- Bar R, Cohen M, Bentur Y, et al. Pre-labor exposure to carbon monoxide: should the neonate be treated with hyperbaric oxygenation? *Clin Toxicol* 2007;45(5):579.
- Barnes PJ. Asthma. In: Kasper D, Fauci A, Hauser SL, et al (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York, McGraw-Hill Education; 2015, p 1669.
- Baughman RP, Lower EE. Sarcoidosis. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a. ed. New York, McGraw-Hill Education; 2015, p. 2205.
- Bel EH. Mild asthma. *N Engl J Med* 2013;369(6):549.
- Belfort MA, Clark SL, Saade GR, et al. Hospital readmission after delivery: evidence for an increased incidence of nonurogenital infection in the immediate postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:35.e1.
- Belgi RH, Venkataramanan R, Caritis SN, et al. Oseltamivir for influenza in pregnancy. *Semin Perinatol* 2014;38(8):503.
- Bercovitch RS, Catanzaro A, Schwartz BS, et al. Coccidioidomycosis during pregnancy: a review and recommendations for management. *Clin Infect Dis* 2011;53(4):363.
- Blais L, Kettani FZ, Forget A. Relationship between maternal asthma, its severity and control and abortion. *Hum Reprod* 2013;28(4):908.
- Blais L, Suissa S, Boivin JF, et al. First treatment with inhaled corticosteroids and the prevention of admissions to hospital for asthma. *Thorax* 1998;53:1025.
- Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365(16):1471.
- Boczar M, Sawicka E, Zybert K. Meconium ileus in newborns with cystic fibrosis—results of treatment in the group of patients operated on in the years 2000–2014. *Dev Period Med* 2015;19(1):32.
- Boggess KA, Myers ER, Hamilton CD. Antepartum or postpartum isoniazid treatment of latent tuberculosis infection. *Obstet Gynecol* 2000;96:747.
- Bonham CA, Patterson KC, Strek ME. Asthma outcomes and management during pregnancy. *Chest* 2017 Sep 1 [Epub ahead of print].
- Bracken MB, Triche EW, Belanger K, et al. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 2003;102:739.
- Briggs GG, Freeman RK (eds.). *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 10a. ed. Philadelphia, Wolters Kluwer; 2015.
- Brito V, Niederman MS. Pneumonia complicating pregnancy. *Clin Chest Med* 2011;32:121.
- Caldwell JW, Asura EL, Kilgore WB, et al. Coccidioidomycosis in pregnancy during an epidemic in California. *Obstet Gynecol* 2000;95:236.
- Callaghan WM, Creanga AA, Jamieson DJ. Pregnancy-related mortality resulting from influenza in the United States during the 2009–2010 pandemic. *Obstet Gynecol* 2015;126:486.
- Cameron AJ, Skinner TA. Management of a parturient with respiratory failure secondary to cystic fibrosis. *Anaesthesia* 2005;60:77.
- Cantu J, Tita AT. Management of influenza in pregnancy. *Am J Perinatol* 2013;30:99.
- Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM, et al. Congenital tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330:1051.
- Cardonick EH, Naktin J, Berghella V. Neurosarcoidosis diagnosed during pregnancy by thoracoscopic lymph node biopsy. *J Reprod Med* 2000;45:585.
- Celada LJ, Drake WP. Targeting CD4(+) T cells for the treatment of sarcoidosis: a promising strategy? *Immunotherapy* 2015;7(1):57.
- Centers for Disease Control and Prevention. Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Disease Society of America. *MMWR* 2005a; 54(12):1.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using the QuantiFERON-TB gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR* 2005b;54(15):29.
- Centers for Disease Control and Prevention. Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza—Louisiana and Georgia—December 2006–January 2007. *MMWR* 2007;56(14):325.
- Centers for Disease Control and Prevention. Plan to combat extensively drug-resistant tuberculosis. *MMWR* 2009a;58(3):1.
- Centers for Disease Control and Prevention. Trends in tuberculosis—United States, 2008. *MMWR* 2009b;58(10):1.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnant women requiring intensive care—New York City, 2009. *MMWR* 2010a;59(11):321.
- Centers for Disease Control and Prevention. Decrease in reported tuberculosis cases—United States, 2009. *MMWR* 2010b;59(10):289.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health E-Stat: asthma prevalence, health care use and morbidity: United States, 2003–05. [Internet]. 2010c. [Accedido 5 may 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/asthma03-05/asthma03-05.htm>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Asthma attacks among persons with current asthma—United States, 2001–2010. *MMWR* 2013;62:93.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. [Internet]. May 3, 2016. [Accedido 5 may 2016a]. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult_OI.pdf.
- Centers for Disease Control and Prevention. Influenza (flu). [Internet]. 2016b. [Accedido 5 may 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu>.
- Chan AL, Juarez MM, Gidwani N, et al. Management of critical asthma syndrome during pregnancy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;45(1):45.
- Charlton RA, Hutchison A, Davis KJ, et al. Asthma management in pregnancy. *PLoS One* 2013;8(4):e60247.
- Chen YH, Keller J, Wang IT, et al. Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-base study. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:288.e1.
- Close A, Gimovsky A, Macri C. Adult respiratory distress due to Legionnaires disease in pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 2016;61(1–2):83.
- Cohen LE, di Sant Agnese PA, Friedlander J. Cystic fibrosis and pregnancy: a national survey. *Lancet* 1980;2:842.
- Cohen YZ, Dolin R. Influenza. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser DL, et al (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a. ed. New York, McGraw-Hill Education; 2015, p. 1209.
- Cossette B, Forget A, Beauchesne MF. Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax* 2013;68:724.

- Cox S, Posner SF, McPheeters M, *et al.* Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol* 2006;107:1315.
- Crum NF, Ballon-Landa G. Coccidioidomycosis in pregnancy: case report and review of the literature. *Am J Med* 2006;119:993.
- Cruz CA, Caughey AB, Jasmer R. Postpartum follow-up of a positive purified protein derivative (PPD) among an indigent population. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1455.
- Deighan M, Ash S, McMorro R. Anaesthesia for parturients with severe cystic fibrosis: a case series. *Int J Obstet Anesth* 2014;23(1):75.
- de Vries J, Drent M. Quality of life and health status in sarcoidosis: a review. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:121.
- Dewan P, Gomer S, Das S. Congenital tuberculosis: a rare manifestation of a common disease. *Paediatr Int Child Health* 2014;34(1):60.
- Ding H, Black CL, Ball S, *et al.* Influenza vaccination coverage among pregnant women—United States, 2014–15 influenza season. *MMWR* 2015;64(36):1000.
- Divers Alert Network: Chamber location and availability. [Internet]. [Accedido 5 May 2016]. Disponible en: <http://www.diversalertnetwork.org/medical>.
- Dodds L, McNeil SA, Fell DB, *et al.* Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007;17:463.
- Dolin R. Common viral respiratory infections. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York, McGraw-Hill Education; 2012. p. 1485.
- Dombrowski MP. Asthma and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:667.
- Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, *et al.* Asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004a;103:5.
- Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, *et al.* Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004b;190:737.
- Edenborough FP. Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction. *Thorax* 2001;56:648.
- Edenborough FP, Mackenzie WE, Stableforth DE. The outcome of 72 pregnancies in 55 women with cystic fibrosis in the United Kingdom 1977–1996. *BJOG* 2000;107:254.
- Edenborough FP, Stableforth DE, Webb AK, *et al.* The outcome of pregnancy in cystic fibrosis. *Thorax* 1995;50:170.
- Efferen LS. Tuberculosis and pregnancy. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:205.
- Elkharrat D, Raphael JC, Korach JM, *et al.* Acute carbon monoxide intoxication and hyperbaric oxygen in pregnancy. *Intensive Care Med* 1991;17:289.
- Elkins MR, Robinson M, Rose BR, *et al.* A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006;354:229.
- El-Messidi A, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, *et al.* Medical and obstetric outcomes among pregnant women with tuberculosis: a population-based study of 7.8 million births. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:797.e6.
- Eltonsy S, Blais L. Asthma during pregnancy and congenital malformations: the challenging task of separating the medication effect from asthma itself. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(5):1623.
- Ely EW, Peacock JE, Haponik EF, *et al.* Cryptococcal pneumonia complicating pregnancy. *Medicine* 1998;77:153.
- Enriquez R, Pingsheng W, Griffin MR, *et al.* Cessation of asthma medication in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:149.
- Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998;339:1603.
- Fanta CH. Asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1002.
- Figuerola-Damian R, Arrendondo-Garcia JL. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome. *Am J Perinatol* 1998;15:303.
- Finland M, Dublin TD. Pneumococcal pneumonias complicating pregnancy and the puerperium. *JAMA* 1939;112:1027.
- Fitzsimmons SC, Fitzpatrick S, Thompson D, *et al.* A longitudinal study of the effects of pregnancy on 325 women with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996;113:99.
- Friedman P, Guo XM, Stiller RJ, *et al.* Carbon monoxide exposure during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2015;70(11):705.
- Gazmararian JA, Petersen R, Jamieson DJ, *et al.* Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. *Obstet Gynecol* 2002;100:94.
- Getahun D, Ananth CV, Oyelese Y, *et al.* Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: associations with spontaneous premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:669.
- Getahun D, Ananth CV, Peltier MR. Acute and chronic respiratory disease in pregnancy: association with placental abruption. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1180.
- Getahun H, Matteelli A, Chaisson R, *et al.* Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med* 2015;372:2127.
- Giacobbe LE, Nguyen RH, Aguilera MN, *et al.* Effect of maternal cystic fibrosis genotype on diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;120(6):1394.
- Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, *et al.* In utero exposure to β -2-adrenergic receptor agonist drugs and risk for autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2016;137(2):1.
- Gillet D, de Brackeleer M, Bellis G, *et al.* Cystic fibrosis and pregnancy. Report from French data (1980–1999). *BJOG* 2002;109:912.
- Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on the course of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:63.
- Grant CC, Crane J, Mitchell EA, *et al.* Vitamin D supplementation during pregnancy and infancy reduces aeroallergen sensitisation: a randomized controlled trial. *Allergy* 2016;71(9):1325.
- Greingor JL, Tosi JM, Ruhlmann S, *et al.* Acute carbon monoxide intoxication during pregnancy. One case report and review of the literature. *Emerg Med J* 2001;18:399.
- Grindheim G, Toska K, Estensen ME, *et al.* Changes in pulmonary function during pregnancy: a longitudinal cohort study. *BJOG* 2012;119:94.
- Gyi KM, Hodson ME, Yacoub MY. Pregnancy in cystic fibrosis lung transplant recipients: case series and review. *J Cyst Fibros* 2006;5(3):171.
- Hadid V, Patenaude V, Oddy L, *et al.* Sarcoidosis and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 7 million births. *J Perinat Med* 2015;43(2):201.
- Hardin DS, Rice J, Cohen RC, *et al.* The metabolic effects of pregnancy in cystic fibrosis. *Obstet Gynecol* 2005;106(2):367.
- Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, *et al.* Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia in pregnant women. *J Infect Dis* 2002;185:422.
- Havliv DV, Kendall MA, Ive P, *et al.* Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365(16):1482.
- Hemphill JC, Smith WS, Gress DR. Neurologic critical care, including hypoxic-ischemic encephalopathy and subarachnoid hemorrhage. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser DL, *et al.* *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York, McGraw-Hill Education; 2015. p. 1782.
- Hendler I, Schatz M, Momirova V, *et al.* Association of obesity with pulmonary and nonpulmonary complications of pregnancy in asthmatic women. *Obstet Gynecol* 2006;108(1):77.
- Heron M. Deaths: leading causes for 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2016;65(2):1.
- Horsburgh CR Jr, Barry CE, Lange C. Treatment of tuberculosis. *N Engl J Med* 2015;373:2149.
- Horsburgh CR Jr, Rubin EJ. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2011;364:15:1441.
- Jacobs RF, Abernathy RS. Management of tuberculosis in pregnancy and the newborn. *Clin Perinatol* 1988;15:305.
- Jain S, Self WH, Wunderink RG, *et al.* Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med* 2015;373:415.
- Jamieson DJ, Rasmussen SA, Uyeki TM, *et al.* Pandemic influenza and pregnancy revisited: lessons learned from 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:6 suppl 1:S1.
- Jana N, Vasishta K, Jindal SK, *et al.* Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis. *Int J Gynecol Obstet* 1994;44:119.
- Jana N, Vasishta K, Saha SC, *et al.* Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 1999;341:645.
- Jenkins TM, Troiano NH, Grave CR, *et al.* Mechanical ventilation in an obstetric population: characteristics and delivery rates. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:549.
- Jhung MA, Nelson DI, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreaks of avian influenza A (H5N2), and (H5N8), and (H5N1) among birds—United States, December 2014–January 2015. *MMWR* 2015;64(4):111.
- Jin Y, Carriere KC, Marrie TJ, *et al.* The effects of community-acquired pneumonia during pregnancy ending with a live birth. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:800.
- Kalita J, Misra UK, Prasad S, *et al.* Safety and efficacy of levofloxacin versus rifampicin in tuberculous meningitis: an open-label randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(8):2246.
- Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, *et al.* Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation* 2015;131(7):624.
- Kao LW, Nañagas KA. Carbon monoxide poisoning. *Med Clin North Am* 2005;89(6):1161.
- Karim SSA, Naidoo K, Grobler A, *et al.* Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011;365(16):1492.
- Kelly W, Massoumi A, Lazarus A. Asthma in pregnancy: physiology, diagnosis, and management. *Postgrad Med* 2015;127(4):349.

- Kent NE, Farquharson DF. Cystic fibrosis in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1993;149:809.
- Kenyon N, Zeki AA, Albertson TE, *et al.* Definition of critical asthma syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;48(1):1.
- Khan AD, Magee E, Grant G, *et al.* Tuberculosis—United States, 1993-2010. *MMWR* 2013;3:149.
- Kowada A. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay for TB screening of HIV positive pregnant women in low TB incidence countries. *J Infect* 2014;688:32.
- Kruszka SJ, Gherman RB. Successful pregnancy outcome in a lung transplant recipient with tacrolimus immunosuppression. A case report. *J Reprod Med* 2002;47:60.
- Kutlu T, Tugrul S, Aydin A, *et al.* Tuberculosis meningitis in pregnancy presenting as hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:357.
- Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, *et al.* Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006;354:1455.
- Lai RP, Meintjes G, Wilkinson RJ. HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Semin Immunopathol* 2016;38(2):185.
- Lam CM, Wong SF, Leung TN, *et al.* A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG* 2004;111:771.
- Lazarus SC. Emergency treatment of asthma. *N Engl J Med* 2010;363(8):755.
- Lessnau KD, Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature. *Chest* 2003;123:953.
- Levison JH, Barbieri RL, Katx JT, *et al.* Hard to conceive. *N Engl J Med* 2010;363(10):965.
- Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, *et al.* Multidisciplinary approach to management of maternal asthma (MAMMA): a randomized controlled trial. *Chest* 2014;145(5):1046.
- Lin HC, Lin HC, Chen SF. Increased risk of low birthweight and small for gestational age infants among women with tuberculosis. *BJOG* 2010;117(5):585.
- Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, *et al.* Effect of prenatal supplementation with vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: the VDAART randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(4):362.
- Liu S, Wen SW, Demissie K, *et al.* Maternal asthma and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:90.
- Llewellyn M, Cropley I, Wilkinson RJ, *et al.* Tuberculosis diagnosed during pregnancy: a prospective study from London. *Thorax* 2000;55:129.
- Lo CP, Chen SY, Lee KW, *et al.* Brain injury after acute carbon monoxide poisoning: early and late complications. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(4):W205.
- Longo L. The biologic effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:69.
- Louie JK, Sailbay CJ, Kang M, *et al.* Pregnancy and severe influenza infection in the 2013–2014 influenza season. *Obstet Gynecol* 2015;125(1):184.
- Mabie WC, Barton JR, Wasserstrum N, *et al.* Clinical observations on asthma in pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1992;1:45.
- Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, *et al.* Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med* 2014;371(10):918.
- Maisel JA, Lynam T. Unexpected sudden death in a young pregnant woman: unusual presentation of neurosarcoidosis. *Ann Emerg Med* 1996;28:94.
- Mandell LA, Wunderink RG. Pneumonia. In: Kasper DL, Fauci A, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a. ed. New York, McGraw-Hill Education; 2015. p. 803.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, *et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:S27.
- Mansour MK, Ackman JB, Branda JA, *et al.* Case 32–2015: a 57-year-old man with severe pneumonia and hypoxemic respiratory failure. *New Engl J Med* 2015;373:1554.
- Masur H, Morris A. Pneumocystis infections. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a. ed. New York, McGraw-Hill Education; 2015. p. 1358.
- Mayer AP, Morris MF, Panse PM, *et al.* Does the presence of mediastinal adenopathy confer a risk for disseminated infection in immunocompetent persons with pulmonary coccidioidomycosis? *Mycoses* 2013;56(2):145.
- Mazurek GH, Vernon A, LoBue P, *et al.* Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States, 2010. *MMWR* 59(5):2, 2010.
- Mendola P, Laughon SK, Männistö TI, *et al.* Obstetric complications among US women with asthma. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(2):127.e1.
- Mert A, Kumbasar H, Ozaras R, *et al.* Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:563.
- Mertz D, Geraci J, Winkup J, *et al.* Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine* 2017;35:521.
- Mnyani CN, McIntyre JA. Tuberculosis in pregnancy. *BJOG* 2011;118(2):226.
- Moberley S, Holden J, Tatham DP, *et al.* Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD000422.
- Moore AR, Rogers FM, Dietrick D, *et al.* Extrapulmonary tuberculosis in pregnancy masquerading as a degenerating leiomyoma. *Obstet Gynecol* 2008;111(2):551.
- Moran GJ, Rothman RE, Volturo GA. Emergency management of community-acquired bacterial pneumonia: what is new since the 2007 Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2013;31:602.
- Murphy VE, Namazy JA, Powell H, *et al.* A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG* 2011;118:1314.
- Murphy VE, Powell H, Wark PA. A prospective study of respiratory viral infection in pregnant women with and without asthma. *Chest* 2013a;144(2):420.
- Murphy VE, Wang G, Namazy JA, *et al.* The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalization among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013b;120(7):812.
- Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014;371:1619-28.
- Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, *et al.* Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014;2:395.
- Nanda S, Agarwal U, Sangwan K. Complete resolution of cervical spinal tuberculosis with paraplegia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:569.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma, 2007. [Internet]. [Accedido 5 May 2016]. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/pro/guidelines/current/asthma-guidelines>.
- Ng WF, Wong SF, Lam A, *et al.* The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: a pathophysiological evaluation. *Pathology* 2006;38:210.
- Nguyen HT, Pandolfini C, Chiodini P, *et al.* Tuberculosis care for pregnant women: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2014;14:617.
- Nigam A, Prakash A, Pathak P, *et al.* Bilateral psoas abscess during pregnancy presenting as an acute abdomen: atypical presentation. *BMJ Case Rep* 2013;pii: 2013:bcr200860.
- Obobo IK, Reed C, Gargiullo P, *et al.* Benefit of early initiation of influenza antiviral treatment to pregnant women hospitalized with laboratory-confirmed influenza. *J Infect Dis* 2016;214(4):507.
- Olson GL. Cystic fibrosis in pregnancy. *Semin Perinatol* 1997;21:307.
- Osowicki J, Wang S, McKenzie C, *et al.* Congenital tuberculosis complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(1):108.
- Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis. A systematic review. *JAMA* 2002;287:1301.
- Paranyuk Y, Levine G, Figueroa R. Candida septicemia in a pregnant woman with hyperemesis receiving parenteral nutrition. *Obstet Gynecol* 2006;107:535.
- Patel EM, Swamy GK, Heine RP, *et al.* Medical and obstetric complications among pregnant women with cystic fibrosis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:98.e1.
- Patel S, Lee RH. The case of the sinister spores: the patient was hospitalized for a menacing infection in the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(5):417.e1.
- Pillay T, Khan M, Moodley J, *et al.* Perinatal tuberculosis and HIV-1: considerations for resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2004;4:155.
- Pilmis B, Jullien V, Sobel J, *et al.* Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(1):14.
- Powe NR, Peterson PG, Mark EJ. Case 27-2015: a 78-year-old man with hypercalcemia and renal failure. *N Engl Med* 2015;373:864.
- Prevost MR, Fung Kee Fung KM. Tuberculous meningitis in pregnancy—implications for mother and fetus: case report and literature review. *J Matern Fetal Med* 1999;8:289.
- Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review. *J Neurol Sci* 2007;262(1–2):122.
- Racusin DA, Fox KA, Ramin SM. Severe acute asthma. *Semin Perinatol* 2013;37(4):234.
- Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 H1N1 Influenza and pregnancy—5 years later. *N Engl J Med* 2014;371:1373.

- Raviglione MC. Tuberculosis. In: Kasper DL, Fauci A, Hauser SL, *et al* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a. ed. New York, McGraw-Hill Education; 2015. p 1102.
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, *et al*. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472.
- Rey E, Boulet LP. Asthma in pregnancy. *BMJ* 2007;334:582.
- Rodgers HC, Knox AJ, Toplis PH, *et al*. Successful pregnancy and birth after IVF in a woman with cystic fibrosis. *Human Reprod* 2000;15:2152.
- Rogers VL, Sheffield JS, Roberts SW, *et al*. Presentation of seasonal influenza A in pregnancy: 2003–2004 influenza season. *Obstet Gynecol* 2010;115(5):924.
- Rolston DH, Shnider SM, de Lorimer AA. Uterine blood flow and fetal acid-base changes after bicarbonate administration to the pregnant ewe. *Anesthesiology* 1974;40:348.
- Rosenstein NE, Emery KW, Werner SB, *et al*. Risk factors for severe pulmonary and disseminated coccidioidomycosis: Kern County, California, 1995–1996. *Clin Infect Dis* 2001;32:708.
- Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:1992.
- Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet* 2003;67(5):471.
- Saad AF, Rahman M, Maybauer DM, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnant and postpartum women with H1N1-related acute respiratory distress syndrome. *Obstet Gynecol* 2016;127:241.
- Sackoff JE, Pfeiffer MR, Driver CR, *et al*. Tuberculosis prevention for non-U.S.-born pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:451.
- Sawicki E, Stewart K, Wong S. Management of asthma by pregnant women attending an Australian maternity hospital. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2012;52(2):183.
- Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. Influenza-attributed hospitalization rates among pregnant women in Canada 1994–2000. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:622.
- Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, *et al*. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:283.
- Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, *et al*. Spirometry is related to perinatal outcomes in pregnant women with asthma. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:120.
- Schechter MS, Quittner AL, Konstan MW, *et al*. Long-term effects of pregnancy and motherhood on disease outcomes of women with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10(3):213.
- Schulte JM, Bryan P, Dodds S, *et al*. Tuberculosis skin testing among HIV-infected pregnant women in Miami, 1995 to 1996. *J Perinatol* 2002;22:159.
- Scott C, Kirking HL, Jeffries C, *et al*. Tuberculosis trends—United States, 2014. *MMWR* 2015;64(10):265.
- Selroos O. Sarcoidosis and pregnancy: a review with results of a retrospective survey. *J Intern Med* 1990;227:221.
- Shaner J, Coscia LA, Constantinescu S, *et al*. Pregnancy after lung transplant. *Prog Transplant* 2012;22(2):134.
- Shariatizadeh MR, Marrie TJ. Pneumonia during pregnancy. *Am J Med* 2006;119:872.
- Sheffield JS, Cunningham FG. Management of community-acquired pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;114(4):915.
- Sherer DM, Osho JA, Zinn H, *et al*. Peripartum disseminated extrapulmonary tuberculosis simulating ovarian carcinoma. *Am J Perinatol* 2005;22:383.
- Silverman RK, Montano J. Hyperbaric oxygen treatment during pregnancy in acute carbon monoxide poisoning. A case report. *J Reprod Med* 1997;42:309.
- Smith SM, Smucny J, Fahey T. Antibiotics for acute bronchitis. *JAMA* 2014;312(24):2678.
- Sobczyńska-Tomaszewska A, Bak D, Wolski JK, *et al*. Molecular analysis of defects in the CFTR gene and AZF locus of the Y chromosome in male infertility. *J Reprod Med* 2006;51(2):120.
- Sobhy S, Babiker Z, Zamora J, *et al*. Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2017;124:727.
- Sokolow LZ, Naleway AL, Li DK, *et al*. Severity of influenza and noninfluenza acute respiratory illness among pregnant women, 2010–2012. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:202.e1.
- Sorscher EJ. Cystic fibrosis. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a. ed. New York, McGraw-Hill Education; 2015. p. 1697.
- Southern KW, Mérelle MM, Dankert-Roelse JE, *et al*. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD001402.
- Spiegel E, Shoham-Vardi I, Sergienko R, *et al*. Maternal bronchial asthma is an independent risk factor for long-term respiratory morbidity of the offspring. Abstract No. 817. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:S425.
- Spinello IM, Johnson RH, Baqi S. Coccidioidomycosis and pregnancy: a review. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1111:358.
- Stoller KP. Hyperbaric oxygen and carbon monoxide poisoning: a critical review. *Neurol Res* 2007;29(2):146.
- Stratton P, Mofenson LM, Willoughby AD. Human immunodeficiency virus infection in pregnant women under care at AIDS Clinical Trials Centers in the United States. *Obstet Gynecol* 1992;79:364.
- Swamy GK, Heine RP. Vaccinations for pregnant women. *Obstet Gynecol* 2015;125:212.
- Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, *et al*. A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:991.
- Taylor AW, Mosimaneotsile B, Mathebula U, *et al*. Pregnancy outcomes in HIV-infected women receiving long-term isoniazid prophylaxis for tuberculosis and antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2013;195637.
- Terraneo S, Polverino E, Cilloniz C, *et al*. Severity and outcomes of community acquired pneumonia in asthmatic patients. *Respir Med* 2014;108(11):1713.
- Thorpe-Beeston JG, Madge S, Gyi K, *et al*. The outcome of pregnancies in women with cystic fibrosis—single centre experience 1998–2011. *BJOG* 2013;120(3):354.
- Tita AT, Andrews WW. Influenza vaccination and antiviral therapy in pregnant women. *J Infect Dis* 2016;214(4):505.
- Török ME, Farrar JJ, *et al*. When to start antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365(16):1538.
- Torres A, Menéndez R. Hospital admission in community-acquired pneumonia. [Español]. *Med Clin (Barc)* 2008;131(6):216.
- Towers CV, Corcoran VA. Influence of carbon monoxide poisoning on the fetal heart monitor tracing: a report of 3 cases. *J Reprod Med* 2009;54(3):184.
- Triche EW, Saftlas AF, Belanger K, *et al*. Association of asthma diagnosis, severity, symptoms, and treatment with risk of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;104:585.
- Varner MW, Rice MM, Anderson B, *et al*. Influenza-like illness in hospitalized pregnant and postpartum women during the 2009.2010 H1N1 pandemic. *Obstet Gynecol* 2011;118(3).
- Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, *et al*. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;373:220.
- Wallmüller C, Domanovits H, Mayr FB, *et al*. Cardiac arrest in a 35-year-old pregnant woman with sarcoidosis. *Resuscitation* 2012;83(6):e151.
- Walzer PD. Pneumocystis infection. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, *et al* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York, McGraw-Hill; 2005. p. 1194.
- Wang G, Murphy VE, Namazy J, *et al*. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(9):934–42.
- Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, *et al*. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002;347:1057.
- Wendel PJ, Ramin SM, Hamm CB, *et al*. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:150.
- Wenzel RP, Fowler AA 3rd. Acute bronchitis. *N Engl J Med* 2006;355:2125.
- Wexler ID, Johnnesson M, Edenborough FP, *et al*. Pregnancy and chronic progressive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:330.
- Wise RA, Polito AJ, Krishnan V. Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:1.
- Wong SF, Chow KM, Leung TN, *et al*. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:292.
- Wunderink RG. How important is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of community-acquired pneumonia and what is best antimicrobial therapy? *Infect Dis Clin North Am* 2013;27(1):177.
- Yost NP, Bloom SL, Richey SD, *et al*. An appraisal of treatment guidelines for antepartum community-acquired pneumonia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:131.
- Youssef D, Raval B, El-Abbassi A, *et al*. Pulmonary blastomycosis during pregnancy: case report and review of the literature. *Tenn Med* 2013;106(3):37.
- Zairina E, Abramson MJ, McDonald CF, *et al*. A prospective cohort study of pulmonary function during pregnancy in women with and without asthma. *J Asthma* 2015;12:1.
- Zeeman GG, Wendel GD, Cunningham FG. A blueprint for obstetrical critical care. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:532.
- Zenner D, Kruijshaar ME, Andrews N, *et al*. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(7):779.
- Zumla A, Raviglione M, Hafner R, *et al*. Tuberculosis. *N Engl J Med* 2013;368:745.

CAPÍTULO 52

Trastornos tromboembólicos

FISIOPATOLOGÍA	1004
TROMBOFILIAS	1005
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	1010
TROMBOFLEBITIS VENOSA SUPERFICIAL	1016
EMBOLISMO PULMONAR	1016
TROMBOPROFILAXIS	1019

El paciente se queja de dolor precordial intenso y repentino, se pone pálido y presenta síntomas de disnea profunda y, finalmente, falta de aire. Estos embolismos, sin embargo, no siempre son fatales, una pequeña proporción de los pacientes se recupera. El tratamiento es puramente paliativo.

—J. Whitridge Williams (1903)

Durante el siglo pasado, la frecuencia de tromboembolismo venoso (VTE, *venous thromboembolism*) durante el puerperio disminuyó de forma notable, en la medida en que se practicó ampliamente la deambulación temprana. Sin embargo, a pesar de este y otros avances en la prevención y el tratamiento, el tromboembolismo sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna. De hecho, el tromboembolismo pulmonar representó en Estados Unidos 9.2% de las muertes relacionadas con el embarazo entre 2011 y 2013 (Creanga, 2017).

Es baja la incidencia absoluta de VTE durante el embarazo, de 1 o 2 casos por cada 1 000 embarazos. Sin embargo, el riesgo es unas cinco veces mayor que entre las mujeres que no están embarazadas (Greer, 2015). Se identifica casi el mismo número de casos antes y después del parto. La trombosis venosa profunda, por sí sola, es más frecuente antes del parto, mientras que el embolismo

pulmonar es más común en las primeras 6 semanas posteriores (Jacobsen, 2008). Se estima que la incidencia de una complicación tromboembólica durante el puerperio es de 22 eventos por cada 100 000 partos. Y aunque esta cifra aún resulta elevada, el riesgo se reduce a unos 3 casos por cada 100 000 durante las 6 semanas del segundo periodo posparto (Kamel, 2014).

FISIOPATOLOGÍA

Rudolf Virchow (1856) postuló que la estasis, el traumatismo local en la pared del vaso y la hipercoagulabilidad predisponían a la trombosis venosa. Durante un embarazo normal, aumenta el riesgo de ocurrencia de cada uno de estos eventos. El agrandamiento del útero provoca una compresión de las venas pélvicas y de la vena cava inferior, y hace que el sistema venoso de la extremidad inferior sea particularmente vulnerable a la estasis. De su propia revisión, Marik y Plante (2008) han citado que se produce una reducción de 50% en la velocidad del flujo venoso de las piernas, y que esta reducción dura, desde el inicio del tercer trimestre, hasta 6 semanas después del parto. La estasis es el más constante factor que predispone al riesgo de una trombosis venosa. Además, tanto la estasis venosa como el parto pueden contribuir a una lesión de las células endoteliales. Por último, como se indica en el Apéndice (p. 1256), la síntesis de la mayoría de los factores de coagulación aumenta notablemente durante el embarazo y favorece la coagulación.

En el **cuadro 52-1** se muestran las condiciones que propician el desarrollo de un tromboembolismo durante el embarazo. La más importante es que exista un antecedente personal de trombosis. Para más precisión: de 15 a 25% de todos los casos de VTE durante el embarazo son eventos recurrentes (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017b). La magnitud de otros riesgos se estimó en un estudio a partir de 7 177 casos de VTE durante el embarazo y 7 158 eventos durante el periodo posparto (James, 2006). Los riesgos calculados de tromboembolismo casi se duplicaron en mujeres con gestación multifetal, anemia, hipermesmesis, hemorragia y parto por cesárea. El riesgo fue aún mayor en los casos complicados por una infección posparto. Waldman y

CUADRO 52-1 Algunos factores de riesgo asociados con un mayor riesgo de tromboembolismo

Obstétrico	General
Parto por cesárea	Edad 35 años o mayor
Histerectomía por cesárea	Anomalía anatómica ^a
Diabetes	Cáncer
Hemorragia y anemia	Enfermedad del tejido conectivo
Hiperemesis	Deshidratación
Inmovilidad: reposo prolongado en cama	Inmovilidad: viaje a grandes distancias
Gestación multifetal	Infección y enfermedad inflamatoria
Multiparidad	Enfermedad mieloproliferativa
Preeclampsia	Síndrome nefrótico
Infección puerperal	Obesidad
Muerte fetal	Uso de anticonceptivos orales
	Cirugía ortopédica
	Paraplejía
	Tromboembolismo previo
	Enfermedad de las células falciformes
	Tabaquismo
	Trombofilia

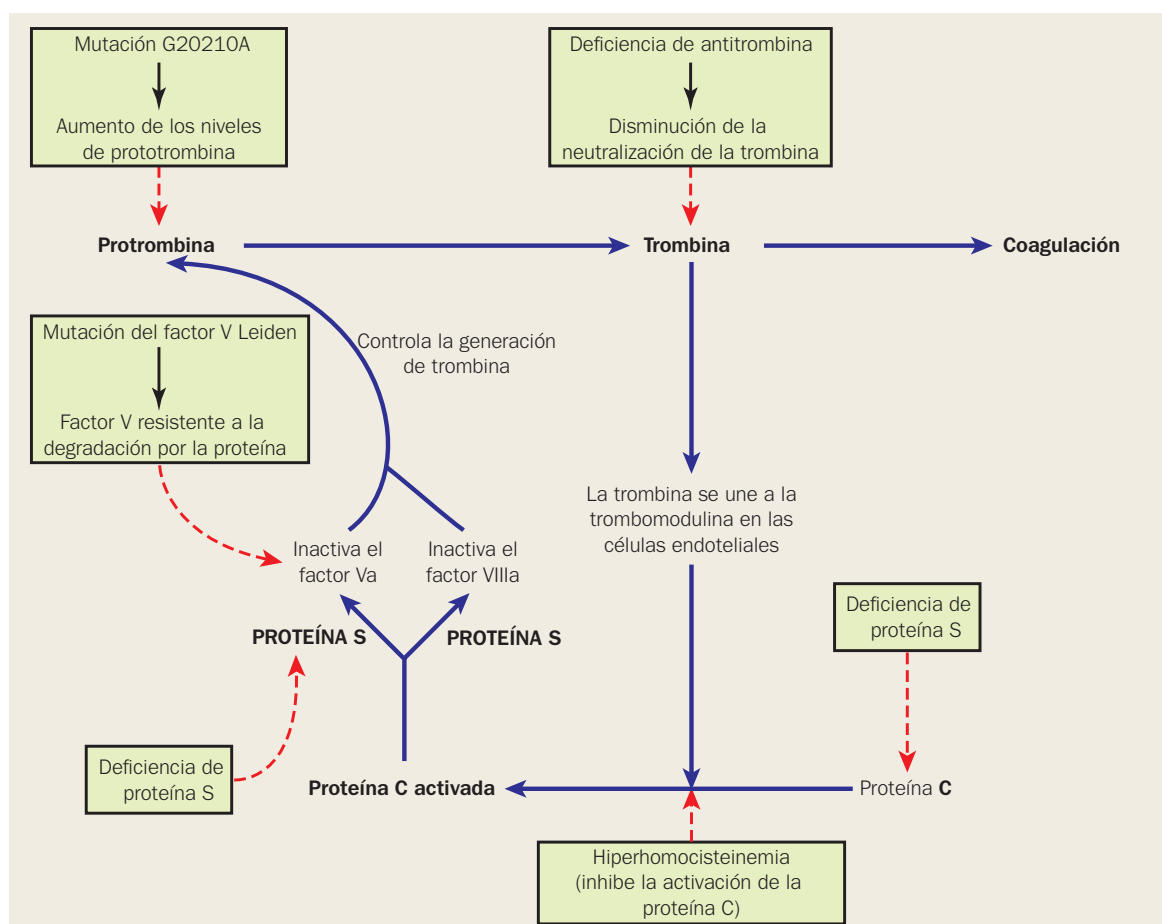
^a Incluye el síndrome de May-Thurner (síndrome de compresión de la vena ilíaca).

asociados (2013) hallaron que el riesgo de VTE era ligeramente superior en mujeres con edad materna avanzada, y que casi se duplicó en mujeres con gran paridad, trastorno hipertensivo, parto por cesárea u obesidad. Los riesgos también aumentaron de un modo significativo entre las mujeres que presentaron una muerte fetal o que se sometieron a una histerectomía periparto.

El factor de riesgo individual más importante es una trombofilia determinada genéticamente. Se estima que 20-50% de las mujeres que desarrollan una trombosis venosa durante el embarazo o el posparto tienen un trastorno genético subyacente identificable (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017b).

TROMBOFILIAS

Existen varias proteínas reguladoras importantes que actúan como inhibidores en la cascada de la coagulación (figura 52-1). Los valores normales de muchas de estas proteínas durante el embarazo se encuentran en el Apéndice (p. 1256). Las deficiencias hereditarias o adquiridas de estas proteínas inhibitorias se denominan, en conjunto, *trombofilias*. Este tipo de deficiencias puede conducir tanto a la hipercoagulabilidad como a VTE recurrentes (Connors, 2017). Aunque estos trastornos se presentan de manera colectiva en 15% de la población europea blanca, este 15% aproximado es responsable de casi 50% de todos los eventos tromboembólicos durante el embarazo (Lockwood, 2002; Pierangeli, 2011). Algunos de los rasgos de las trombofilias hereditarias más comunes se resumen en el cuadro 52-2.

**FIGURA 52-1** Trombofilias hereditarias y su(s) efecto(s) en la cascada de la coagulación.

CUADRO 52-2 Trombofilias hereditarias y su asociación con cuadros de tromboembolismo venoso (VTE) durante el embarazo			
Mutación	Riesgo de VTE por embarazo (sin antecedente) (%)	Riesgo de VTE por embarazo (VTE previo) (%)	Índice de probabilidades de VTE ^a
Factor V Leiden heterocigoto	0.5-1.2	10	6.4
Factor V Leiden homocigoto	4	17	35.8
Gen de la protrombina heterocigoto	<0.5	>10	5.1
Gen de la protrombina homocigoto	2-4	>17	21.1
Factor V Leiden/protrombina doble heterocigoto	4-5	>20	21.2
Deficiencia de antitrombina	3-7	40	9.5
Deficiencia de proteína C	0.1-0.8	4-17	9.3
Deficiencia de proteína S	0.1	0-22	7.0

^a Índice de probabilidades para el VTE asociado al embarazo en comparación con las no portadoras grávidas. Datos del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017c; Croles, 2017.

■ Trombofilias hereditarias

A menudo los pacientes con trastornos trombofílicos hereditarios tienen antecedentes familiares de trombosis. Las trombofilias hereditarias también se encuentran en hasta la mitad de todos los pacientes que presentan VTE antes de los 45 años, especialmente en aquellos cuyo evento ocurrió en ausencia de factores de riesgo bien reconocidos. De mayor importancia es el antecedente familiar de muerte súbita debida a un embolismo pulmonar o un historial de múltiples miembros de la familia que hayan requerido terapia de anticoagulación a largo plazo debido a trombosis recurrentes (Anderson, 2011).

Deficiencia de antitrombina

La antitrombina, que se sintetiza en el hígado, es uno de los más importantes inhibidores de la trombina y desactiva la trombina y el factor Xa (Rhéaume, 2016). En particular, la heparina acelera la velocidad de interacción de la antitrombina con su blanco (Anderson, 2011). El déficit de antitrombina puede deberse a cientos de mutaciones diferentes que casi siempre son autosómicas dominantes. El déficit de tipo I se debe a la síntesis reducida de antitrombina biológicamente normal, y el de tipo II se caracteriza por niveles normales de antitrombina con actividad funcional reducida (Anderson, 2011). El déficit de antitrombina homocigótico es letal.

El déficit de antitrombina es raro, afecta a alrededor de 1 entre 500-5 000 personas (Ilonczai, 2015; Rhéaume, 2016). Es la más trombogénica de las coagulopatías hereditarias. De hecho, la deficiencia de antitrombina se asocia con un riesgo relativo 25-50 veces mayor de VTE en la población general y a un riesgo seis veces mayor de complicaciones tromboembólicas durante el embarazo (Ilonczai, 2015). Los afectados tienen cerca de un 50% de riesgo de VTE de por vida (Duhl, 2007).

Sabadell y colaboradores (2010) estudiaron los resultados de 18 embarazos complicados por déficit de antitrombina. Doce de estas mujeres se trataron con dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular (LMWH, *low-molecular-weight heparin*), y seis no se trataron, porque aún no se había diagnosticado el déficit de antitrombina. Tres de las pacientes no tratadas sufrieron un episodio tromboembólico, mientras que esto no ocurrió en ninguna del gru-

po tratado. Las mujeres no tratadas también tuvieron un 50% de riesgo de muerte fetal y de crecimiento fetal retardado. Sin embargo, ninguna de las mujeres tratadas presentó muerte fetal y sólo una cuarta parte desarrolló crecimiento fetal retardado. Ilonczai y colegas informaron resultados similares (2015). García-Botella y colaboradores (2016) describieron una trombosis de la vena mesentérica en una mujer embarazada con deficiencia de antitrombina. En una revisión de casos de 23 recién nacidos con deficiencia de antitrombina, el resultado fue que hubo 11 casos de trombosis y 10 muertes infantiles (Seguin, 1994).

Dados los riesgos, todas las mujeres afectadas se tratan durante el embarazo con heparina, independientemente de si ya han tenido una trombosis previa. Cuando se requiere la anticoagulación, como durante la cirugía o el parto, Paidas y sus colegas (2016) encontraron que el tratamiento con antitrombina humana recombinante protegió contra el desarrollo de VTE. Sharpe y asociados (2011) describen el uso exitoso de infusiones de concentrado de antitrombina más anticoagulación terapéutica en una mujer embarazada con deficiencia de antitrombina que desarrolló una trombosis, a pesar del tratamiento con LMWH, durante el tercer trimestre.

Deficiencia de proteína C

Cuando se une la trombina a la trombomodulina en las células endoteliales de los pequeños vasos, se neutralizan sus actividades procoagulantes. Esta unión también activa a la proteína C, un anticoagulante natural que, en presencia de la proteína S, controla la generación de trombina, en parte, mediante la inactivación de los factores Va y VIIIa (véase figura 52-1). La actividad de la proteína C aumenta de forma modesta, pero significativa, a lo largo de la primera mitad del embarazo, y algunos han especulado que este aumento puede desempeñar una función en el mantenimiento del embarazo temprano, a través de vías reguladoras anticoagulantes e inflamatorias (Said, 2010b).

Se han descrito más de 160 diferentes mutaciones autosómicas dominantes para el gen de la proteína C (Louis-Jacques, 2016). La prevalencia de la deficiencia de proteína C es 2-3 por 1 000 individuos, pero muchos de ellos no tienen un antecedente de trombosis, porque la expresión fenotípica es muy variable (Anderson, 2011). Estas estimaciones de prevalencia se corresponden

con valores umbral de una actividad funcional de 50-60%, que son utilizados por la mayoría de los laboratorios y que están asociados con un riesgo 6-12 veces mayor de VTE (Lockwood, 2012).

Deficiencia de proteína S

Este anticoagulante que circula es activado por la proteína C, lo que mejora la capacidad de la proteína S de inactivar a los factores Va y VIIIa (véase figura 52-1). La deficiencia de proteína S puede estar causada por más de 130 mutaciones diferentes, con una prevalencia agregada de 0.3-1.3 por 1 000 individuos, aproximadamente (Louis-Jacques, 2016). La deficiencia de proteína S puede medirse por la determinación antigénica de los niveles de S libres, funcionales y totales. Los tres disminuyen de manera sustancial durante una gestación normal (Apéndice, p. 1256). Por tanto, es difícil el diagnóstico en mujeres embarazadas, así como en aquellas que toman ciertos anticonceptivos orales (Archer, 1999). Si es necesaria la detección durante el embarazo, los valores de umbral para los niveles de antígeno de proteína S libre en el segundo y tercer trimestres se han identificado en <30 y <24%, respectivamente. Entre las personas con antecedentes familiares positivos, el riesgo de VTE en el embarazo es de un 6-7% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017c).

Conard y colaboradores (1990) describieron la trombosis en cinco de 29 mujeres embarazadas con deficiencia de proteína S. Ellos, al igual que Burneo y sus colegas (2002), reportaron trombosis de la vena cerebral materna. En el neonato, un déficit de las proteínas C o S homocigóticas, por lo general, se asocia con un fenotipo clínico fatal conocido como *púrpura fulminante* (Shanbhag, 2015).

Resistencia a la proteína C activada: Mutación del factor V Leiden

El más frecuente de los síndromes conocidos de trombofilia es la resistencia a la proteína C activada. Se caracteriza por la resistencia del plasma a los efectos anticoagulantes de la proteína C activada. Hay varias mutaciones que crean esta resistencia, pero la más común es la mutación del factor V Leiden, que lleva el nombre de la ciudad en la que se describió. Esta mutación sin sentido en el gen del factor V resulta de una sustitución de arginina por glutamina en la posición 506 del polipéptido del factor V. Como resultado de esta mutación, el factor V activado se neutraliza unas diez veces más lentamente por la proteína C activada (véase figura 52-1). Esto conduce a una elevada generación de trombina (MacCallum, 2014).

La herencia heterocigótica del factor V Leiden es la trombofilia hereditaria más común. Se encuentra en 3-15% de las poblaciones europeas seleccionadas y en 3% de los afroamericanos, pero está prácticamente ausente en los negros africanos y en los asiáticos (Lockwood, 2012). Una teoría de su prevalencia relativamente alta sugiere que el estado heterocigoto puede conferir una ventaja de supervivencia, quizá debido a la reducción del sangrado con el parto o trauma (MacCallum, 2014).

Las mujeres que son heterocigotas para el factor V Leiden representan un 40% de los casos de VTE durante el embarazo. Sin embargo, el riesgo real entre las mujeres embarazadas que son heterocigotas y que no tienen antecedentes personales o un familiar de primer grado con un episodio trombótico antes de los 50 años de edad, es de 5 a 12 eventos por 1 000 grávidas (consúltese cuadro 52-2). En contraste, este riesgo aumenta, al menos un 10%, entre las mujeres embarazadas con antecedentes personales o familiares. Las mujeres embarazadas que son homocigotas sin antecedentes personales o familiares tienen un riesgo de 1-4% de VTE, mientras que en el caso de aquellas que tienen antecedente, el

riesgo es aproximadamente de 17% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017c).

El diagnóstico durante el embarazo se realiza mediante el análisis de DNA para el gen del factor V mutante. El bioensayo no se emplea debido a la resistencia normal que se desarrolla después del embarazo temprano, a causa de alteraciones en las concentraciones de otras proteínas de la coagulación (Walker, 1997). Cabe destacar que la resistencia a la proteína C activada también puede ser causada por el síndrome antifosfolípido, que se describe en la página 1008 y también se detalla en el capítulo 59 (p. 1143).

Para evaluar la importancia del pronóstico de la mutación del factor V Leiden durante el embarazo, Kjellberg y sus colegas (2010) compararon los resultados de 491 portadoras con los de 1 055 mujeres del grupo de control. Los tres eventos tromboembólicos ocurrieron entre las portadoras. Sin embargo, las tasas de nacimientos prematuros, el peso al nacer o las tasas de complicaciones hipertensivas no difirieron entre los dos grupos. En un estudio observacional y prospectivo de unas 5 000 mujeres, realizado por la Red de Unidades de Medicina Materno-Fetal, la incidencia de genes mutantes heterocigotos fue de 2.7% (Dizon-Townson, 2005). De tres casos de embolismo pulmonar y uno de trombosis venosa profunda —una tasa de 0.8 por 1 000 embarazos— ninguno se reportó entre estas portadoras. Además, en las mujeres heterocigotas no fueron elevados los riesgos de preeclampsia, desprendimiento de la placenta, crecimiento fetal retardado o pérdida del embarazo. Los investigadores concluyeron que ni la detección prenatal universal para la mutación de Leiden ni la profilaxis para portadoras sin un VTE previo están indicadas.

Mutación de la protrombina G20210A

Esta mutación sin sentido en el gen de la protrombina conduce a una acumulación excesiva de protrombina, que luego puede convertirse en trombina. Los niveles de protrombina aumentan casi un 30% en heterocigotos y un 70% en homocigotos (MacCallum, 2014). Al igual que con el factor V Leiden, los antecedentes personales o familiares de VTE en un pariente de primer grado antes de los 50 años aumentan el riesgo de VTE durante el embarazo (consúltese cuadro 52-2). Para una portadora heterocigota con tal historial, el riesgo supera 10%. Sin este antecedente, las portadoras heterocigotas de la mutación tienen menos de 1% de riesgo de VTE durante el embarazo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017c).

Silver y colaboradores (2010) evaluaron a casi 4 200 mujeres para detectar la mutación de la protrombina G20210A. Un total de 157 —o 3.8%— de las mujeres portaban la mutación, y sólo una de ellas era homocigota. Las portadoras tuvieron tasas similares de pérdida de embarazo, preeclampsia, crecimiento fetal retardado y desprendimiento de la placenta, en comparación con las no portadoras. Tres eventos tromboembólicos ocurrieron en mujeres que dieron negativo para la mutación.

Los pacientes homocigotos, o aquellos que heredan conjuntamente una mutación G20210A con una mutación del factor V Leiden, tienen un mayor riesgo de tromboembolismo que los portadores heterocigotos (Connors, 2017). Lim y asociados (2016) han proporcionado información detallada sobre los resultados del embarazo en mujeres con raras trombofilias combinadas.

Hiperhomocisteinemia

La causa más común de homocisteína elevada es la mutación termolábil C667T de la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR, *5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase*). La herencia es autosómica recesiva. Los niveles elevados de homocis-

teína también pueden ser resultado de la deficiencia de una de las varias enzimas involucradas en el metabolismo de la metionina y de deficiencias nutricionales corregibles de ácido fólico, vitamina B₆ o vitamina B₁₂ (Hague, 2003). Durante un embarazo normal, disminuyen las concentraciones plasmáticas medias de homocisteína (López-Quesada, 2003). Por tanto, para hacer un diagnóstico durante el embarazo, Lockwood (2002) recomienda un umbral de ayuno >12 μmol/L para definir la hiperhomocisteinemia.

En un interesante metaanálisis, Den Heijer y colaboradores (2005) encontraron que los estudios internacionales de polimorfismos de MTHFR fueron asociados en conjunto con riesgos ligeramente mayores de trombosis. Por el contrario, estudios realizados en América del Norte no demostraron de manera colectiva tal asociación. Los autores especularon que la suplementación con ácido fólico podría explicar la diferencia. Se debe recordar que el ácido fólico sirve como un cofactor en la reacción de remetilación de la homocisteína a metionina. De manera similar, el Colegio Americano de Médicos del Tórax concluyó que la falta de asociación con el tromboembolismo podría reflejar las reducciones fisiológicas en los niveles de homocisteína asociadas con el embarazo y los efectos de la suplementación prenatal generalizada con ácido fólico (Bates, 2012). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) determinó que no hay pruebas suficientes para respaldar la evaluación de los polimorfismos de la MTHFR o la medición de los niveles de homocisteína en ayunas en la evaluación del VTE.

Otras mutaciones de trombofilia

Se están descubriendo polimorfismos en potencia trombofílicos a una velocidad cada vez mayor. Desafortunadamente, es limitada la información sobre la importancia del pronóstico de tales mutaciones recién descubiertas. Por ejemplo, la *proteína Z* es una proteína dependiente de la vitamina K que sirve como cofactor en la inactivación del factor Xa. Los estudios han encontrado que niveles bajos de proteína Z se asocian con un riesgo elevado de tromboembolismo en pacientes no embarazadas y que estos bajos niveles de proteína Z también pueden estar implicados en la patogénesis de los resultados deficientes del embarazo (Almawi, 2013). De manera similar, el *inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1* (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*) es un importante regulador de la fibrinólisis. Ciertos polimorfismos en el promotor del gen se han asociado con riesgos algo mayores de VTE. Aunque estas trombofilias pueden exacerbar el riesgo entre los pacientes cuando se heredan conjuntamente con otras trombofilias, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) concluyó que la evidencia para recomendar la detección es insuficiente.

Es interesante la hipótesis de Galanaud y colaboradores (2010), quienes plantearon que una trombofilia paterna podría aumentar el riesgo de tromboembolismo materno. En particular, estos investigadores encontraron que una trombofilia paterna —defecto en el alelo PROCR 6936G— afecta el receptor endotelial de la proteína C. Este receptor se expresa mediante el trofoblasto veloso y, por tanto, está expuesto a la sangre materna. Aunque esta investigación es preliminar, podría ayudar a explicar la patogénesis de las trombosis idiopáticas recurrentes en mujeres embarazadas.

■ Trombofilias adquiridas

Entre los estados hipercoagulables adquiridos se encuentran el síndrome antifosfolípido (APS, *antiphospholipid syndrome*), la trombocitopenia inducida por heparina (p. 1015) y el cáncer.

Síndrome antifosfolípido

Este trastorno protrombótico puede afectar tanto a la circulación venosa como a la arterial. Las venas más profundas de las extremidades inferiores y la circulación arterial cerebral son los sitios más frecuentes de trombosis venosa y arterial, respectivamente (Connors, 2017; Giannakopoulos, 2013). Además de la trombosis, las otras manifestaciones clínicas principales del APS son obstétricas (cuadro 18-5, p. 353). Los criterios incluyen: 1) al menos una muerte fetal, de otra manera inexplicable, a las 10 semanas o más; 2) al menos un parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación debido a eclampsia, preeclampsia grave o insuficiencia placentaria, o 3) al menos tres abortos espontáneos consecutivos sin explicación antes de las 10 semanas.

Una vez que se cumple uno de los criterios clínicos anteriores —trombosis u obstétricos—, se deben realizar pruebas de anticuerpos antifosfolípidos para diagnosticar APS. Estas pacientes deben someterse a pruebas de detección de la presencia de tres factores: 1) anticoagulante lúpico, 2) anticuerpos anticardiolipina inmunoglobulina G y M (IgG e IgM), y 3) anticuerpos antiβ₂-glucoproteína I IgG e IgM. Si cualquiera de estos resultados de pruebas de laboratorio es positivo, se realiza una prueba de confirmación 12 semanas después (Connors, 2017).

Basándose en su estudio de 750 embarazos de fetos únicos complicados por APS, Saccone y colaboradores (2017) encontraron que el anticuerpo anticardiolipina es el único anticuerpo antifosfolípido más común presente; pero la antiβ₂-glucoproteína I está asociada con la tasa más baja de nacidos vivos y las incidencias más altas de preeclampsia, crecimiento fetal retardado y muerte fetal, en comparación con los anticuerpos anticardiolipina o el anticoagulante lúpico por sí solos. Estos investigadores también observaron que, a pesar de un tratamiento con dosis bajas de ácido acetilsalicílico y con heparina LMWH profiláctica, la probabilidad de un recién nacido vivo era sólo de 30% para las mujeres con resultados positivos en los tres anticuerpos.

En mujeres con APS, el riesgo de trombosis aumenta significativamente durante el embarazo. De hecho, hasta 25% de los eventos trombóticos en mujeres con APS ocurren durante el embarazo o en el puerperio. Esta misma observación, presentada de una manera diferente, permite concluir que las mujeres con APS tienen un riesgo de trombosis de 5-12% durante el embarazo o el puerperio (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a). Este síndrome se trata con más detalle en el capítulo 59 (p. 1143).

■ Trombofilias y complicaciones del embarazo

Se ha prestado más atención a las posibles relaciones entre las trombofilias hereditarias y las complicaciones del embarazo, que a otras trombosis. En el [cuadro 52-3](#) se resumen los hallazgos de 25 estudios revisados sistemáticamente por Robertson y colaboradores (2005), e incorporados a las recomendaciones del Colegio Americano de Médicos del Tórax (Bates, 2012). Es importante destacar que la considerable heterogeneidad y los amplios intervalos de confianza ilustran la incertidumbre de estas asociaciones.

Otras investigaciones subrayan la heterogeneidad de los resultados. Por ejemplo, Kahn y colaboradores (2009) no encontraron un riesgo mayor de preeclampsia de inicio temprano o grave en mujeres con mutación del factor V Leiden, mutación de protrombina G20210A, polimorfismo MTHFR C677T o hiperhomocisteinemia. Said y asociados (2010a) examinaron prospectivamente a más de 2 000 mujeres nulíparas sanas en busca del factor V Leiden, mutaciones del gen de la protrombina, MTHFR C677T, MTHFR A1298C y polimorfismo de la trombomodulina. Las mujeres que portaban la mutación del gen de la protrombina tenían un riesgo 3.6 veces mayor de resultados adversos del embarazo,

CUADRO 52-3 Asociación entre las complicaciones del embarazo y la trombofilia

Tipo de trombofilia	Pérdida temprana	Pérdida recurrente en el primer trimestre	Pérdida no recurrente en el segundo trimestre	Pérdida tardía	Preeclampsia	Desprendimiento de la placenta	Crecimiento fetal retardado
Factor V Leiden (homocigoto)	2.71 (1.32-5.58)	— ^a	— ^a	1.98 (0.40-9.69)	1.87 (0.44-7.88)	8.43 (0.41-171.20)	4.64 (0.19-115.68)
Factor V Leiden (heterocigoto)	1.68 (1.09-2.58)	1.91 (1.01-3.61)^a	4.12 (1.91-8.81)^a	2.06 (1.10-3.86)	2.19 (1.46-3.27)	4.70 (1.13-19.59)	2.68 (0.59-12.13)
Mutación del gen de la protrombina (heterocigoto)	2.49 (1.24-5.00)	2.70 (1.37-5.34)	8.60 (2.18-33.95)	2.66 (1.28-5.53)	2.54 (1.52-4.23)	7.71 (3.01-19.76)	2.92 (0.62-13.70)
MTHFR C677T (homocigoto)	1.40 (0.77-2.55)	0.86 (0.44-1.69)	NA	1.31 (0.89-1.91)	1.37 (1.07-1.76)	1.47 (0.40-5.35)	1.24 (0.84-1.82)
Deficiencia de antitrombina	0.88 (0.17-4.48)	NA	NA	7.63 (0.30-196.36)	3.89 (0.16-97.19)	1.08 (0.06-18.12)	NA
Deficiencia de proteína C	2.29 (0.20-26.43)	NA	NA	3.05 (0.24-38.51)	5.15 (0.26-102.22)	5.93 (0.23-151.58)	NA
Deficiencia de proteína S	3.55 (0.35-35.72)	NA	NA	20.09 (3.70-109.15)	2.83 (0.76-10.57)	2.11 (0.47-9.34)	NA
Anticuerpos anticardiolipina	3.40 (1.33-8.68)	5.05 (1.82-14.01)	NA	3.30 (1.62-6.70)	2.73 (1.65-4.51)	1.42 (0.42-4.77)	6.91 (2.70-17.68)
Anticoagulantes lúpicos (inhibidor inespecífico)	2.97 (1.03-9.76)	NA	14.28 (4.72-43.20)	2.38 (0.81-6.98)	1.45 (0.70-4.61)	NA	NA
Hiperhomocisteinemia	6.25 (1.37-28.42)	4.21 (1.28-13.87)	NA	0.98 (0.17-5.55)	3.49 (1.21-10.11)	2.40 (0.36-15.89)	NA

^a Las portadoras homocigotas y heterocigotas se agruparon juntas; no es posible extraer datos para cada estado.

Los datos se presentan como índice de probabilidades (OR, *odd ratio* [CI 95%]) y se derivan de Robertson, 2005. Los números en negritas son estadísticamente significativos.

MTHFR = variante de metilentetrahidrofolato reductasa; NA (*not available*) = no disponible.

Reproducido con permiso de Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, *et al.* VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Chest* 2012;141:e691S.

entre ellos preeclampsia grave, crecimiento fetal retardado, desprendimiento de la placenta o muerte fetal. Sin embargo, ninguno de los otros polimorfismos confirió un riesgo elevado para estos resultados adversos. De la Red de Investigación Colaborativa sobre Muerte Fetal, Silver y asociados (2016) encontraron una asociación débil entre el factor materno V Leiden y la muerte fetal. No hubo asociación entre muerte fetal y otras trombofilias hereditarias. Con base en un estudio prospectivo de 750 embarazos complicados por muerte fetal, Korteweg y sus colegas (2010) concluyeron que la prueba de rutina de trombofilia después de la muerte fetal no es aconsejable.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) señala que no se puede establecer una relación causal definitiva entre las trombofilias hereditarias y los resultados adversos del embarazo. Además, en un ensayo aleatorio, Rodger y colaboradores (2014) encontraron que la LMWH profiláctica antes del parto no redujo el resultado compuesto de pérdida de embarazo, preeclampsia grave o preeclampsia de inicio temprano, recién nacidos pequeños para la edad gestacional y VTE en mujeres trombofílicas.

Por tanto, debido a la incertidumbre en la magnitud del riesgo y en los beneficios de la profilaxis administrada para prevenir las complicaciones del embarazo en mujeres con trombofilias hereditarias, sigue sin comprobarse que la detección universal sea recomendable (Louis-Jacques, 2016). En contraste, la asociación entre APS y resultados adversos del embarazo —incluida la pérdida fe-

tal, la pérdida recurrente del embarazo y la preeclampsia— es mucho más fuerte.

■ Detección de trombofilia

Dada la relativamente alta incidencia de trombofilia en la población y la baja incidencia de VTE, no es rentable la detección universal de trombofilias durante el embarazo (Carbone, 2010). Por consiguiente, se requiere una estrategia de detección selectiva. La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) recomiendan que la detección de trombofilia se considere sólo en las siguientes circunstancias clínicas: 1) un antecedente personal de VTE que se asoció con un factor de riesgo no recurrente, como fracturas, cirugía, y/o inmovilización prolongada, y 2) un familiar de primer grado (padres o hermanos) con antecedentes de trombofilia o VTE de alto riesgo antes de los 50 años de edad, en ausencia de otros factores de riesgo.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) señala que no se recomiendan las pruebas para trombofilias hereditarias en mujeres que han experimentado pérdida fetal recurrente o desprendimiento de placenta, porque es insuficiente la evidencia clínica de que la profilaxis con heparina antes del parto previene la recurrencia. Del mismo modo, no se recomiendan estas pruebas para mujeres con antecedentes de crecimiento fetal retardado o preeclampsia. El Colegio Americano de Médicos del Tórax

CUADRO 52-4 ¿Cómo detectar trombofilias?

Trombofilia	Método de prueba	¿Es confiable la prueba durante el embarazo?	¿Es confiable la prueba durante la trombosis aguda?	¿Es confiable la prueba con anticoagulación?
Mutación factor V Leiden	Prueba de resistencia a la proteína C activada (segunda generación)	Sí	Sí	No
Mutación del gen protrombina G20210A	Si es anormal: análisis de DNA	Sí	Sí	Sí
Deficiencia de proteína C	Análisis de DNA	Sí	Sí	Sí
Deficiencia de proteína S	Actividad de la proteína C (<60%)	Sí	No	No
Deficiencia de antitrombina	Prueba funcional (<55%)	No ^a	No	No
	Actividad antitrombina (<60%)	Sí	No	No

^a Si la detección en el embarazo es necesaria, los valores de corte para los niveles de antígeno de proteína S libre en el segundo y tercer trimestres se han identificado en menos de 30 y menos de 24%, respectivamente.
Reproducido con permiso del American College of Obstetricians and Gynecologists Women’s Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin núm. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. Obstet Gynecol 2013 Sep;122(3):706-717.

tampoco aconseja la detección en mujeres con complicaciones previas al embarazo (Bates, 2012). Sin embargo, la detección de anticuerpos antifosfolípidos puede ser apropiada en mujeres que han experimentado una pérdida fetal o preeclampsia de inicio temprano (Berks, 2015).

Los métodos de detección de las trombofilias hereditarias más comunes se muestran en el [cuadro 52-4](#). Siempre que sea posible, las pruebas de laboratorio se deben realizar, al menos, 6 semanas después del evento trombótico, si la paciente no está embarazada y si no está recibiendo terapia de anticoagulación u hormonal. No se recomienda la detección de hiperhomocisteinemia (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017c).

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

■ Presentación clínica

Durante el embarazo, la mayoría de las trombosis venosas se limitan a las venas profundas de la extremidad inferior. Casi 70% de los casos se localiza en las venas iliofemorales, sin la participación de las venas de la pantorrilla. La trombosis aislada de las venas ilíacas o la trombosis aislada de las venas de la pantorrilla ocurre en casi 17 y 6% de los casos, respectivamente (Chan, 2010). En contraste, en la población general, más de 80% de las trombosis venosas profundas involucran a las venas de la pantorrilla, mientras que las trombosis aisladas de las venas iliofemorales o ilíacas son poco comunes (Huisman, 2015).

Los signos y síntomas varían mucho y dependen del grado de oclusión y de la intensidad de la respuesta inflamatoria. Ginsberg y colaboradores (1992) informaron que 58 de 60 mujeres antes del parto, o sea 97%, tenían trombosis en la pierna izquierda. Blanco-Molina y colegas (2007) reportaron que la pierna izquierda estuvo implicada en 78%. Greer (2003) plantea la hipótesis de que esto se debe a la compresión de la vena ilíaca izquierda por la arteria ilíaca y ovárica derecha, las cuales cruzan la vena ilíaca sólo en el lado izquierdo. Sin embargo, como se describe en el capítulo 53 (p. 1026), el uréter se comprime más por el lado derecho.

Es clásico que la trombosis que afecta a la extremidad inferior tiene un inicio abrupto, y que existe dolor y edema en la pierna y el muslo. Por lo general, el trombo involucra gran parte del sistema venoso profundo de la región iliofemoral. En ocasiones, el espasmo arterial reflejo causa una extremidad pálida y fría con pul-

saciones disminuidas. De manera alternativa, puede haber coágulos apreciables, pero poco dolor, calor o hinchazón. Es importante destacar que el dolor en la pantorrilla, ya sea espontáneo o en respuesta a la compresión o al estiramiento del tendón de Aquiles —*signo de Homans*— puede ser causado por una contusión o un músculo tenso. El 30-60% de las mujeres con una confirmada trombosis venosa profunda aguda de la extremidad inferior tienen un embolismo pulmonar asintomático (p. 1016).

■ Diagnóstico

Es difícil el diagnóstico clínico de la trombosis venosa profunda. En otro estudio en mujeres embarazadas, el diagnóstico clínico se confirmó en sólo un 10% de los casos (Hull, 1990). Otro desafío es que muchas de las pruebas de diagnóstico comunes y que se han investigado con exhaustividad en pacientes no embarazadas, no se han validado adecuadamente durante el embarazo (Huisman, 2015). En la [figura 52-2](#) se muestra un algoritmo de diagnóstico, recomendado por el Colegio Americano de Médicos del Tórax, que puede emplearse para la evaluación de mujeres embarazadas (Guyatt, 2012). Con algunas modificaciones, se sigue una evaluación similar en el Hospital Parkland.

Ultraecografía de compresión

En mujeres embarazadas con sospecha de trombosis venosa profunda, la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) recomiendan la ultraecografía de compresión de las venas proximales como prueba diagnóstica inicial. Según el Colegio Americano de Médicos del Tórax, esta técnica no invasiva es, en la actualidad, la prueba de primera línea más utilizada para detectar la trombosis venosa profunda (Guyatt, 2012). El diagnóstico se basa en la no compresibilidad y la ecoarquitectura típica de una vena trombosada.

Para las pacientes *no embarazadas* con sospecha de trombosis, se ha establecido que es seguro retener la anticoagulación durante 1 semana, en aquellos casos que tienen una compresión que resulta inicialmente normal durante el examen (Birdwell, 1998; Heijboer, 1993). Luego, se realizan exámenes de compresión en serie, porque, en alrededor de una cuarta parte de las pacientes, las trombosis aisladas no detectadas de la pantorrilla, que finalmente se extienden hacia las venas proximales, lo harán en el plazo de 1 a las 2 semanas siguientes.

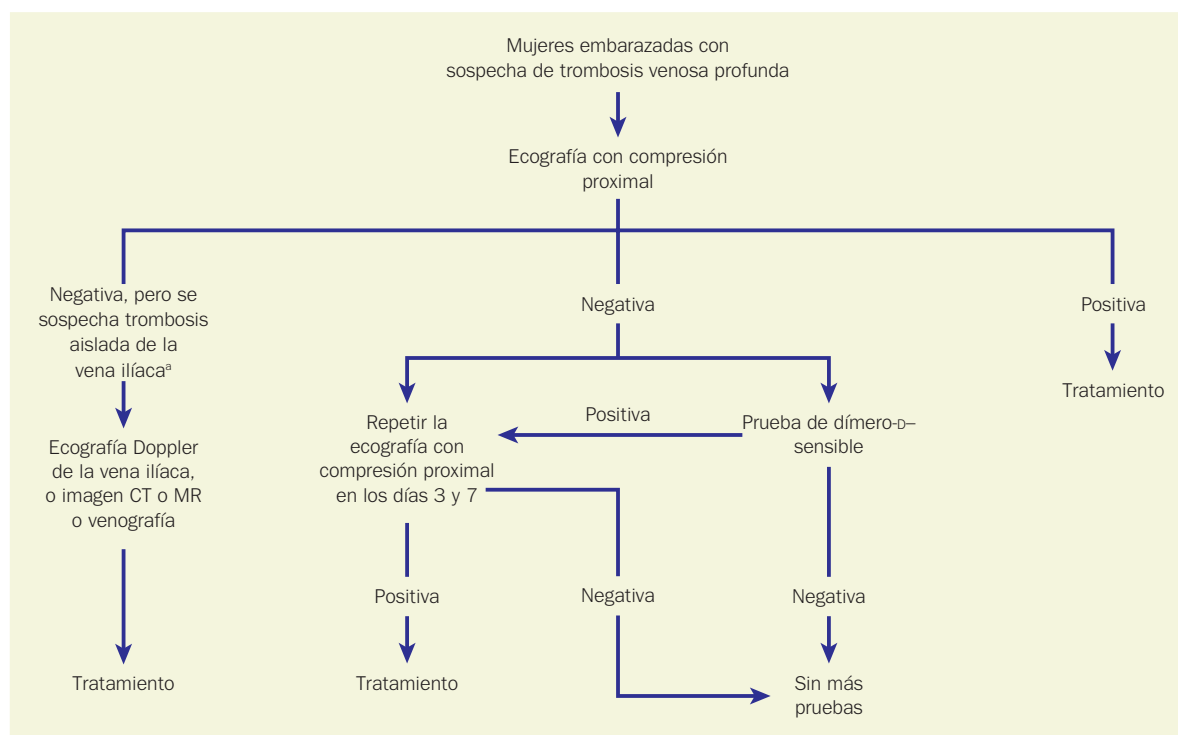


FIGURA 52-2 Algoritmo para la evaluación de la sospecha de trombosis venosa profunda en el embarazo. CT (*computed tomography*) = tomografía computarizada; MR (*magnetic resonance*) = resonancia magnética.

^a Los signos y síntomas incluyen inflamación de toda la pierna, con o sin dolor de costado, glúteos o espalda. (Datos de Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012 Feb;141:2 suppl:7S-47S.)

En las mujeres *embarazadas*, la advertencia más importante es que los hallazgos normales a través de la ecografía venosa no siempre excluyen un embolismo pulmonar. Esto se debe a que la trombosis ya ha embolizado o a que surge de las venas ilíacas o de otras venas pélvicas profundas, que son menos accesibles en una evaluación con ecografía (Goldhaber, 2004). Como ya se explicó, la trombosis asociada con el embolismo pulmonar se origina comúnmente, durante el embarazo, en las venas ilíacas.

Los resultados de dos estudios son útiles para evaluar la necesidad de exámenes seriados en mujeres embarazadas con sospecha de tener trombosis venosa profunda, pero en las que una ecografía de compresión inicial ha sido negativa. Estos resultados combinados se muestran en la [figura 52-3](#). Chan y colaboradores (2013) estudiaron a 221 mujeres embarazadas y de posparto que presentaban sospecha de trombosis venosa profunda. Las 205 mujeres con un resultado inicial negativo en el estudio se sometieron a una prueba en serie, que fue negativa en todos los casos. De ellas, una mujer con exámenes seriales normales tuvo un embolismo pulmonar 7 semanas después. Le Gal y colegas (2012) analizaron a 210 mujeres embarazadas y de posparto con sospecha de trombosis venosa profunda. De ese grupo, 177 mujeres sin trombosis venosa profunda no estaban anticoaguladas y no se sometieron a pruebas seriadas. A dos se les diagnosticó una trombosis objetivamente confirmada en un plazo de 3 meses. En resumen, estos datos preliminares sugieren que una ecografía de compresión negativa puede excluir de forma segura el diagnóstico de trombosis venosa profunda en la mayoría de las mujeres embarazadas.

Imagen por resonancia magnética

Esta técnica de imagen permite una excelente delineación del detalle anatómico sobre el ligamento inguinal. Por tanto, en muchos

casos, la resonancia magnética (MR) es idónea para el diagnóstico de la trombosis de las venas iliofemorales y pélvicas. También puede reconstruirse el sistema venoso mediante una venografía por MR (capítulo 46, p. 911). Erdman y asociados (1990) informaron que la MR fue 100% sensible y 90% específica para la detección de trombosis venosa profunda demostrada venográficamente en pacientes no embarazadas. Es importante destacar que casi la mitad de las mujeres sin trombosis venosa profunda tenían afecciones no trombóticas que incluían celulitis, miositis, edema, hematomas y flebitis superficial.

Khalil y colaboradores (2012) utilizaron la venografía por MR para estudiar la historia natural de la trombosis de la vena pélvica después del parto vaginal. Entre 30 pacientes *asintomáticas*, que se encontraban en el rango de uno a cuatro días posteriores al parto, 30% tenía una trombosis definitiva en las venas ilíacas o en las venas ováricas, y otro 37% tenía sospecha de trombosis. Nuestras experiencias con cientos de exámenes de MR posparto no respaldan estos hallazgos. Por tanto, aunque la importancia clínica de sus hallazgos es incierta, parece claro que cierto grado de defectos en el llenado intraluminal de la vena pélvica puede ser un hallazgo normal.

Pruebas de detección con el dímero-D

Los dímeros-D son productos específicos de la degradación de la fibrina que se generan cuando la fibrinolisis degrada a la fibrina, como ocurre en el tromboembolismo. (capítulo 41, p. 783). Con frecuencia su medición se incorpora en algoritmos de diagnóstico para VTE en pacientes no embarazadas (Wells, 2003). Sin embargo, por varias razones, durante el embarazo resulta problemática una detección con la prueba del dímero-D. Como se muestra en el Apéndice (p. 1256), en dependencia de la sensibilidad del ensayo,

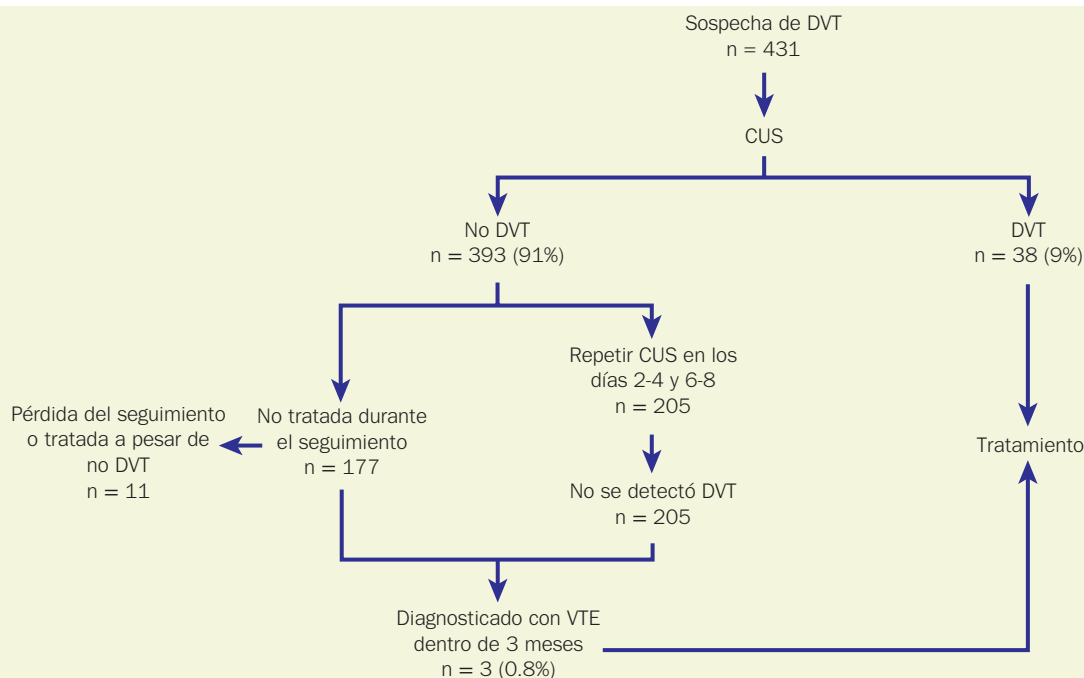


FIGURA 52-3 Hallazgos de dos estudios de exámenes de ecografías de compresión, seriadas y no seriadas, en embarazadas y mujeres de posparto. CUS (*compression ultrasonography*) = ecografía de compresión; DVT (*deep vein thrombosis*) = trombosis venosa profunda; VTE = tromboembolismo venoso. (Datos de Chan, 2013; Le Gal, 2012.)

los niveles séricos del dímero-D aumentan con la edad gestacional, junto con las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno (Murphy, 2015). Además, los niveles séricos del dímero-D también se afectan por la gestación multifetal y el parto por cesárea (Morikawa, 2011). Las concentraciones de dímero-D pueden elevarse en ciertas complicaciones del embarazo, como un desprendimiento prematuro de la placenta, una preeclampsia o un síndrome de sepsis. Se han observado niveles más altos de este dímero en portadores de células falciformes y en mujeres de origen racial africano y del sur de Asia (Grossman, 2016). Por todas estas razones, sigue siendo incierto su uso durante el embarazo; sin embargo, se debe considerar alentadora una prueba negativa (Lockwood, 2012; Marik, 2008).

Manejo

El manejo óptimo del VTE durante el embarazo no se ha sometido a un estudio clínico importante que proporcione prácticas basadas en evidencias. Sin embargo, existe un consenso para el tratamiento con anticoagulación y actividad limitada. Si se realiza una prueba de trombofilia, se hace antes de la anticoagulación. La heparina induce una disminución en los niveles de antitrombina y la warfarina reduce las concentraciones de las proteínas C y S. Los resultados de estas pruebas no cambian el tratamiento (Connors, 2017).

La anticoagulación se inicia con heparina no fraccionada (UFH, *unfractionated heparin*) o LMWH. Aunque cualquiera de estos dos grupos de medicamentos es aceptable, la mayoría de los especialistas recomienda una de las LMWH (Bates, 2016; Kearon, 2016). Por ejemplo, el Colegio Americano de Médicos del Tórax sugiere que se dé preferencia al uso de LMWH durante el embarazo, debido a que tiene mejor biodisponibilidad, vida media plasmática más prolongada, una respuesta más predecible a la dosis, menores riesgos de osteoporosis y trombocitopenia, y requiere de una dosificación menos frecuente (Bates, 2012). Las dosis se muestran en el [cuadro 52-5](#).

Durante el embarazo, se continúa la terapia con heparina y, para las mujeres después del parto, se inicia simultáneamente la anticoagulación con warfarina. Se debe recordar que el embolismo pulmonar se desarrolla en hasta 60% de los pacientes con trombosis venosa no tratada, y que la anticoagulación disminuye este riesgo a menos de 5%. En pacientes no embarazadas, la tasa de mortalidad por embolismo pulmonar se aproxima a 1% (Douketis, 1998; Pollack, 2011).

A medida que pasan los días, el dolor de la pierna va disipándose. Después de que los síntomas han disminuido, se comienza la deambulación gradual. Se debe recomendar el uso de medias elásticas y se debe continuar el tratamiento con anticoagulantes. Por lo general, durante esta etapa, la recuperación toma de 7 a 10 días. Las medias de compresión graduada deben seguir usándose hasta 2 años después del diagnóstico, para reducir la incidencia del síndrome posttrombótico (Brandjes, 1997). Este síndrome puede incluir parestesias crónicas en las piernas o dolor, edema intratable, cambios en la piel y úlceras en las piernas.

Heparina no fraccionada

Debe considerarse el uso de heparina no fraccionada para el tratamiento inicial del tromboembolismo y en situaciones en las que el parto, la cirugía o la trombólisis pueden ser necesarios (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017b). La heparina no fraccionada puede administrarse por una de las siguientes vías: 1) un tratamiento intravenoso inicial, seguido de UFH subcutánea con dosis ajustadas para ser administradas cada 12 horas; o 2) UFH subcutánea con dosis ajustadas a dos veces al día, para prolongar el tiempo parcial de la tromboplastina activada (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) en el rango terapéutico de 6 horas después de la inyección (Bates, 2012). Como se muestra en el cuadro 52-5, la dosis terapéutica para la UFH subcutánea es habitualmente de 10 000 unidades o más cada 12 horas.

Para la terapia intravenosa se aceptan varios protocolos. En general, si se usa UFH, el tratamiento se inicia con un bolo intra-

CUADRO 52-5 Definiciones del régimen de anticoagulación

Régimen de anticoagulación	Definición
LMWH profiláctica ^a	Enoxaparina, 40 mg SC una vez al día Dalteparina, 5 000 unidades SC una vez al día Tinzaparina, 4 500 unidades SC una vez al día
LMWH terapéutica	Enoxaparina, 1 mg/kg cada 12 horas Dalteparina, 200 unidades/kg una vez al día Tinzaparina, 175 unidades/kg una vez al día Dalteparina, 100 unidades/kg cada 12 horas Se puede alcanzar hasta un nivel de antiXa en el rango terapéutico de 0.6-1.0 unidades/mL para un régimen de dos veces al día; se pueden necesitar dosis ligeramente más altas para un régimen de una vez al día.
Minidosis profiláctica de UFH	UFH, 5 000 unidades SC cada 12 horas
UFH profiláctica	UFH, 5 000-10 000 unidades SC cada 12 horas UFH, 5 000-7 500 unidades SC cada 12 horas en el primer trimestre UFH 7 500-10 000 unidades SC cada 12 horas en el segundo trimestre UFH, 10 000 unidades SC cada 12 horas en el tercer trimestre, a menos que el aPTT sea elevado
UFH terapéutica ^b	UFH, 10 000 unidades o más SC cada 12 horas en dosis ajustadas para alcanzar que el aPTT llegue al rango terapéutico (1.5-2.5) 6 horas después de la inyección
Anticoagulación posparto	LMWH/UFH profiláctica durante 4-6 semanas o antagonistas de la vitamina K durante 4-6 semanas hasta INR objetivo de 2.0-3.0, con tratamiento inicial con UFH o LMWH superpuesto hasta que la INR sea 2.0 o más durante 2 días
Vigilancia	Observación clínica e investigación objetiva adecuada de mujeres con síntomas sospechosos de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar

Abreviaturas: aPTT, tiempo parcial de tromboplastina activada; INR (*international normalized ratio*), razón normalizada internacional; LMWH, heparina de bajo peso molecular; SC (*subcutaneously*), por vía subcutánea; UFH, heparina no fraccionada.

^a Aunque en los extremos del peso corporal, puede ser necesario modificar la dosis.

^b También se conoce como ajustar el peso, dosis de tratamiento completo.

Reproducido con el permiso del American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin núm. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. Obstet Gynecol 2013 Sep;122(3):706-717.

venoso a una dosis de 70 a 100 U/kg, que es de 5 000 a 10 000 U. A esto le siguen infusiones intravenosas continuas que comienzan con 1 000 U/h o 15-20 U/kg/h. Esta velocidad de infusión se ajusta para lograr un aPTT que resulte de 1.5 a 2.5 veces mayor que los valores de control (Brown, 2010; Linnemann, 2016). La anticoagulación intravenosa se mantiene durante, al menos, 5-7 días, después de lo cual el tratamiento pasa a heparina subcutánea para mantener el aPTT de 1.5 a 2.5 veces mayor que los valores de control durante todo el intervalo de dosificación. Para las mujeres con anticoagulante lúpico, el aPTT no evalúa con precisión la anticoagulación con heparina, por lo que se prefieren los niveles de antifactor Xa.

La duración de una anticoagulación completa varía, y ningún estudio ha definido la duración óptima para el tromboembolismo relacionado con el embarazo. La evidencia apoya que pacientes no embarazadas con VTE deben seguir tratamientos con una duración mínima de 3 meses (Kearon, 2012). Para las pacientes embarazadas, el Colegio Americano de Médicos del Tórax recomienda la anticoagulación durante el embarazo y el posparto, como mínimo por 3 meses en total (Bates, 2012). Lockwood (2012) aconseja que se continúe con la anticoagulación completa durante, al menos, 20 semanas, seguido de dosis profilácticas, si la mujer aún está embarazada. Las dosis profilácticas de UFH subcutánea pueden variar de 5 000 a 10 000 U cada 12 horas, ajustadas para mantener un nivel de antifactor Xa de 0.1 a 0.2 U/mL, medido 6 horas después de la última inyección. Si el VTE se produce durante el

posparto, Lockwood (2012) recomienda un mínimo de 6 meses de tratamiento anticoagulante.

■ Heparina de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular son una familia de derivados de la heparina no fraccionada, y sus pesos moleculares promedian 4 000-5 000 daltons en comparación con los 12 000-16 000 daltons de la heparina convencional. Ninguna de estas heparinas atraviesa la placenta y todas ejercen su actividad anticoagulante activando la antitrombina. La principal diferencia es su actividad inhibitoria relativa contra el factor Xa y la trombina. Específicamente, la UFH tiene una actividad similar tanto contra el factor Xa como contra la trombina, mientras que las LMWH tienen más actividad contra el factor Xa que contra la trombina. Las LMWH también tienen una respuesta anticoagulante más predecible y menos complicaciones hemorrágicas que la UFH, debido a su mejor biodisponibilidad, mayor vida media, aclaramiento independiente de la dosis y menor interferencia con las plaquetas (Tapson, 2008). Estos compuestos de LMWH se eliminan por los riñones, por tanto, deben usarse con precaución cuando hay disfunción renal.

Varios estudios han demostrado que el VTE se trata de manera efectiva con LMWH (Quinlan, 2004; Tapson, 2008). Usando venogramas seriados, Breddin y colaboradores (2001) observaron que estos compuestos eran más efectivos que los UFH para reducir el tamaño del trombo sin aumentar las tasas de mortalidad o

las tasas de complicaciones hemorrágicas mayores. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b, c) recomienda el uso de diferentes regímenes con LMWH de dosis ajustada para el tratamiento del VTE agudo. Estas dosificaciones se enumeran en el cuadro 52-5.

Farmacocinética en el embarazo

Entre las LMWH disponibles para ser empleadas durante el embarazo se encuentran la enoxaparina, la tinzaparina y la dalteparina. La farmacocinética de la enoxaparina (Lovenox) se estudió en 36 mujeres con VTE durante el embarazo o inmediatamente después del parto (Rodie, 2002). La dosis fue de alrededor de 1 mg/kg administrada dos veces al día, según el peso inicial del embarazo. El tratamiento se controló mediante la actividad máxima del antifactor Xa a las 3 horas posteriores a la inyección, con un rango terapéutico objetivo de 0.4 a 1.0 U/ml. En 33 mujeres, la enoxaparina proporcionó anticoagulación satisfactoria. En las otras tres mujeres, fue necesaria la reducción de la dosis. Ninguna desarrolló tromboembolismo recurrente o complicaciones hemorrágicas. En mujeres con cesárea y un índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) ≥ 35 , Stephenson y colaboradores (2016) encontraron que una dosificación de enoxaparina basada en el peso, de 0.5 mg/kg dos veces al día, logró niveles profilácticos máximos de antiXa de entre 0.2 y 0.6 U/mL de una forma más efectiva que una dosis fija de 40 mg al día. Descubrimientos similares fueron reportados por Overcash y colegas (2015).

Para la tinzaparina (Innohep), fue necesaria una dosis de 75 a 175 U/kg/d para alcanzar niveles máximos de antifactor Xa de 0.1 a 1.0 U/mL (Smith, 2004). En estudios de farmacocinética de la dalteparina (Fragmin), las dosis iniciales convencionales de dalteparina —100 U/kg cada 12 horas— probablemente fueron insuficientes para mantener la anticoagulación completa (Barbour, 2004; Jacobsen, 2003). Por consiguiente, pueden requerirse dosis ligeramente más altas que las que se muestran en el cuadro 52-5.

Dosificación y seguimiento

Las dosis profilácticas y terapéuticas estándar recomendadas por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b) para varias LMWH se enumeran en el cuadro 52-5. Es controvertido que dichas dosis requieran ajustes durante el embarazo (Berresheim, 2014; Cutts, 2013). Algunos sugieren la medición periódica de los niveles del antifactor Xa de 4 a 6 horas después de una inyección, con ajuste de dosis para mantener un nivel terapéutico. Faltan estudios amplios que utilicen criterios de valoración clínica que demuestren un rango terapéutico óptimo o que manifiesten que los ajustes de dosis aumentan la seguridad o la eficacia del tratamiento. En consecuencia, el Colegio Americano de Médicos del Tórax y otros señalan que el monitoreo de rutina con niveles de antiXa es difícil de justificar (Bates, 2012; McDonnell, 2017).

Seguridad en el embarazo

Las primeras revisiones concluyeron que las LMWH eran seguras y efectivas (Lepercq, 2001; Sanson, 1999). A pesar de esto, en 2002, el fabricante de Lovenox advirtió que su uso en el embarazo se había asociado con anomalías congénitas y un mayor riesgo de hemorragia. Después de su extensa revisión, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b) concluyó que estos riesgos eran poco comunes, que su incidencia no era mayor de lo esperado y que no se había establecido una relación de causa y efecto. Además, concluyó que la enoxaparina y la dalteparina podrían administrarse de manera segura durante el embarazo. Otros informes confirman su seguridad (Andersen, 2010; Bates, 2012; Galambosi, 2012).

Nelson-Piercy y colaboradores (2011) evaluaron la seguridad de la tinzaparina a través de un estudio exhaustivo de 1 267 mujeres embarazadas tratadas. No hubo muertes maternas ni complicaciones por analgesia regional. Aunque la trombocitopenia se desarrolló en 1.8% de los casos, no hubo casos de trombocitopenia inducida por heparina (p. 1015). La incidencia de alergias fue de 1.3%. Se consideró que las fracturas osteoporóticas en tres mujeres (0.2%) están relacionadas con la tinzaparina (p. 1015). Un total de 43 mujeres (3.4%) requirieron intervención médica para la hemorragia. De 15 muertes fetales, se considera que cuatro están posiblemente relacionadas con el uso de la tinzaparina. Sin embargo, ninguna de las muertes neonatales, ni ninguna de las anomalías genitales, se atribuyó a la tinzaparina. Los autores concluyeron que la tinzaparina era segura para la madre y el feto durante el embarazo. Las LMWHs también son seguras durante la lactancia (Lim, 2010).

A pesar de todo esto, se deben evitar las LMWH en mujeres con insuficiencia renal. Además, cuando se administran dentro de las 2 horas posteriores al parto por cesárea, estos agentes aumentan el riesgo de hematomas de la herida (van Wijk, 2002).

Trabajo de parto y parto

A las mujeres que reciben un tratamiento terapéutico o profiláctico de anticoagulación debe convertirse el tratamiento de una LMWH a una UFH de vida media más corta en el último mes de embarazo, o antes, si el parto parece inminente. El propósito de la conversión a UFH tiene menos que ver con el riesgo de hemorragia materna en el momento del parto y bastante más con el riesgo de un bloqueo neuroaxial complicado por un hematoma epidural o espinal (capítulo 25, p. 496). El Colegio Americano de Médicos del Tórax recomienda que las mujeres con parto planificado que reciben dosis ajustadas de UFH o LMWH dos veces al día, suspendan su heparina 24 horas antes de la inducción del parto o la cesárea (Bates, 2012). A las pacientes que reciben LMWH una vez al día, se les debe administrar sólo 50% de su dosis normal en la mañana del día anterior al parto. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) informa que las LMWH o UFH subcutáneas de dosis ajustadas se pueden suspender de 24 a 36 horas antes de la inducción del parto o la cesárea programada. La Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor aconseja retener el bloqueo neuroaxial durante las 10-12 horas posteriores a la última dosis profiláctica de LMWH o a las 24 horas posteriores a la última dosis terapéutica (Horlocker, 2010).

Si una mujer comienza el trabajo de parto mientras toma UFH, el aclaramiento se puede verificar por un aPTT. Rara vez se requiere la reversión de la heparina con sulfato de protamina, y no está indicada con una dosis profiláctica de heparina. Para las mujeres a las que la terapia de anticoagulación se les ha suspendido temporalmente, se les recomienda el empleo de dispositivos de compresión neumática.

Anticoagulación con compuestos de warfarina

Generalmente están contraindicados los antagonistas de la vitamina K, porque atraviesan fácilmente la placenta y pueden causar muerte fetal y malformaciones por hemorragias (capítulo 12, p. 247). Sin embargo, como no se acumulan en la leche materna, son seguros durante la lactancia.

La trombosis venosa posparto generalmente se trata con un inicio simultáneo de heparina intravenosa y warfarina oral. La dosis inicial de warfarina suele ser de 5 a 10 mg durante los primeros 2 días. Las dosis subsiguientes se ajustan para lograr una razón normalizada internacional (INR) de 2 a 3. Para evitar la trombosis paradójica y la necrosis de la piel por el efecto temprano de anti-

proteína C de la warfarina, estas mujeres se mantienen con dosis terapéuticas de UFH o LMWH durante 5 días, y hasta que se logre que la INR se mantenga en un rango terapéutico durante 2 días consecutivos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017c; Stewart, 2010).

El tratamiento en el puerperio puede requerir dosis mayores de anticoagulantes. Brooks y sus colegas (2002) compararon la anticoagulación en las mujeres después del parto con las mujeres no embarazadas de la misma edad que conformaban el grupo de control. El primero requirió una dosis total media significativamente mayor de warfarina —45 *versus* 24 mg— y un tiempo más prolongado —7 *versus* 4 días— para alcanzar una INR objetivo.

■ Nuevos agentes

De los anticoagulantes orales más nuevos, el dabigatrán (Pradaxal) inhibe la trombina. El rivaroxabán (Xarelto) y el apixabán (Eliquis) inhiben el factor Xa. En la actualidad, muy pocos informes abordan estos nuevos agentes durante el embarazo y, por tanto, en esencia, se desconocen los riesgos reproductivos humanos (Bates, 2012). El dabigatrán cruza la placenta humana (Bapat, 2014). Sin embargo, se ignora si alguno de estos agentes se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de daño infantil, se debe tomar la decisión de evitar la lactancia materna o usar en mujeres después del parto un anticoagulante alternativo, como la warfarina (Burnett, 2016).

■ Complicaciones de la anticoagulación

Tres complicaciones significativas asociadas con la anticoagulación son la hemorragia, la trombocitopenia y la osteoporosis. Las dos últimas son exclusivas de la heparina y su riesgo puede reducirse con las LMWH. La complicación más grave es la hemorragia, que es más probable si ha habido una cirugía reciente o laceraciones. También existe una mayor posibilidad de sangrado problemático, si es excesiva la dosis de heparina. Desafortunadamente, han sido desalentadores los esquemas de tratamiento que utilizan pruebas de laboratorio para identificar cuándo una dosis de heparina es suficiente para inhibir la trombosis adicional sin causar una hemorragia grave.

Trombocitopenia inducida por heparina

Hay dos tipos de trombocitopenias inducidas por la heparina: la más común es una trombocitopenia reversible, no inmune, benigna, que se desarrolla dentro de los primeros días del tratamiento y que se resuelve en aproximadamente 5 días sin interrumpir el tratamiento. La segunda es la forma severa de trombocitopenia inducida por heparina (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*), que resulta de una reacción inmune que involucra anticuerpos IgG dirigidos contra complejos del factor plaquetario 4 y la heparina. El diagnóstico de HIT se basa en una disminución de más de 50% del recuento de plaquetas o una trombosis que comienza en los 5-10 días posteriores al inicio de la heparina y que se asocia con la aparición de los anticuerpos HIT activadores de plaquetas. La caída en el recuento de plaquetas en HIT se produce rápidamente —durante un periodo de 1 a 3 días— y se evalúa en relación con el recuento de plaquetas más alto, después del inicio del tratamiento con la heparina. El nadir normal es de 40 000 a 80 000 plaquetas por microlitro (Greinacher, 2015).

Aunque la incidencia de HIT es de alrededor de 3 a 5% en mujeres no embarazadas, es <0.1% en las pacientes obstétricas (Linkins, 2012). Fausett y colaboradores (2001) no informaron ningún caso entre 244 grávidas tratadas con heparina, en comparación con 10 de entre 244 pacientes no embarazadas. En consecuencia, el Colegio Americano de Médicos del Tórax recomienda no monito-

rear el conteo de plaquetas cuando se considera que el riesgo de HIT es inferior a 1%. En otros estudios sugieren un monitoreo cada 2 o 3 días, desde el día 4 hasta el día 14 (Linkins, 2012).

Cuando se diagnostica HIT, se detiene la terapia con heparina y se inicia una terapia de anticoagulación alternativa. Además, se evitan las transfusiones de plaquetas (Greinacher, 2015). Las LMWH pueden no ser completamente seguras, porque tienen cierta reactividad cruzada con la UFH. El Colegio Americano de Médicos del Tórax recomienda el danaparoiide (Orgaran), un heparinoide glicosaminoglicano sulfatado (Bates, 2012; Linkins, 2012). En una revisión de casi 50 mujeres embarazadas con HIT o erupción cutánea, Lindhoff-Last y colaboradores (2005) concluyeron que el danaparoiide era una alternativa razonable. Sin embargo, reportaron dos hemorragias maternas fatales y tres muertes fetales. Magnani (2010) revisó los informes de los casos de 83 mujeres embarazadas tratadas con danaparoiide. Aunque en general su uso fue efectivo, ocurrieron dos muertes relacionadas con el sangrado, tres pacientes sufrieron hemorragias graves no fatales y tres mujeres desarrollaron eventos tromboembólicos que no respondían al danaparoiide. El medicamento ha sido retirado del mercado en Estados Unidos.

Otros agentes son *fondaparinux* (Arixtra), un pentasacárido inhibidor del factor Xa, y *argatroban* (Novastan), un inhibidor directo de la trombina (Kelton, 2013; Linkins, 2012). Se ha informado el uso exitoso de ambos en el embarazo (Elsaigh, 2015; Knol, 2010). Tanimura y colaboradores (2012) utilizaron con buenos resultados argatroban y, más tarde, fondaparinux, para controlar HIT en una mujer embarazada con deficiencia hereditaria de antitrombina.

Osteoporosis inducida por heparina

La pérdida ósea puede desarrollarse con la administración de heparina a largo plazo —generalmente por 6 meses o más— y es más frecuente en las fumadoras de cigarrillos. La UFH puede causar osteopenia, pero esto es menos probable con las LMWH (Deruelle, 2007). Se debe alentar a las mujeres tratadas con heparina a tomar un suplemento oral de calcio de 1 500 mg por día (Cunningham, 2005; Lockwood, 2012). En un estudio, Rodger y sus colegas (2007) encontraron que el uso a largo plazo de dalteparina durante una media de 212 días no se asoció con una disminución significativa en la densidad mineral ósea.

■ Anticoagulación y aborto

El tratamiento con heparina de la trombosis venosa profunda no excluye la terminación del embarazo con un legrado cuidadoso. Después de retirar sin traumatismo los productos del tracto reproductivo, se puede reiniciar varias horas después la dosis completa de heparina.

■ Anticoagulación y parto

Los efectos de la heparina sobre la pérdida de sangre en el momento del parto dependen de varias variables: 1) dosis, vía y tiempo de administración; 2) número y profundidad de las incisiones y laceraciones; 3) intensidad de las contracciones miométriales posparto y 4) presencia de otros defectos de coagulación. No debe incrementarse mucho la pérdida de sangre con un parto vaginal, si la episiotomía es moderada en profundidad, no hay laceraciones y el útero se contrae rápidamente. Por desgracia, tales circunstancias ideales no siempre prevalecen. Por ejemplo, Mueller y Lebherz (1969) describieron los casos de 10 mujeres con tromboflebitis tratadas con heparina antes del parto. Tres mujeres que continuaron recibiendo heparina durante el trabajo de parto y el parto, sangraron de manera profusa y desarrollaron grandes hematomas. Por

tanto, la terapia con heparina, por lo general se suspende durante el trabajo de parto y el parto. La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) recomiendan no reiniciar UFH o LMWH antes de las 4-6 horas después del parto vaginal o de las 6-12 horas después del parto por cesárea. Se debe esperar, por lo menos, 24 horas para reiniciar la terapia después de un parto por cesárea o después de un parto vaginal con laceraciones significativas.

Una administración intravenosa y lenta de sulfato de protamina, normalmente revierte de manera rápida y efectiva el efecto de la heparina. No debe administrarse una cantidad mayor de la necesaria para neutralizar la heparina, ya que también tiene un efecto anticoagulante.

TROMBOFLEBITIS VENOSA SUPERFICIAL

La trombosis limitada estrictamente a las venas superficiales del sistema safeno se trata con analgesia, soporte elástico, calor y reposo. Si no cede pronto o si se sospecha una afectación venosa profunda, se realizan las medidas de diagnóstico apropiadas. La trombosis venosa superficial aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda de cuatro a seis veces. Se administra heparina si se confirma la afectación de la vena profunda (Roach, 2013). Por lo común, la tromboflebitis superficial se observa en asociación con várices o como una secuela de un catéter intravenoso permanente.

EMBOLISMO PULMONAR

El embolismo pulmonar se presenta con relativa poca frecuencia durante el embarazo y el puerperio; sin embargo, causa cerca de un 10% de muertes maternas. La incidencia promedio es 1:7 000 embarazos. Según Marik y Plante (2008), 70% de las mujeres grávidas que presentan embolismo pulmonar tiene una evidencia clínica asociada a trombosis venosa profunda. Se debe recordar, además, que 30-60% de las mujeres con trombosis venosa profunda tendrá un embolismo pulmonar silencioso coexistente.

■ Presentación clínica

En casi 2 500 pacientes no embarazadas con un embolismo pulmonar demostrado, los síntomas incluyeron disnea (82%), dolor torácico (49%), tos (20%), síncope (14%) y hemoptisis (7%) (Goldhaber, 1999). Pollack y colaboradores (2011) encontraron síntomas similares. Otros hallazgos clínicos predominantes suelen ser taquipnea, ansiedad y taquicardia. En algunos casos, se escucha un sonido de cierre pulmonar acentuado, estertores y/o roce.

Pueden ser evidentes en el electrocardiograma la desviación del eje a la derecha y la inversión de la onda T en las derivaciones torácicas anteriores. En, al menos, 40% de los casos, los resultados de la radiografía de tórax son normales. En otros, hallazgos no específicos pueden incluir atelectasia, infiltrado, cardiomegalia o derrame (Pollack, 2011). Se pueden perder las marcas vasculares en la región pulmonar irrigada por la arteria obstruida. Aunque la mayoría de estas mujeres están hipoxémicas, un análisis de los gases en la sangre arterial puede resultar normal, por lo que este tipo de análisis no excluye el embolismo pulmonar. Cerca de un tercio de las pacientes jóvenes tienen valores de $PO_2 > 80$ mmHg. Por tanto, la diferencia de tensión de oxígeno alveolar-arterial es un indicador más útil de la enfermedad. Más de 86% de las pacientes con embolismo pulmonar agudo tendrá una diferencia alveolar-arterial > 20 mmHg (Lockwood, 2012). Incluso con un embolismo pulmonar masivo, los signos, los síntomas y los datos de laboratorio para apoyar el diagnóstico pueden ser engañosamente inespecíficos.

■ Embolismo pulmonar masivo

El embolismo pulmonar masivo se define como un embolismo que causa inestabilidad hemodinámica (Tapson, 2008). La obstrucción mecánica aguda de la vasculatura pulmonar aumenta la resistencia vascular y la hipertensión pulmonar, seguida de una dilatación aguda del ventrículo derecho. En pacientes por lo demás sanos, no se desarrolla una hipertensión pulmonar significativa hasta que se ocluye de 60 a 75% del árbol vascular pulmonar (Guyton, 1954). Además, el colapso circulatorio requiere de 75 a 80% de obstrucción. Esto se muestra esquemáticamente en la [figura 52-4](#), y enfatiza que la mayoría de los émbolos sintomáticos agudos son grandes y, probablemente, un embolismo de silla de montar. Esto se sospecha cuando la presión de la arteria pulmonar aumenta de forma sustancial, según lo permite estimar una ecocardiografía.

Si aparecen evidencias de disfunción del ventrículo derecho, la tasa de mortalidad se acerca a 25%. Esto se puede comparar con una tasa de mortalidad de 1% sin tal disfunción (Kinane, 2008). En estos casos es importante infundir con cuidado los cristaloideos y apoyar la presión arterial con vasopresores. Como se explica en la página 1018, el tratamiento con oxígeno, la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica se deben completar como preparación para una trombolisis, una colocación de un filtro o una embolectomía (Tapson, 2008).

■ Diagnóstico

En la mayoría de los casos, el reconocimiento de un embolismo pulmonar requiere del alto índice de sospecha que provoca una evaluación objetiva. La exposición de la madre y el feto a la radiación ionizante es una preocupación cuando se investiga una sospecha de embolismo pulmonar durante el embarazo. Sin embargo, esta preocupación es en gran parte rechazada por los peligros de no poder llegar a establecer un diagnóstico potencialmente fatal. Además, la asignación errónea de un diagnóstico de embolismo pulmonar a una mujer embarazada también está plagada de problemas. Exponer, sin que sea necesario, a la madre y al feto a los riesgos de un tratamiento anticoagulante impactará los planes de parto, la anticoncepción futura y la tromboprolifaxis durante los embarazos posteriores. Por tanto, las investigaciones deben aspirar a la certeza diagnóstica (Konstantinides, 2014).

En 2011, la Sociedad Torácica Americana y la Sociedad de Radiología Torácica desarrollaron un algoritmo —que se muestra en la [figura 52-5](#)— para el diagnóstico del embolismo pulmonar durante el embarazo (Leung, 2011). Además de la ecografía de compresión, que se discutió antes (p. 1010), el algoritmo incluye la angiografía pulmonar por tomografía computarizada (CTPA, *computed-tomographic pulmonary angiography*) y la gammagrafía de ventilación-perfusión.

Angiografía pulmonar tomográfica computarizada

La tomografía computarizada multicorte con angiografía pulmonar es actualmente la técnica más utilizada para el diagnóstico de un embolismo pulmonar en las pacientes no embarazadas (Bourjeily, 2012; Pollack, 2011). La técnica se describe con más detalle en el capítulo 46 (p. 907); en la [figura 52-6](#) se muestra un ejemplo de este tipo de imagen. La exposición fetal a la radiación se estima en un promedio de 0.45 a 0.6 mGy. La dosis en el pecho materno se estima que es de 10 a 70 mGy (Waksmanski, 2014).

Bourjeily y sus colegas (2012) realizaron un estudio de seguimiento de 318 mujeres embarazadas que tuvieron una CTPA negativa realizada por un presunto embolismo pulmonar. Todas fueron vistas 3 meses después de su presentación inicial o 6 sema-

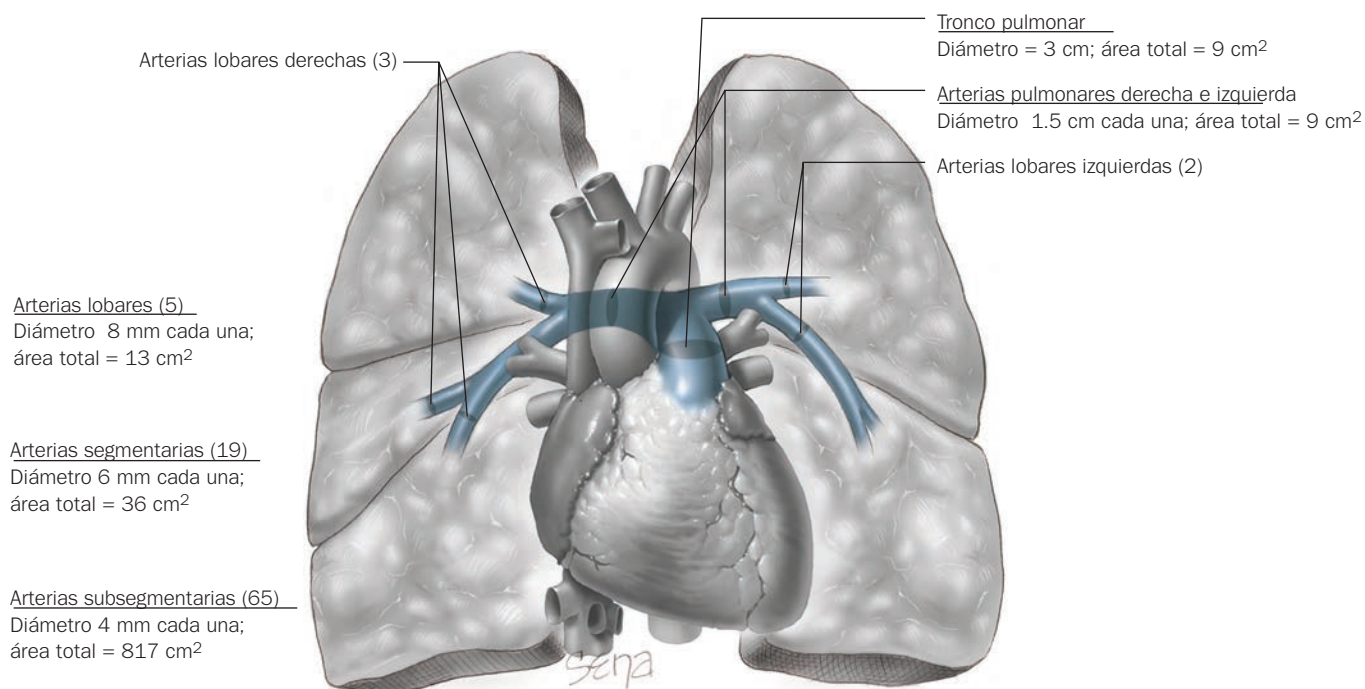


FIGURA 52-4 Esquema de la circulación arterial pulmonar. Téngase en cuenta que el área de la sección transversal del tronco pulmonar y las arterias pulmonares combinadas es de 9 cm². Un gran embolismo en silla de montar podría ocluir de 50 a 90% del árbol pulmonar, por lo que causaría inestabilidad hemodinámica. A medida que las arterias dan ramas distales, el área de superficie total aumenta rápidamente, es decir, es de 13 cm², para las cinco arterias lobares combinadas; de 36 cm², para las 19 arterias segmentarias combinadas; y de más de 800 cm², para el total de las 65 ramas arteriales subsegmentarias. Por tanto, la inestabilidad hemodinámica es menos probable, si se produce un embolismo pasadas las arterias lobares. (Datos de Singhal S, Henderson R, Horsfield K, et al. Morphometry of the human pulmonary arterial tree. *Circ Res* Aug 1973;33(2):190-197.)

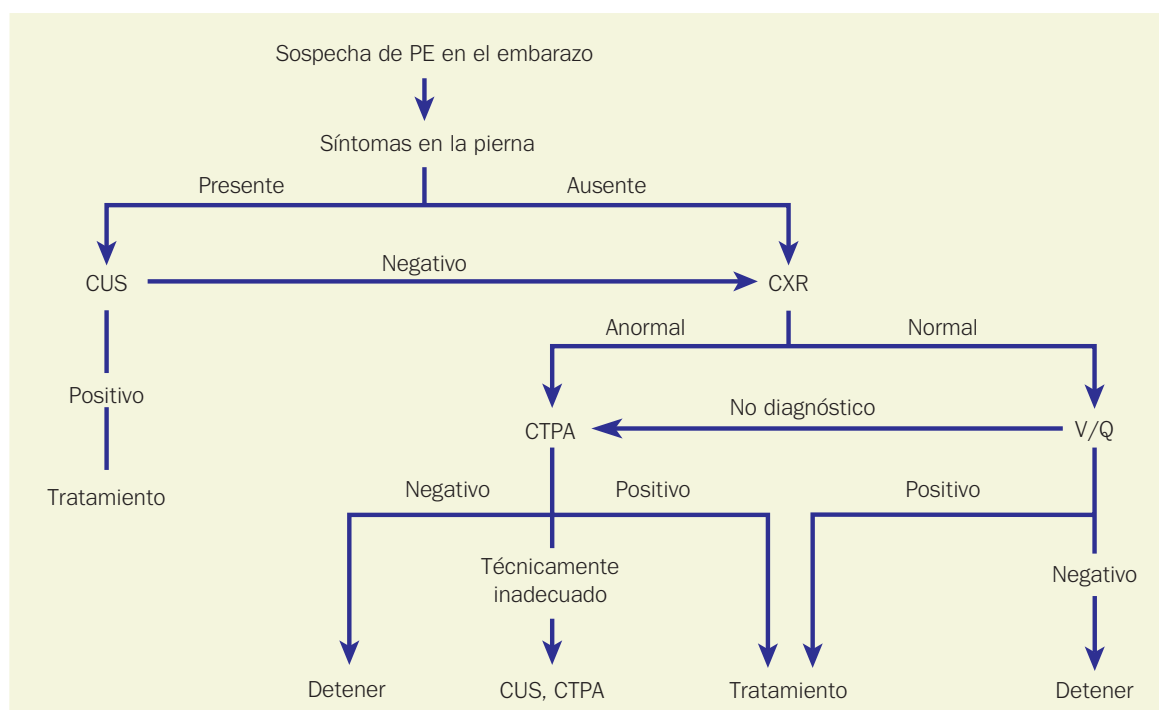


FIGURA 52-5 Algoritmo de diagnóstico para la sospecha de embolismo pulmonar durante el embarazo de la Sociedad Torácica Americana y de la Sociedad de Radiología Torácica. CTPA (*computed tomographic pulmonary angiography*) = angiografía pulmonar por tomografía computarizada; CUS = ecografía de compresión; CXR (*chest x-ray*) = radiografía de tórax; PE (*pulmonary embolism*) = embolismo pulmonar; V/Q (*ventilation/perfusion scintigraphy*) = gammagrafía de ventilación/perfusión. (Modificado con permiso de Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, et al. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline: Evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Nov 15;184(10):1200-1208.)

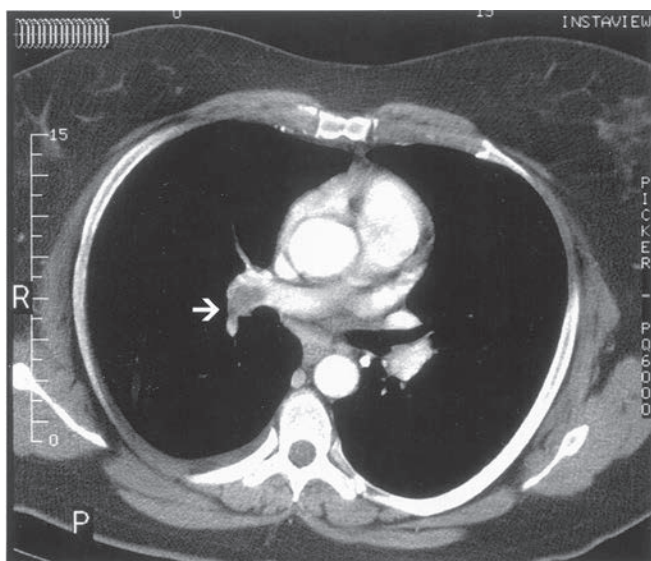


FIGURA 52-6 Imagen axial del tórax durante una exploración tomográfica computarizada en espiral multicorte de cuatro canales, realizada después de la administración de contraste intravenoso. Se destaca la arteria pulmonar con un gran trombo en la derecha (*flecha*) que concuerda con un embolismo pulmonar. (Reproducido con permiso del Dr. Michael Landay.)

nas después del parto. Ninguna de estas mujeres fue diagnosticada más tarde con un tromboembolismo.

La CTPA tiene muchas ventajas, pero se ha encontrado que la resolución más alta permite la detección de émbolos distales más pequeños, previamente inaccesibles, que tienen un significado clínico incierto. Observaciones similares han sido reportadas por otros investigadores (Anderson, 2007; Hall, 2009). Además, la circulación hiperdinámica y un volumen de plasma aumentado, asociado con el embarazo, conducen a un mayor número de estudios no diagnósticos en comparación con los que se realizan sobre pacientes no embarazadas (Ridge, 2011; Scarsbrook, 2006).

Gammagrafía de ventilación-perfusión: exploración pulmonar

Esta técnica consiste en la administración por vía intravenosa de una pequeña dosis de un radiotrazador, como el tecnecio 99m, un macroagregado de albúmina. Implica una insignificante exposición materna y fetal a la radiación de 0.1 a 0.4 mGy. Es posible que la exploración no proporcione un diagnóstico definitivo, porque muchas otras afecciones, por ejemplo, una neumonía o un broncoespasmo local, pueden causar defectos de perfusión. Chan y colaboradores (2002) encontraron que una cuarta parte de las exploraciones de ventilación-perfusión en mujeres embarazadas no eran diagnósticas. En estos casos, se prefiere la CTPA (Tromeur, 2017).

Revel y sus colegas (2011) evaluaron a 137 mujeres embarazadas con sospecha de embolismo pulmonar, para poder comparar el rendimiento de la gammagrafía pulmonar y la CTPA. Las dos modalidades se realizaron a cada una de estas mujeres y no obtuvieron diferencias significativas entre las proporciones de resultados positivos, negativos e indeterminados. Más específicamente, la proporción de resultados indeterminados se aproximó a 20% en ambos casos. A modo de comparación, alrededor de una cuarta parte de la población no embarazada tenía estudios indeterminados. Los investigadores atribuyeron esta diferencia a la mayor juventud de las pacientes embarazadas. De manera similar, una revisión

sistemática concluyó que tanto la CTPA como la gammagrafía pulmonar parecen apropiadas para la exclusión del embolismo pulmonar durante el embarazo (van Mens, 2017).

Angiografía pulmonar intravascular

La angiografía pulmonar intravascular se considera la prueba de referencia para el diagnóstico de un embolismo pulmonar. Esta prueba diagnóstica requiere de la cateterización del lado derecho del corazón. Sin embargo, tras la aparición de los escáneres de nueva generación, que posibilitan los escaneos a través de una tomografía computarizada multicorte, se ha cuestionado la función de la angiografía pulmonar invasiva. Este cuestionamiento es muy certero, puesto que implica una mayor exposición del feto a la radiación (Konstantinides, 2014; Kuriakose, 2010). Otras opiniones detractoras son que una angiografía pulmonar intravascular puede consumir mucho tiempo, ser incómoda y asociarse con la presencia de alergias y de una insuficiencia renal inducidas por el marcador. De hecho, la tasa de mortalidad relacionada con el procedimiento se aproxima a 1 en 200 (Stein, 1992). Por tanto, se debe reservar para confirmación cuando las pruebas menos invasivas resulten equívocas.

■ Tratamiento

El tratamiento inmediato para el embolismo pulmonar es una anticoagulación completa similar a la de la trombosis venosa profunda, como se explica en la página 1012. Además, se pueden indicar varios procedimientos complementarios.

Los filtros de la vena cava

Una mujer que haya sufrido recientemente un embolismo pulmonar, y que deba someterse a un parto por cesárea, representa un problema bastante grave. Otro émbolo puede seguir a la reversión de la anticoagulación, y la cirugía, mientras esté completamente anticoagulada, a menudo trae como resultado hematomas problemáticos o una hemorragia potencialmente mortal. Por eso, en estos casos, debe considerarse colocar, antes de la cirugía, un filtro en la vena cava (Marik, 2008). Además, también puede indicarse un filtro en la vena cava, en las muy poco frecuentes circunstancias en las que la terapia con heparina no logra prevenir un embolismo pulmonar recurrente desde la pelvis o las piernas, o cuando el embolismo se desarrolla a partir de estos sitios, a pesar del tratamiento con heparina. Dichos filtros también pueden usarse después de un embolismo masivo en pacientes que no son candidatos para la trombólisis (Deshpande, 2002).

El dispositivo se inserta a través de la vena yugular o la femoral, incluso durante el parto (Jamjute, 2006). La colocación de un filtro de rutina no ofrece ninguna ventaja adicional con respecto a la heparina que se administra sola (Decousus, 1998). Los filtros recuperables se pueden usar como un medio de protección a corto plazo y se pueden retirar 1 o 2 semanas después (Liu, 2012). Tras una revisión sistemática, Harris y colaboradores (2016) concluyeron que las tasas de complicaciones en mujeres embarazadas con filtros de la vena cava son comparables a las de las pacientes no embarazadas.

Trombólisis

En comparación con la heparina, los agentes trombolíticos proporcionan una lisis más rápida de los coágulos pulmonares y una mejoría de la hipertensión pulmonar (Tapson, 2008). Konstantinides y colaboradores (2002) estudiaron a 256 pacientes no embarazadas que recibieron heparina por un embolismo pulmonar submasivo agudo. También se asignó al azar o un placebo o el activador tisular del plasminógeno recombinante, *alteplase*. Los que recibieron el

placebo tenían un riesgo de muerte o aumento del tratamiento tres veces mayor que los que recibieron alteplase. Agnelli y asociados (2002) realizaron un metaanálisis de los ensayos con 461 pacientes no embarazadas. Informaron que el riesgo de recurrencia o muerte fue significativamente menor en las pacientes que recibieron agentes trombolíticos y heparina, en comparación con las que sólo recibieron heparina —10 *versus* 17%. Sin embargo, es importante destacar que hubo cinco episodios hemorrágicos fatales en el grupo de trombólisis —2%—, y ninguno en el grupo de sólo heparina.

En su revisión, Leonhardt y colegas (2006) identificaron 28 informes de uso del activador tisular del plasminógeno durante el embarazo. Diez casos fueron por tromboembolismo. Las tasas de complicaciones fueron similares a las de las pacientes no embarazadas, y los autores concluyeron que dicha terapia, si está indicada, no debe suspenderse durante el embarazo. Sin embargo, Akazawa y Nishida (2017) revisaron 13 casos de terapia trombolítica sistémica administrada durante las primeras 48 horas después del parto. Se requirió una transfusión de sangre en cinco de los ocho partos por cesárea, incluidos tres casos de histerectomía y dos casos de extirpación de hematoma.

Embolectomía

Dada la eficacia de la trombólisis y de los filtros, la embolectomía quirúrgica está poco indicada. Las experiencias publicadas con respecto de embolectomías de emergencia durante el embarazo se limitan a informes de casos (Colombier, 2015; Saeed, 2014). De su revisión, Ahearn y asociados (2002) encontraron que, aunque el riesgo operatorio para la madre es razonable, la tasa de muerte fetal es de 20 a 40%.

TROMBOPROFILAXIS

La mayoría de las recomendaciones con respecto a la tromboprofilaxis durante el embarazo provienen de las guías de consenso. En una revisión de las guías para la tromboprofilaxis en el embarazo, los autores concluyeron que existe una falta de acuerdo general sobre a cuáles mujeres se les debe ofrecer tromboprofilaxis y a cuáles se les debe someter a pruebas para las trombofilias (Okoroh, 2012). Bates y asociados (2016) también realizaron una revisión de las guías para el VTE asociada a la obstetricia. Resumieron que las recomendaciones basadas en evidencias se sustentan, en gran medida, en estudios observacionales y que se extrapolan de los datos en pacientes no embarazadas. De manera similar, una revisión de Cochrane concluyó que la evidencia es insuficiente para hacer recomendaciones firmes para la tromboprofilaxis durante el embarazo (Bain, 2014).

La confusión surgida ha proporcionado un terreno fértil para los litigantes. Cleary-Goldman y sus asociados (2007) encuestaron a 151 colegas del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos e informaron que es común la intervención sin una indicación clara. En el **cuadro 52-6** se enumeran varias recomendaciones consensuadas para la tromboprofilaxis. En algunos casos, se enumera más de una opción, lo que ilustra la confusión que reina en la actualidad.

■ Tromboembolismo venoso previo

En general, se recomienda la vigilancia antes del parto o la profilaxis con heparina para las mujeres con VTE previo, pero sin un factor de riesgo recurrente, incluido una trombofilia no conocida. Sin embargo, el estudio de Tengborn y colaboradores (1989) sugirió que tal tratamiento podría no ser efectivo. Informaron los resultados en 87 mujeres suecas embarazadas que tenían una enfermedad tromboembólica previa y a las que no se les realizaron pruebas

para detectar trombofilias. A pesar de la profilaxis con heparina no fraccionada, que, por lo común, fue de 5 000 U dos veces al día, tres de estas 20 mujeres (15%) desarrollaron recurrencia antes del parto. Esto se compara con 8 de 67 mujeres (12%) que no recibieron heparina.

Brill-Edwards y sus colegas (2000) estudiaron prospectivamente a 125 mujeres embarazadas con un solo VTE previo. No se les administró heparina antes del parto, pero sí recibieron un tratamiento anticoagulante durante 4-6 semanas después del parto. Seis de estas mujeres tuvieron una trombosis venosa recurrente, tres antes del parto y tres después del parto. No hubo recurrencias en las 44 mujeres sin trombofilia conocida o cuya trombosis previa se asoció con un factor de riesgo temporal. Estos hallazgos implican que la heparina profiláctica puede no ser necesaria para estos dos grupos de mujeres. Por el contrario, y como se muestra en el **cuadro 52-6**, las mujeres con una trombosis previa en asociación con una trombofilia o en ausencia de un factor de riesgo temporal, deben recibir profilaxis antes y después del parto (Connors, 2017).

De Stefano y colaboradores (2006) estudiaron a 1 104 mujeres no embarazadas que tuvieron un primer episodio de VTE antes de los 40 años. Después de excluir a aquellas con anticuerpos antifosfolípidos, se identificaron 88, que con posterioridad tuvieron un total de 155 embarazos y que no recibieron profilaxis antitrombótica. Hubo 19 mujeres (22%) que tuvieron un VTE posterior relacionado con el embarazo o el puerperio. De 20 mujeres cuya trombosis original se asoció con un factor de riesgo transitorio —sin incluir el embarazo o el uso de anticonceptivos orales— no hubo recurrencias durante el embarazo, sino sólo dos durante el puerperio. Estos datos también sugieren que, para las mujeres con un VTE previo, la profilaxis antitrombótica durante el embarazo podría adaptarse de acuerdo con las circunstancias del evento original.

Es importante enfatizar que el VTE puede repetirse a pesar de la profilaxis antitrombótica. Galambosi y asociados (2014) estudiaron a 270 mujeres durante 369 embarazos que tuvieron al menos un VTE previo. Un total de 28 mujeres (10.4%) sufrieron un VTE recurrente. Doce de estas recurrencias se produjeron al principio del embarazo, antes del inicio de la profilaxis antitrombótica, y 16 ocurrieron a pesar del uso profiláctico de LMWH.

Durante muchos años, la práctica en el Hospital Parkland, para las mujeres con historia de VTE anterior, fue administrar UFH por vía subcutánea, de 5 000 a 7 500 unidades de dos a tres veces al día. Con este régimen, resultó rara la recurrencia de una embolización de trombosis venosa profunda documentada. Desde hace unos 10 años, se ha utilizado con éxito 40 mg de enoxaparina por vía subcutánea a diario para la tromboprofilaxis.

■ Parto por cesárea

En las mujeres, el riesgo de trombosis venosa profunda, y en particular de tromboembolismo fatal, aumenta muchas veces después de una cesárea, en comparación con un parto vaginal. Al considerar que un tercio de las mujeres que dan a luz en Estados Unidos anualmente se someten a cesárea, el embolismo pulmonar es, de manera comprensible, una causa importante de mortalidad materna (Creanga, 2017). Dicho esto, la “falta de datos de alta calidad” descrita antes por Bates y colegas (2016) crea una variación considerable en las recomendaciones actuales promulgadas por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, el Colegio Real de Obstetras y el Colegio Americano de Médicos del Tórax (Palmerola, 2016).

En 2011, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b) recomendó la colocación de dispositivos de compresión neumática, antes del parto por cesárea, a todas las mujeres que

CUADRO 52-6 Algunas recomendaciones para la tromboprofilaxis durante el embarazo

Escenario clínico	Embarazo		Posparto	
	ACOG ^a	ACCP ^b	ACOG ^a	ACCP ^b
VTE único previo				
Factor de riesgo ya no presente	Sólo vigilancia	Sólo vigilancia	Anticoagulación posparto ^c “Sólo vigilancia reconocida por algunos expertos.”	LMWH de dosis profiláctica o intermedia o warfarina para INR con objetivo 2.0-3.0 × 6 semanas
Embarazo o asociación estrogénica o no conocida (idiopática) y que no recibe terapia a largo plazo	UFH o LMWH profiláctica o “Sólo vigilancia reconocida por algunos expertos”	LMWH de dosis profiláctica o intermedia	Anticoagulación posparto ^c	LMWH de dosis profiláctica o intermedia o warfarina para INR con objetivo 2.0-3.0 × 6 semanas
Recibiendo warfarina a largo plazo	NSS	LMWH de dosis ajustada o 75% de una dosis terapéutica de LMWH	NSS	Reanudar la anticoagulación a largo plazo
Asociado con una trombofilia ^d de alto riesgo y que no recibe anticoagulación a largo plazo o un pariente de primer grado afectado	LMWH o UFH de dosis profiláctica, intermedia o ajustada	NSS	Anticoagulación ^c posparto o dosis intermedias o ajustadas de LMWH o UFH × 6 semanas	LMWH de dosis profiláctica o intermedia o warfarina para INR objetivo 2.0-3.0 × 6 semanas
Asociado a una trombofilia ^e de bajo riesgo y que no recibe tratamiento	LMWH o UFH de dosis profiláctica o intermedia o sólo vigilancia	NSS	Anticoagulación ^c posparto o LMWH o UFH de dosis intermedia	LMWH de dosis profiláctica o intermedia o warfarina para INR con objetivo 2.0-3.0 × 6 semanas
Dos o más VTE previos con o sin trombofilia				
No reciben terapia a largo plazo	UFH o LMWH de dosis profiláctica o terapéutica	NSS	Anticoagulación ^c posparto o dosis terapéuticas de LMWH o UFH × 6 semanas ^c	LMWH de dosis profiláctica o intermedia o warfarina para INR con objetivo 2.0-3.0 × 6 semanas
Recibiendo anticoagulación a largo plazo	LMWH o UFH de dosis terapéutica	LMWH de dosis ajustada o 75% de una dosis terapéutica de LMWH	Reanudación de la anticoagulación a largo plazo	Reanudación de la anticoagulación a largo plazo
Sin VTE previo				
Trombofilia de alto riesgo ^d	Sólo vigilancia o dosis profiláctica o intermedia de LMWH o UFH	LMWH de dosis profiláctica o intermedia	Anticoagulación posparto ^c	LMWH de dosis intermedia o warfarina para INR con objetivo 2.0-3.0 × 6 semanas
Antecedentes familiares positivos de VTE y de factor V Leiden homocigoto o de mutación protrombina 20210A	NSS	LMWH de dosis profiláctica o intermedia	NSS	LMWH de dosis profiláctica o intermedia o warfarina para un INR con objetivo 2.0-3.0 × 6 semanas
Antecedentes familiares negativos de VTE y de factor V Leiden homocigoto o de mutación de la protrombina 20210A	Sólo vigilancia o dosis profiláctica de LMWH o UFH	Sólo vigilancia	Anticoagulación posparto ^c	LMWH de dosis profiláctica o intermedia o warfarina para INR con objetivo 2.0-3.0 × 6 semanas

(continúa)

CUADRO 52-6 (Continuación)

Escenario clínico	Embarazo		Posparto	
	ACOG ^a	ACCP ^b	ACOG ^a	ACCP ^b
Antecedentes familiares positivos de VTE y trombofilia de bajo riesgo ^e	Sólo vigilancia	Sólo vigilancia	Anticoagulación posparto ^c o LMWH o UFH de dosis intermedia	LMWH dosis profiláctica o intermedia o en mujeres <u>sin</u> deficiencia de proteína C o S, warfarina para INR con objetivo 2.0-3.0
Trombofilia de bajo riesgo ^e	Sólo vigilancia	Sólo vigilancia, si no hay antecedentes familiares	Sólo vigilancia; anticoagulación posparto con factores de riesgo adicionales ^f	Sólo vigilancia, si no hay antecedentes familiares
Anticuerpos antifosfolípidos				
Antecedente de VTE	Anticoagulación profiláctica con UFH o LMWH (¿más dosis baja de ácido acetilsalicílico?)	NSS	Anticoagulación profiláctica; ^c derivación a especialista ^g	NSS
Sin VTE previo	Sólo vigilancia o dosis profiláctica de LMWH o UFH o LMWH o UFH profiláctica más ácido acetilsalicílico de dosis baja si pérdida de embarazo o muerte fetal recurrente previa	Dosis profiláctica o intermedia de UFH o LMWH de dosis profiláctica, ambas administradas con 75-100 mg/día de ácido acetilsalicílico ^h	Heparina profiláctica más ácido acetilsalicílico en dosis bajas x 6 semanas, si hay pérdida o muerte fetal recurrente previa ^g	NSS

^a Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2017a, c.^b Colegio Americano de Médicos del Tórax (Bates, 2012).^c Los niveles de tratamiento posparto deben ser $\geq$ tratamiento antes del parto.^d Deficiencia de antitrombina; heterocigoto doble u homocigoto para protrombina 20210A y factor V Leiden.^e Factor heterocigoto V Leiden o protrombina 20210A; deficiencia de proteínas S o C.^f Familiar de primer grado con VTE a <50 años; otros factores de riesgo trombóticos principales, por ejemplo, obesidad, inmovilidad prolongada.^g Mujeres con síndrome antifosfolípido no deben usar anticonceptivos que contengan estrógeno.^h Se recomienda el tratamiento, si el diagnóstico de síndrome antifosfolípido se basa en tres o más pérdidas previas al embarazo.LMWH = heparina de bajo peso molecular; NSS (*not specifically stated*) = no expresado específicamente; UFH = heparina no fraccionada; VTE = tromboembolismo venoso.

Los regímenes de dosis profilácticas, intermedias y ajustadas se enumeran el cuadro 52-5 (p. 1013).

aún no recibieron tromboprofilaxis. Esta recomendación se basó principalmente en el consenso y la opinión de expertos. Para las pacientes que se someten a un parto por cesárea con factores de riesgo adicionales para un tromboembolismo, pueden recomendarse dispositivos de compresión neumática y UFH o LMWH. El Colegio estipuló que un parto por cesárea en un entorno de emergencia no debería retrasarse, debido al tiempo necesario para implementar la tromboprofilaxis. La implementación de esta estrategia por parte de la Corporación de Hospitales de América, el mayor sistema de prestación de asistencia médica obstétrica con fines de lucro en Estados Unidos, se asoció con una reducción en las muertes por embolismo pulmonar de 7 en 458 097 nacimientos por cesárea a 1 en 465 880 nacimientos por cesárea (Clark, 2011, 2014).

En 2016, la Asociación Nacional para la Seguridad Materna publicó varias recomendaciones de consenso para la prevención del VTE materno (D'Alton, 2016). Estas recomendaciones incluían el uso extendido de la profilaxis prenatal para mujeres hospitalizadas por 3 días o más, el uso extendido de la profilaxis durante y tras del parto vaginal, y el uso extendido de la profilaxis farmacológica para la mayoría de las mujeres después del parto por cesárea. En respuesta, Sibai y Rouse (2016) expresaron su preocupación, ya que estas nuevas recomendaciones se derivan de datos escasos y de una aplicabilidad cuestionable para pacientes obstétricas. Estos autores solicitaron pruebas de mejor calidad para medir los beneficios, los daños y los costos del aumento de la tromboprofilaxis farmacológica. Según lo expresado acertadamente por Macones (2017), "una intervención, como el aumento de la

tromboprolifaxis farmacológica poscesárea, donde existen preocupaciones legítimas sobre la eficacia y la seguridad, requiere un grado mucho mayor de evidencia antes de que se implemente una guía nacional". Nosotros estamos de acuerdo con estas opiniones.

REFERENCIAS

- Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002;162:2537.
- Ahearn GS, Hadjiladis D, Govert JA, et al. Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Arch Intern Med* 2002;162:1221.
- Akazawa M, Nishida M. Thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator during early postpartum period. a review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(5):529.
- Almawi WY, Al-Shaikh FS, Melemedjian OK, et al. Protein Z, an anticoagulant protein with expanding role in reproductive biology. *Reproduction* 2013;146(2):R73.
- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Perinatal Care*. 8th ed. Elk Grove Village: AAP; 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Antiphospholipid syndrome. *Practice Bulletin Nro. 132* December 2012; Reaffirmed 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in pregnancy. *Practice Bulletin Nro. 123* September 2011; Reaffirmed 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Practice Bulletin Nro. 138* September 2013; Reaffirmed 2017c.
- Andersen AS, Berthelsen JG, Bergholt T. Venous thromboembolism in pregnancy: prophylaxis and treatment with low molecular weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(1):15.
- Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs. ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2743.
- Anderson JA, Weitz JI. Hypercoagulable states. *Crit Care Clin* 2011;27:933.
- Archer DF, Mammen EF, Grubb GS. The effects of a low-dose monophasic preparation of levonorgestrel and ethinyl estradiol on coagulation and other hemostatic factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:S63.
- Bain E, Wilson A, Tooher R, et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD001689.
- Bapat P, Kedar R, Lubetsky A, et al. Transfer of dabigatran and dabigatran etexilate mesylate across the dually perfused human placenta. *Obstet Gynecol* 2014;123(6):1256.
- Barbour LA, Oja JL, Schultz LK. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1024.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Chest* 2012;141:e691S.
- Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):92.
- Berks D, Duvekot JJ, Basalan H, et al. Associations between phenotypes of preeclampsia and thrombophilia. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2015;194:199.
- Berresheim M, Wilkie J, Nerenberg KA, et al. A case series of LMWH use in pregnancy: should trough anti-Xa levels guide dosing? *Thromb Res* 2014;134(6):1234.
- Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998;128:1.
- Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, et al. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2007;97:186.
- Bourjeily G, Khalil H, Raker C, et al. Outcomes of negative multidetector computed tomography with pulmonary angiography in pregnant women suspected of pulmonary embolism. *Lung* 2012;190:105.
- Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, et al. Randomized trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759.
- Breddin HK, Hach-Wunderle V, Nakov R, et al. Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with DVT. *N Engl J Med* 2001;344:626.
- Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1439.
- Brooks C, Rutherford JM, Gould J, et al. Warfarin dosage in postpartum women: a case-control study. *Br J Obstet Gynecol* 2002;109:187.
- Brown HL, Hiatt AK. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: diagnosis, complications, and management. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:345.
- Burneo JG, Elias SB, Barkley GL. Cerebral venous thrombosis due to protein S deficiency in pregnancy. *Lancet* 2002;359:892.
- Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):206.
- Carbone JF, Rampersad R. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies. *Clin Lab Med* 2010;30:747.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Arch Intern Med* 2002;162:1170.
- Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *CMAJ* 2010;182:657.
- Chan WS, Spencer FA, Lee AY, et al. Safety of withholding anticoagulation in pregnant women with suspected deep vein thrombosis following negative serial compression ultrasound and iliac vein imaging. *CMAJ* 2013;185(4):E194.
- Clark SL, Christmas JT, Frye DR, et al. Maternal mortality in the United States: predictability and the impact of protocols on fatal postcesarean pulmonary embolism and hypertension-related intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:32.
- Clark SL, Meyers JA, Frye DK, et al. Patient safety in obstetrics—the Hospital Corporation of America experience. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(4):283.
- Cleary-Goldman J, Bettes B, Robinson JN, et al. Thrombophilia and the obstetric patient. *Obstet Gynecol* 2007;110:669.
- Colombier S, Niclauss L. Successful surgical pulmonary embolectomy for massive perinatal embolism after emergency cesarean section. *Ann Vasc Surg* 2015;29(7):1452.e1.
- Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, et al. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990;63:319.
- Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2017;377(12):1177.
- Creanga AA, Syverson C, Seed K, et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011–2013. *Obstet Gynecol* 2017;130(2):366.
- Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian metaanalysis. *BMJ* 2017;359:j4452.
- Cunningham FG. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:1975.
- Cutts BA, Dasgupta D, Hunt BJ. New directions in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(2):102.
- D'Alton ME, Friedman AM, Smiley RM, et al. National partnership for maternal safety: consensus bundle on venous thromboembolism. *Obstet Gynecol* 2016;128(4):688.
- Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:409.
- Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *Thromb Haemost* 2005;3:292.
- Deruelle P, Coulon C. The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy—how safe are they? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:573.
- Deshpande KS, Hatem C, Karwa M, et al. The use of inferior vena cava filter as a treatment modality for massive pulmonary embolism. A case series and review of pathophysiology. *Respir Med* 2002;96:984.
- De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol* 2006;135:386.
- Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. The relationship of the Factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 2005;106:517.
- Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458.
- Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(5):457.e1.
- Elsaigh E, Thachil J, Nash MJ, et al. The use of fondaparinux in pregnancy. *Br J Haematol* 2015;168(5):762.

- Erdman WA, Jayson HT, Redman HC, *et al.* Deep venous thrombosis of extremities: role of MR imaging in the diagnosis. *Radiology* 1990;174:425.
- Fausett MB, Vogtlander M, Lee RM, *et al.* Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:148.
- Galambosi PJ, Kaaja RJ, Stefanovic V, *et al.* Safety of low-molecular-weight heparin during pregnancy: a retrospective controlled cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 2012;163:154.
- Galambosi PJ, Ulander VM, Kaaja RJ. The incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism during pregnancy. *Thromb Res* 2014;134(2):240.
- Galanaud JP, Cochery-Nouvellon E, Alonso S, *et al.* Paternal endothelial protein C receptor 219Gly variant as a mild and limited risk factor for deep vein thrombosis during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2010;8:707.
- García-Botella A, Asenjo S, De la Morena-Barrio ME, *et al.* First case with antithrombin deficiency, mesenteric vein thrombosis and pregnancy: multi-disciplinary diagnosis and successful management. *Thromb Res* 2016;144:72.
- Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(11):1033.
- Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, *et al.* Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992;67:519.
- Goldhaber SZ, Tapson VF, DVT FREE Steering Committee. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004;93:259.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386.
- Greer IA. Clinical practice. Pregnancy complicated by venous thrombosis. *N Engl J Med* 2015;373(6):540.
- Greer IA. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. *Clin Chest Med* 2003;24:123.
- Greinacher A. Heparin induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2015;373(3):252.
- Grossman KB, Arya R, Peixoto AB, *et al.* Maternal and pregnancy characteristics affect plasma fibrin monomer complexes and D-dimer reference ranges for venous thromboembolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(4):466.e1.
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, *et al.* Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:7S.
- Guyton AC, Lindsey AW, Gilluly JJ. The limits of right ventricular compensation following acute increase in pulmonary circulatory resistance. *Circ Res* 1954;2:326.
- Hague WM. Homocysteine and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:459.
- Hall WB, Truitt SG, Scheunemann LP, *et al.* The prevalence of clinically relevant incidental findings on chest computed tomographic angiograms ordered to diagnose pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2009;169:1961.
- Harris SA, Velinen R, Davies AH. Inferior vena cava filters in pregnancy: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27(3):354.
- Heijboer H, Buller HR, Lensing AW, *et al.* A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med* 1993;329:1365.
- Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, *et al.* Executive summary: Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine evidence-based guideline, 3rd ed. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:102.
- Huisman MV, Klok FA. Current challenges in diagnostic imaging of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015 2015;202.
- Hull RD, Raskob GF, Carter CJ. Serial IPG in pregnancy patients with clinically suspected DVT: clinical validity of negative findings. *Ann Intern Med* 1990;112:663.
- Ilonczai P, Oláh Z, Selmezi A, *et al.* Management and outcomes of pregnancies in women with antithrombin deficiency: a single-center experience and review of literature. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015;26(7):798.
- Jacobsen AF, Qvigstad E, Sandset PM. Low molecular weight heparin (dalteparin) for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *BJOG* 2003;110:139.
- Jacobsen AF, Skjeldstad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case control study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:233.e1.
- James AH, Jamison MG, Brancazio LR, *et al.* Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1311.
- Jamjute P, Reed N, Hinwood D. Use of inferior vena cava filters in thromboembolic disease during labor: case report with a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:741.
- Kahn SR, Platt R, McNamara H, *et al.* Inherited thrombophilia and re-clampsia within a multicenter cohort: The Montreal Preeclampsia Study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:151.e1.
- Kamel H, Navi BB, Sriram N, *et al.* Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med* 2014;370(14):1307.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e419S.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guidelines and expert panel report. *Chest* 2016;149(2):315.
- Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2013;368:737.
- Khalil H, Avruck L, Olivier A, *et al.* The natural history of pelvic vein thrombosis on magnetic resonance venography after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:356.e1.
- Kinane TB, Grabowski EF, Sharma A, *et al.* Case 7–2008: a 17-year-old girl with chest pain and hemoptysis. *N Engl J Med* 2008;358:941.
- Kjellberg U, van Rooijen M, Bremme K, *et al.* Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:469.e1.
- Knol HM, Schultinge L, Erwich JJ, *et al.* Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2010;8:1876.
- Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, *et al.* Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, *et al.* 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35(43):3033.
- Kortweg FJ, Erwich JJ, Folkeringa N, *et al.* Prevalence of parental thrombophilic defects after fetal death and relation to cause. *Obstet Gynecol* 2010;116:355.
- Kuriakose J, Patel S. Acute pulmonary embolism. *Radiol Clin North Am* 2010;48:31.
- Le Gal G, Kercet G, Yahmed KB, *et al.* Diagnostic value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis: prospective study. *BMJ* 2012;344:e2635.
- Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, *et al.* Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:271.
- Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, *et al.* Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001;108:1134.
- Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, *et al.* An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1200.
- Lim MY, Deal AM, Musty MD, *et al.* Thrombophilic risk of individuals with rare compound factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms: an international case series of 100 individuals. *Eur J Haematol* 2016;97(4):353.
- Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient populations. *J Thromb Thrombolysis* 2010;29:233.
- Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck HJ, Magnani HN. Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. *Thromb Haemost* 2005;93:63.
- Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, *et al.* Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2012;141:e495S.
- Linnemann B, Scholz U, Rott H, *et al.* Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism—position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa* 2016;45(2):103.
- Liu Y, Sun Y, Zhang S, *et al.* Placement of a retrievable inferior vena cava filter for deep venous thrombosis in term pregnancy. *J Vasc Surg* 2012; 55:1042.
- Lockwood C. Thrombosis, thrombophilia, and thromboembolism: clinical updates in women's health care. *American College of Obstetricians and Gynecologists* 2007 Oct;VI(4). Reaffirmed 2012.
- Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002;99:333.
- López-Quesada E, Vilaseca MA, Lailla JM. Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:45.

- Louis-Jacques AF, Maggio L, Romero ST. Prenatal screening for thrombophilias. *Clin Lab Med* 2016;36(2):421.
- Maccones GA. Patient safety in obstetrics. More evidence, less emotion. *Obstet Gynecol* 2017;103(2):257.
- MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *BMJ* 2014;349:g4387.
- Magnani HN. An analysis of clinical outcomes of 91 pregnancies in 83 women treated with danaparoid (Orgaran). *Thromb Res* 2010;125:297.
- Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025.
- McDonnell BP, Glennon K, McTiernan A, et al. Adjustment of therapeutic LMWH to achieve specific target anti-FXa activity does not affect outcomes in pregnant patients with venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2017;43(1):105.
- Morikawa M, Yamada T, Yamada T, et al. Changes in D-dimer levels after cesarean section in women with singleton and twin pregnancies. *Thromb Res* 2011;128:e33.
- Mueller MJ, Lebherz TB. Antepartum thrombophlebitis. *Obstet Gynecol* 1969;34:867.
- Murphy N, Broadhurst DI, Khashan AS, et al. Gestation-specific d-dimer reference ranges: a cross-sectional study. *BJOG* 2015;122(3):395.
- Nelson-Piercy C, Powrie R, Borg J-Y, et al. Tinzaparin use in pregnancy: an international, retrospective study of the safety and efficacy profile. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;159:293.
- Okoroh E, Azonobi I, Grosse S, et al. Prevention of venous thromboembolism in pregnancy. *J Women Health* 2012;21:611.
- Overcash RT, Somers AT, LaCoursiere DY. Enoxaparin dosing after cesarean delivery in morbidly obese women. *Obstet Gynecol* 2015;125(6):1371.
- Paidas MJ, Triche EW, James AH, et al. Recombinant human antithrombin in pregnant patients with hereditary antithrombin deficiency: integrated analysis of clinical data. *Am J Perinatol* 2016;33(4):343.
- Palmerola KL, D'Alton ME, Brock CO, et al. A comparison of recommendations for pharmacologic thromboembolism prophylaxis after cesarean delivery from three major guidelines. *BJOG* 2016;123:2157.
- Pierangeli SS, Leader B, Barilaro G, et al. Acquired and inherited thrombophilia disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38:271.
- Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department. *JACC* 2011;57:700.
- Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140:143.
- Revel MP, Cohen S, Sanchez O, et al. Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? *Radiology* 2011;258:590.
- Rhéaume M, Weber F, Durand M, et al. Pregnancy-related venous thromboembolism risk in asymptomatic women with antithrombin deficiency: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2016;127(4):649.
- Ridge CA, Mhuirheartaigh JN, Dodd JD, et al. Pulmonary CT angiography protocol adapted to the hemodynamic effects of pregnancy. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:1058.
- Roach RE, Lifering WM, van Hylckama Vlieg A, et al. The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factors. *Blood* 2013;122(26):4264.
- Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2005;132:171.
- Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomized trial. *Lancet* 2014;84(9955):1673.
- Rodger MA, Kahn SR, Cranney A, et al. Long-term dalteparin in pregnancy not associated with a decrease in bone mineral density: substudy of a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:1600.
- Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, et al. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *BJOG* 2002;109:1020.
- Sabadell J, Casellas M, Alijotas-Reig J, et al. Inherited antithrombin deficiency and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;149:47.
- Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(5):525.e1.
- Saeed G, Möller M, Neuzner J, et al. Emergent surgical pulmonary embolectomy in a pregnant woman: case report and literature review. *Tex Heart Inst J* 2014;41(2):188.
- Said JM, Higgins JR, Moses EK, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2010a;115:5.
- Said JM, Ignjatovic V, Monagle PT, et al. Altered reference ranges for protein C and protein S during early pregnancy: implications for the diagnosis of protein C and protein S deficiency during pregnancy. *Thromb Haemost* 2010b;103:984.
- Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81:668.
- Scarsbrook AF, Evans AL, Owen AR, et al. Diagnosis of suspected venous thromboembolic disease in pregnancy. *Clin Radiol* 2006;61:1.
- Seguin J, Weatherstone K, Nankervis C. Inherited antithrombin III deficiency in the neonate. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:389.
- Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222.
- Shanbhag S, Pai N, Ghosh K, et al. Letters to the editor. Prenatal diagnosis in a family with purpura fulminans. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015;26:350.
- Sharpe CJ, Crowther MA, Webert KE, et al. Cerebral venous thrombosis during pregnancy in the setting of type I antithrombin deficiency: case report and literature review. *Transf Med Rev* 2011;25:61.
- Sibai BM, Rouse DJ. Pharmacologic thromboprophylaxis in obstetrics: broader use demands better data. *Obstet Gynecol* 2016;128(4):681.
- Silver RM, Saade GR, Thorsten V, et al. Factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylene tetrahydrofolate reductase mutations and stillbirth: The Stillbirth Collaborative Research Network. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(4):468.e1.
- Silver RM, Zhao Y, Spong CY, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol* 2010;115:14.
- Singhal S, Henderson R, Horsfield K, et al. Morphometry of the human pulmonary arterial tree. *Circ Res* 1973;33:190.
- Smith MP, Norris LA, Steer PJ, et al. Tinzaparin sodium for thrombosis treatment and prevention during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:495.
- Stein PD, Athanassoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462.
- Stephenson ML, Serra AE, Neeper JM, et al. A randomized controlled trial of differing doses of postcesarean enoxaparin thromboprophylaxis in obese women. *J Perinatol* 2016;36(2):95.
- Stewart A. Warfarin-induced skin necrosis treated with protein C concentrate (human). *Am J Health-Syst Pharm* 2010;67:901.
- Tanimura K, Ebina Y, Sonoyama A, et al. Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia during pregnancy in a woman with hereditary antithrombin deficiency. *J Obstet Gynecol Res* 2012;38:749.
- Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037.
- Tengborn L, Bergqvist D, Matzsch T, et al. Recurrent thromboembolism in pregnancy and puerperium: is there a need for thromboprophylaxis? *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:90.
- Tromeur C, van der Pol LM, Klok FA, et al. Pitfalls in the diagnostic management of pulmonary embolism in pregnancy. *Thromb Res* 2017;151:suppl 1:S86.
- van Mens TE, Scheres LJ, de Jong PG, et al. Imaging for the exclusion of pulmonary embolism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;CD011053.
- van Wijk FH, Wolf H, Piek JM, et al. Administration of low molecular weight heparin within two hours before caesarean section increases the risk of wound haematoma. *BJOG* 2002;109:955.
- Virchow R. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin*. Frankfurt: Medinger Sohn & Co.; 1856.
- Waksmonski CA. Cardiac imaging and functional assessment I pregnancy. *Semin Perinatol* 2014;38(5):240.
- Waldman M, Sheiner E, Vardi IS. Can we profile patients at risk for thromboembolic events after delivery: a decade of follow up. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:S234.
- Walker MC, Garner PR, Keely EJ, et al. Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:162.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1227.

CAPÍTULO 53

Trastornos renales y de las vías urinarias

CAMBIOS EN LAS VÍAS URINARIAS INDUCIDOS POR EL EMBARAZO.....	1025
INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS	1026
NEFROLITIASIS.....	1030
EMBARAZO DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL.....	1030
ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA	1031
GLOMERULOPATÍAS	1032
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	1034
LESIÓN RENAL AGUDA.....	1036
LESIONES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR.....	1037

En raras ocasiones, en pacientes que padecen de pielitis, el útero grávido puede comprimir el uréter de tal manera que produzca un obstáculo en la secreción purulenta y, por tanto, origine una pielonefritis.

—J. Whitridge Williams (1903)

A menudo se encuentran trastornos renales y de las vías urinarias durante el embarazo. Algunos preceden al embarazo, un ejemplo es la nefrolitiasis. En algunas mujeres, los cambios inducidos por el embarazo pueden predisponer al desarrollo o empeoramiento de los trastornos de las vías urinarias; un ejemplo es el riesgo marcadamente aumentado de pielonefritis, descrito con anterioridad por Williams. Por último, algunas patologías renales son exclusivas del embarazo, como la preeclampsia. Sin embargo, con un buen cuidado prenatal, la mayoría de las mujeres con estos trastornos probablemente no tendrán secuelas a largo plazo.

CAMBIOS EN LAS VÍAS URINARIAS INDUCIDOS POR EL EMBARAZO

Los cambios significativos en la estructura y función de las vías urinarias durante el embarazo normal se tratan en el capítulo 4 (p. 65). Los riñones aumentan de volumen y la dilatación de los cálices renales y los uréteres pueden ser sorprendentes (figura 53-1). Algu-

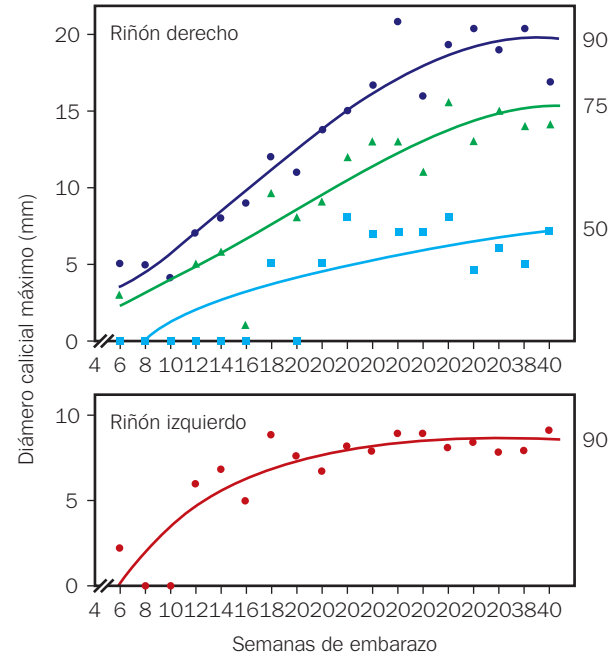


FIGURA 53-1 Los 50, 75 y 90 percentiles para los diámetros calicales renales maternos medidos mediante ecografía en 1395 mujeres embarazadas de 4 a 42 semanas de gestación. (Redirigido de Faúndes A, Bricola-Filho M, Pinto e Silva JC, et al. Dilatation of the urinary tract during pregnancy: proposal of a curve of maximal caliceal diameter by gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1082.)

na dilatación se desarrolla antes de las 14 semanas y probablemente se deba a la relajación de las capas musculares inducida por la progesterona. La dilatación más marcada es aparente a mediados del embarazo debido a más compresión de la parte distal del uréter, en especial en el lado derecho (Faúndes, 1998). También hay algo de *reflujo vesicoureteral* durante el embarazo. Debido a estos cambios fisiológicos, el riesgo de infección urinaria alta aumenta. Además, los estudios de imágenes realizados para evaluar la obstrucción de las vías urinarias en ocasiones logran interpretarse de manera errónea.

La evidencia de hipertrofia renal funcional se manifiesta muy pronto después de la concepción. Los glomérulos son más grandes, aunque el número de células no crece (Strevens, 2003). La vasodilatación intrarrenal inducida por el embarazo se desarrolla y disminuyen las resistencias aferentes y eferentes. Esto conduce a un mayor flujo plasmático renal efectivo y filtración glomerular (Helal, 2012; Hussein, 2014). A las 12 semanas de gestación, la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) ya está aumentada en un 20% por encima de los valores no gestacionales (Hladunewich, 2004). En última instancia, el flujo de plasma y la GFR aumentan en 40 y 65%, respectivamente. En consecuencia, las concentraciones séricas de creatinina y urea disminuyen de manera sustancial durante el embarazo, y los valores dentro de un rango normal no gestacional pueden ser anormales para el embarazo (Apéndice, p. 1257). Otras alteraciones incluyen aquellas relacionadas con el mantenimiento de la homeostasis ácido-base normal, la osmorregulación y la retención de líquidos y electrolitos.

■ Evaluación de la función renal durante el embarazo

Los resultados del análisis de orina casi no se modifican durante el embarazo, a excepción de la glucosuria ocasional. Aunque la excreción de proteínas por lo normal aumenta, rara vez alcanza niveles que son detectados por los métodos de detección habituales. Higby y sus colegas (1994) informaron que la excreción de proteínas durante las 24 horas en el embarazo fue de 115 mg/día con una concentración del 95% de confianza de 260 mg/día. Los valores no difirieron de manera significativa por trimestre (figura 4-14, p. 67). La albúmina constituye sólo una pequeña parte de la excreción total de proteínas y varía de 5 a 30 mg/día. Airoidi y Weinstein (2007) concluyeron que la proteinuria debe exceder los 300 mg/d para que se considere anormal. Muchos consideran que 500 mg/d son importantes para la hipertensión gestacional. Los investigadores han correlacionado una proporción de proteína-creatinina urinaria de ≥ 0.3 en una muestra de orina disponible, idealmente de un primer vaciado matutino, con una tasa de excreción de proteínas de 24 horas de ≥ 300 mg (Kuper, 2016).

En un estudio, 3% de los 4 589 nulíparas examinadas antes de las 20 semanas tenían *hematuria idiopática*, definida como 1+ o mayor de sangre en orina (Stehman-Breen, 2002). Estas mujeres tenían un doble riesgo de desarrollar preeclampsia. En otro estudio de 1 000 mujeres sometidas a detección durante el embarazo, la incidencia de hematuria con tira reactiva fue del 15% (Brown, 2005). La mayoría de las mujeres sólo presentaron niveles de hematuria y la tasa de falsos positivos fue del 40%.

Si el nivel de creatinina sérica en el embarazo supera los 0.9 mg/dL (75 μ mol/L), se sospecha una enfermedad renal intrínseca. En estos casos, algunos determinan el aclaramiento de creatinina como una estimación de la GFR. De otras herramientas de evaluación, la *ecografía* proporciona imágenes del tamaño renal, la consistencia relativa y los elementos de obstrucción (véase figura 53-1). La *imagen de resonancia magnética* (MR, *magnetic resonance*) de las masas renales proporciona una excelente información anatómica

(Putra, 2009). La *pielografía intravenosa* de secuencia completa no se realiza de manera rutinaria, sino que puede estar indicada la inyección del medio de contraste con una o dos radiografías abdominales, de acuerdo con la situación clínica. Se siguen las indicaciones clínicas habituales para la *cistoscopia*. La *ureteroscopia* es otra herramienta disponible cuando se indica.

Aunque la *biopsia renal* se realiza de manera relativamente segura durante el embarazo, por lo general se pospone a menos que los resultados puedan cambiar la terapia. De una revisión de 243 biopsias en mujeres embarazadas, la incidencia de complicaciones fue de 7%, lo que se compara con 1% en mujeres después del parto (Piccoli, 2013). Algunos consideran la biopsia por el rápido deterioro de la función renal sin causa evidente o para el síndrome nefrótico sintomático (Lindheimer, 2007a). Nosotros y otros hemos encontrado que la biopsia es útil en casos seleccionados para dirigir el manejo (Chen, 2001; Piccoli, 2013). En una serie, la biopsia renal en 12 voluntarias embarazadas *normales* mostró que cinco tenían endoteliosis glomerular leve a moderada (Strevens, 2003). Recuerde que ésta es la lesión histopatológica que es supuestamente típica de la preeclampsia y se caracteriza por la deposición de fibrina en el endotelio glomerular que conduce a la oclusión capilar. En contraste, las 27 mujeres con hipertensión proteinúrica tenían endoteliosis, y en todas menos una, fue de moderada a grave.

■ Embarazo después de una nefrectomía unilateral

En estos casos, si el riñón restante es normal, la función renal aumenta. Sin embargo, las mujeres que han donado un riñón tienen una mayor frecuencia de hipertensión gestacional o preeclampsia en el embarazo posterior —11 *versus* 5% en comparación con las no donantes (Garg, 2015). Por otra parte, la mayoría de las mujeres con un riñón normal por lo general no deben tener dificultad en el embarazo. Además, la donación de riñón no conduce a consecuencias adversas a largo plazo. Dicho esto, la evaluación funcional completa del riñón restante es esencial (Ibrahim, 2009).

INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS

Éstas son las infecciones bacterianas más frecuentes que complican el embarazo. Aunque la *bacteriuria asintomática* es la más común, la infección sintomática incluye *cistitis*, o puede incluir a los cálculos renales, la pelvis y el parénquima para causar *pielonefritis*. Los organismos que causan infecciones urinarias son los de la flora perineal normal. Cerca del 90% de las cepas de *Escherichia coli* que causan pielonefritis no obstructiva tienen adhesinas como las P y S de las fimbrias. Éstas son estructuras de proteínas de la superficie celular que mejoran la adherencia bacteriana y, por tanto, la virulencia (Foxman, 2010; Hooton, 2012).

Los datos sugieren que las mujeres embarazadas tienen secuelas más graves de la urosepsis. Un posible factor subyacente es la célula T helper, relación Th1/Th2, reversión del embarazo normal, que se discuten en el capítulo 4 (p. 59). Otras perturbaciones de la citoquina o de la expresión de la adhesina pueden ser contribuyentes (Chaemsaihong, 2013; Sledzińska, 2011). Pero incluso si el embarazo en sí no aumenta estos factores de virulencia, la estasis urinaria, el reflujo vesicoureteral y la diabetes predisponen a las infecciones sintomáticas urinarias altas (Czaja, 2009).

En el puerperio, varios factores de riesgo predisponen a infecciones urinarias. La sensibilidad de la vejiga a la tensión del líquido intravesical a menudo se ve disminuida debido a un traumatismo laboral o una analgesia epidural. Las sensaciones de la vejiga

también pueden ser ocultadas por la incomodidad de la lesión vaginal o perineal. La diuresis posparto normal puede empeorar la distensión vesical y la cateterización para aliviar la retención que a menudo conduce a una infección urinaria. La pielonefritis posparto se trata de la misma manera que las infecciones renales antes del parto (McDonnold, 2012).

■ Bacteriuria asintomática

Se refiere a bacterias persistentes que se multiplican activamente en el tracto urinario en mujeres asintomáticas. La incidencia durante el embarazo es similar a la de las mujeres no embarazadas. Varía de 2 a 7% y es característicamente dependiente de la población. La incidencia más alta se encuentra en los multíparas afroamericanas con rasgo de drepanocitemia, y la más baja se encuentra en mujeres blancas con reducido número de partos previos y alto nivel socioeconómico. La infección asintomática también es más común en las diabéticas (Schneeberger, 2014).

La bacteriuria suele estar presente en la primera consulta prenatal. Un resultado positivo inicial del cultivo de orina realizado como parte de la atención prenatal debe impulsar el tratamiento. Después de esto, menos del 1% de las mujeres desarrollan una infección de las vías urinarias (Whalley, 1967). Un espécimen limpio que contenga más de 100 000 organismos/mL es diagnóstico. Puede ser prudente tratar cuando se identifican concentraciones más bajas, porque la pielonefritis se desarrolla en algunas mujeres a pesar de los conteos de colonias de sólo 20 000 a 50 000 organismos/mL (Lucas, 1993).

La mayoría de los estudios indican que si no se trata la bacteriuria asintomática, alrededor de 25% de las mujeres infectadas desarrollarán una infección sintomática durante el embarazo (Smaill, 2015). En un estudio más reciente, sólo 2.4% de las mujeres *tratadas* desarrollaron pielonefritis (Kazemier, 2015). La erradicación de la bacteriuria con agentes antimicrobianos previene la mayoría de estas infecciones graves. La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017), así como la Fuerza de Tareas de Servicios Preventivos de Estados Unidos (2008), recomiendan la detección de bacteriuria en la primera consulta prenatal. Los cultivos de orina estándar pueden no ser rentables cuando la prevalencia es baja. Las pruebas de detección menos costosas, como la tira reactiva de esterasa leucocitaria/nitrito, son rentables cuando la prevalencia es $\leq 2\%$ (Rogozinska, 2016; Rouse, 1995). Además, una técnica de cultivo con tira reactiva tiene excelentes valores predictivos positivos y negativos (Mignini, 2009). Con esto, una tira reactiva especial recubierta de agar se coloca primero en la orina y luego también sirve como placa de cultivo. Debido a una alta prevalencia, de 5 a 8%, en el Hospital Parkland, la mayoría de las mujeres se someten a exámenes de detección mediante el cultivo de orina tradicional. La determinación de la susceptibilidad no es necesaria porque el tratamiento inicial es empírico (Hooton, 2012).

En algunos, pero no en todos los estudios, la bacteriuria oculta se ha asociado con bebés prematuros o con bajo peso al nacer. Es aún más controvertido si la erradicación de la bacteriuria disminuye estas complicaciones. Schieve y colaboradores (1994), en el análisis de variables múltiples en un grupo de registro perinatal de 25 746 pares de madres-hijo, informaron que la infección de las vías urinarias se asociaba con mayores riesgos para los bebés con bajo peso al nacer, parto prematuro, hipertensión asociada al embarazo y anemia. Estos hallazgos varían de los de otros (Gilstrap, 1981b; Whalley, 1967). En particular, en la mayoría de los estudios de cohorte con infección asintomática no se evalúan por separado de aquellas con infección renal aguda (Banhyd, 2007). En una revisión de la base de datos Cochrane se observaron datos insuficientes para responder esta pregunta (Smaill, 2015).

Tratamiento

La bacteriuria responde al tratamiento empírico con cualquiera de los diversos regímenes antimicrobianos enumerados en el **cuadro 53-1**. Si bien la selección se puede basar en susceptibilidades *in vitro*, en nuestra amplia experiencia, el tratamiento oral empírico durante 10 días con macrocristales de la nitrofurantoína, 100 mg a la hora de acostarse, suele ser efectivo. También se logran resultados satisfactorios con un esquema oral de la nitrofurantoína de 7 días, 100 mg administrados dos veces al día (Lumbiganon, 2009). La terapia antimicrobiana de dosis única es menos exitosa (Widmer, 2015). *La advertencia importante es que, independientemente del régimen administrado, la tasa de recurrencia es de casi 30%*. Esto puede indicar una infección oculta de las vías urinarias superiores y la necesidad de una terapia más prolongada. Por tanto, después de la terapia inicial, es necesaria una vigilancia periódica para prevenir infecciones urinarias recurrentes (Schneeberger, 2015).

Para la bacteriuria recurrente, hemos tenido éxito con nitrofurantoína, 100 mg por vía oral a la hora de acostarse durante 21 días (Lucas, 1994). Para las mujeres con recurrencias de bacteriuria persistente o frecuente, se puede administrar una terapia supresora para el resto del embarazo. Usamos habitualmente nitrofurantoína, 100 mg por vía oral a la hora de acostarse. Este medicamento rara vez causa una reacción pulmonar aguda que se disipa con su retirada (Bogges, 1996).

CUADRO 53-1 Agentes antimicrobianos orales utilizados para el tratamiento de mujeres embarazadas con bacteriuria asintomática

Tratamiento de dosis única

Amoxicilina, 3 g
Ampicilina, 2 g
Cefalosporina, 2 g
Nitrofurantoína, 200 mg
Trimetoprim-sulfametoxazol, 320/1 600 mg

Esquema de 3 días

Amoxicilina, 500 mg tres veces al día
Ampicilina, 250 mg cuatro veces al día
Cefalosporina, 250 mg cuatro veces al día
Ciprofloxacina, 250 mg dos veces al día
Levofloxacina, 250 o 500 mg diaria
Nitrofurantoína, 50 a 100 mg cuatro veces al día o 100 mg dos veces al día
Trimetoprim-sulfametoxazol, 160/800 mg dos veces al día

Otra

Nitrofurantoína, 100 mg cuatro veces al día durante 10 días
Nitrofurantoína, 100 mg dos veces al día durante 5 a 7 días
Nitrofurantoína, 100 mg a la hora de acostarse durante 10 días

Fracaso del tratamiento

Nitrofurantoína, 100 mg cuatro veces al día durante 21 días

Supresión de la persistencia bacteriana o recurrencia

Nitrofurantoína, 100 mg al acostarse durante el resto del embarazo

■ Cistitis y uretritis

Se puede desarrollar una infección urinaria baja durante el embarazo sin antecedente de bacteriuria oculta (Harris, 1981). La cistitis produce disuria, urgencia y frecuencia miccionales, pero con pocos hallazgos sistémicos asociados. Usualmente se encuentran piuria y bacteriuria. La hematuria microscópica es común, y en ocasiones hay hematuria macroscópica por cistitis hemorrágica. Aunque la cistitis por lo general no es complicada, las vías urinarias altas pueden verse afectadas por una infección ascendente. Casi 40% de las embarazadas con pielonefritis aguda tienen síntomas anteriores de infección de vías urinarias bajas (Gilstrap, 1981a).

Las mujeres con cistitis responden con facilidad a cualquiera de varios regímenes. La mayoría de los regímenes de 3 días enumerados en el cuadro 53-1 suelen ser efectivos en un 90% (Fihn, 2003). La terapia de dosis única es menos efectiva y, cuando se usa, debe descartarse de manera confiable una pielonefritis concomitante.

Los síntomas de las vías urinarias bajas por piuria acompañados de un urocultivo estéril pueden deberse a una uretritis causada por *Chlamydia trachomatis*. La cervicitis mucopurulenta suele coexistir y el tratamiento con azitromicina es eficaz (capítulo 65, p. 1240).

■ Pielonefritis aguda

La infección renal es una de las complicaciones médicas graves más frecuentes del embarazo. Los datos de la muestra nacional de pacientes hospitalizados de 2006 mostraron que casi 29 000 hospitalizaciones asociadas a embarazos se debieron a pielonefritis aguda (Jolley, 2012). En una base de datos de sistemas hospitalarios de casi 550 000 nacimientos, su incidencia fue de 0.5% (Wing, 2014). Es importante destacar que la pielonefritis es una de las principales causas de choque séptico durante el embarazo (Snyder, 2013). En una revisión de la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos del Hospital Parkland, 12% de los ingresos antes del parto correspondieron al síndrome de sepsis causado por infecciones renales (Zeeman, 2003). La urosepsis puede estar relacionada con una mayor incidencia de parálisis cerebral en los recién nacidos prematuros (Jacobsson, 2002). Afortunadamente, las madres afectadas no sufren secuelas graves a largo plazo (Raz, 2003).

Hallazgos clínicos

La infección renal se desarrolla con más frecuencia en el segundo trimestre, y la nuliparidad y la edad temprana son riesgos (Hill,

2005). La pielonefritis es unilateral y derecha en más de la mitad de los casos, y es bilateral en un cuarto. La fiebre y los escalofríos por lo general se desarrollan de manera abrupta, y los pacientes tienen dolor en una o ambas regiones lumbares. La anorexia, las náuseas y los vómitos pueden empeorar la deshidratación. La sensibilidad usualmente puede ser provocada por percusión en uno o ambos ángulos costovertebrales. El diagnóstico diferencial incluye, entre otros, trabajo de parto, corioamnionitis, torsión anexial, apendicitis, desprendimiento de placenta o leiomioma infartado. La evidencia del síndrome de sepsis es común (capítulo 47, p. 921).

Si se sospecha esta infección, puede preferirse una muestra de orina obtenida por cateterización para evitar la contaminación del tracto genital inferior. El sedimento urinario contiene muchos leucocitos, frecuentemente en grupos y numerosas bacterias. La bacteriemia se demuestra en 15 a 20% de estas mujeres. *E. coli* se aísla de la orina o la sangre en 70 a 80% de las infecciones, *Klebsiella pneumoniae* en 3 a 5%, *Enterobacter* o *Proteus* en 3 a 5% y microorganismos grampositivos, incluido el grupo B *Streptococcus* y *Staphylococcus aureus*, hasta 10% de los casos (Hill, 2005; Wing, 2000).

La creatinina plasmática se monitoriza porque los primeros estudios informaron que 20% de las mujeres embarazadas desarrollaron lesión renal aguda. Sin embargo, los hallazgos más recientes muestran que esto es sólo 5% si se proporciona una reanimación agresiva con líquidos (Hill, 2005). Los estudios de seguimiento han demostrado que este daño inducido por endotoxinas es reversible a largo plazo. Como se muestra en la **figura 53-2**, diversos grados de *síndrome de dificultad respiratoria* por lesión alveolar inducida por endotoxinas se manifiestan en hasta 2% de las mujeres (Cunningham, 1987; Snyder, 2013; Wing, 2014).

La actividad uterina de la endotoxina es común y está relacionada con la gravedad de la fiebre (Graham, 1993). En un estudio, las mujeres con pielonefritis promediaron cinco contracciones por hora al ingreso, y esto disminuyó a dos por hora dentro de las 6 horas posteriores a la administración de líquidos por vía intravenosa y antimicrobianos (Millar, 2003). En particular, la terapia con agonistas β para la tocólisis aumenta la probabilidad de insuficiencia respiratoria por edema de permeabilidad (Lamont, 2000). Se informó que la incidencia de edema pulmonar en mujeres con pielonefritis a las que se les administró agonistas β fue de 8%, cuatro veces más que lo esperado (Towers, 1991).

La *hemólisis* inducida por endotoxinas es común, y casi un tercio de estas mujeres con pielonefritis desarrollan anemia (Cox,

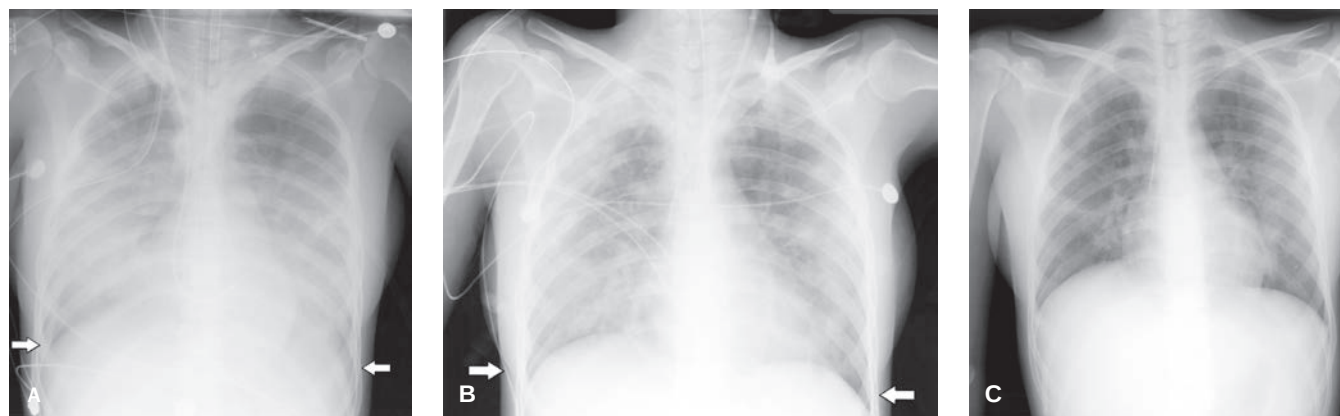


FIGURA 53-2 Una serie de radiografías de tórax con proyección anterior-posterior para mejorar el síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) en una mujer embarazada en el segundo trimestre con pielonefritis grave. **A.** Se observa un extenso proceso de infiltración y una completa opacificación del diafragma (flechas blancas). **B.** La mejor aireación de los campos pulmonares se observa bilateralmente a medida que se resuelve la enfermedad pleural (flechas). **C.** Mejora notablemente la visualización de los campos pulmonares con atelectasia residual en forma de placa y aspecto normal del diafragma.

CUADRO 53-2 Manejo de la mujer embarazada con pielonefritis aguda

Hospitalizar al paciente
Obtener orina y posiblemente hemocultivos
Evaluar hemograma, creatinina sérica y electrolitos
Monitorización de signos vitales con frecuencia, incluida la salida de orina —considerar un catéter permanente
Establecer salida urinaria ≥ 50 mL/hora con solución cristaloide intravenosa
Administrar por vía intravenosa terapia antimicrobiana (ver texto)
Obtener una radiografía de tórax si hay disnea o taquipnea
Repetir los estudios de hematología y química en 48 horas
Cambio a los antimicrobianos orales cuando no haya fiebre
Dar alta hospitalaria cuando no haya fiebre durante 24 horas, considere la terapia antimicrobiana durante 7 a 10 días
Repetir el cultivo de orina 1 a 2 semanas después de completar la terapia antimicrobiana

Modificado de Lucas, 1994; Sheffield, 2005.

1991). Con la recuperación, la regeneración de la hemoglobina es normal y la infección aguda no afecta la producción de eritropoyetina (Cavenee, 1994).

Manejo

En el **cuadro 53-2** se muestra un esquema para el manejo de la pielonefritis aguda. Se toman cultivos de orina, pero los ensayos prospectivos muestran que los hemocultivos tienen una utilidad clínica limitada (Gomi, 2015; Wing, 2000). Obtenemos hemocultivos si la temperatura es $>39^{\circ}\text{C}$. *La hidratación intravenosa para asegurar un gasto urinario adecuado es la piedra angular del tratamiento*. Los antimicrobianos también se comienzan de manera rápida con la advertencia de que inicialmente pueden empeorar la endotoxemia por lisis bacteriana. La vigilancia para empeorar el síndrome de sepsis incluye la monitorización en serie de la salida urinaria, la presión arterial, el pulso, la temperatura y la saturación de oxígeno. Las fiebres altas se reducen con una manta refrescante y el acetaminofén. Esto es en especial importante en el embarazo temprano debido a los posibles efectos teratogénicos de la hipertermia.

La terapia antimicrobiana por lo general es empírica y la ampicilina más la gentamicina; la cefazolina o la ceftriaxona; o un antibiótico de espectro extendido es efectivo en un 95% en los ensayos aleatorios (Sánchez-Ramos, 1995; Wing, 1998, 2000). Menos de la mitad de las cepas de *E. coli* son sensibles a la ampicilina *in vitro*, pero las cefalosporinas y la gentamicina generalmente tienen una excelente actividad. Los niveles de creatinina sérica se controlan si se administran fármacos nefrotóxicos. El tratamiento inicial en el Hospital Parkland es la ampicilina más la gentamicina. Algunos recomiendan sustitutos adecuados si los estudios bacterianos muestran resistencia *in vitro*. Con cualquiera de los regímenes discutidos, la respuesta suele ser rápida, y 95% de las mujeres están sin fiebre a las 72 horas (Hill, 2005; Sheffield, 2005). Después del alta, la mayoría recomienda la terapia oral durante un total de 7 a 14 días (Hooton, 2012).

Infección persistente. En general, la hidratación intravenosa y la terapia antimicrobiana son seguidas por una defervescencia gradual de aproximadamente 1°F por día. Con fiebre alta persistente o la falta de mejoría clínica en 48 a 72 horas, se considera obstrucción de las vías urinarias, otra complicación o ambas. En estas mujeres, se recomienda la ecografía renal para buscar una obstrucción, que se manifiesta por una dilatación ureteral o pielocaliceal anormal (Seidman, 1998). Aunque la mayoría de las mujeres con infección continua no tienen evidencia de obstrucción, se encuentra que algunas tienen cálculos. Aunque la ecografía renal detectará hidronefrosis, no siempre se observan cálculos en el embarazo (Butler, 2000; Maikranz, 1987). Si se sospecha la presencia de cálculos a pesar de un examen ecográfico sin diagnóstico, una radiografía simple de abdomen identificará casi 90%. Otra opción es la pielografía modificada *de una sola placa*, que se obtiene 30 min después de la inyección del medio de contraste, que por lo general proporciona imágenes adecuadas (Butler, 2000).

En algunas mujeres, la MR alcanza revelar la causa de una infección persistente (Spencer, 2004). Incluso sin obstrucción urinaria, la infección persistente puede deberse a un absceso intrarrenal perinéfrico o flemón (Cox, 1988; Rafi, 2012). El alivio de la obstrucción es importante, y un método es la colocación cistoscópica de un estent ureteral de doble J (Rodríguez, 1988). Debido a que estos estents por lo general se dejan en su lugar hasta después del parto, con frecuencia quedan incrustados y requieren reemplazo. Hemos encontrado que la nefrostomía percutánea es preferible porque los estents se reemplazan con más facilidad. Finalmente, en algunas mujeres puede ser necesaria la extracción quirúrgica de los cálculos (p. 1030).

Tratamiento ambulatorio. Esto se hace a veces para las mujeres no embarazadas con pielonefritis no complicada (Hooton, 2012). El tratamiento ambulatorio se describió en 92 mujeres embarazadas que recibieron por primera vez ceftriaxona intramuscular en el hospital, dos dosis de 1 g con 24 horas de diferencia (Wing, 1999). Después de esto, sólo un tercio del grupo se consideró adecuado para la terapia ambulatoria, y estas mujeres fueron asignadas al azar para dar de alta con antimicrobianos orales o para continuar la hospitalización con terapia intravenosa. Un tercio del grupo de tratamiento ambulatorio no pudo adherirse al régimen de tratamiento y requirió la readmisión. Esto sugiere que el tratamiento ambulatorio es aplicable a muy pocas gestantes.

La infección recurrente de las vías urinarias, ya sea oculta o sintomática, se desarrolla en 30 a 40% de las mujeres después de completar el tratamiento de la pielonefritis (Cunningham, 1973). A menos que se tomen otras medidas para garantizar la esterilidad de la orina, la nitrofurantoína, 100 mg por vía oral a la hora de acostarse durante el resto del embarazo, reduce la recurrencia de bacteriuria (Van Dorsten, 1987).

■ Nefropatía por reflujo

El reflujo vesicoureteral en la primera infancia puede causar infecciones recurrentes de las vías urinarias, y la nefritis intersticial crónica posterior se atribuye a la *pielonefritis crónica*. Además, el reflujo estéril a alta presión perjudica el crecimiento renal normal. Combinando, esto conduce a una cicatrización intersticial irregular, atrofia tubular y pérdida de masa de nefrón y se denomina *nefropatía por reflujo*. En algunos casos, en especial aquellos con cálculos de asta de ciervo, la *pielonefritis xantogranulomatosa* causa destrucción supurativa del tejido renal. En los adultos, las complicaciones a largo plazo de la pielonefritis crónica incluyen la hipertensión, que puede ser grave (Beck, 2015; Diamond, 2012).

Quizá la mitad de las mujeres con nefropatía por reflujo fueron tratadas durante la infancia por infecciones renales. Muchas

también tuvieron corrección quirúrgica del reflujo cuando niñas, y estas mujeres comúnmente tienen bacteriuria durante en el embarazo (Mor, 2003). En la otra mitad de las mujeres con nefropatía por reflujo, falta una historia clara de cistitis recurrente, pielonefritis aguda o enfermedad obstructiva. Los informes que describen 939 embarazos en 379 mujeres con nefropatía por reflujo indican que la función renal deteriorada y la cicatrización renal bilateral se asociaron con un incremento de las complicaciones maternas (El-Khatib, 1994; Jungers, 1996; Köhler, 2003). La enfermedad renal crónica y el resultado del embarazo se tratan en la página 1034.

NEFROLITIASIS

Los cálculos renales se desarrollan en hasta 9% de las mujeres durante su vida, con una edad promedio de inicio en la tercera década (Curhan, 2015). Las sales de calcio representan casi 90% de la litiasis y debe excluirse el hiperparatiroidismo. Aunque los cálculos de oxalato de calcio en mujeres jóvenes no embarazadas son los más comunes, la mayoría de los cálculos en el embarazo —65 a 75%— son fosfato de calcio o hidroxapatita (Ross, 2008; Tan, 2013). Los pacientes que tienen una litiasis por lo general forman otra cada 2 a 3 años. Un estudio encontró que el embarazo era un factor de riesgo para la formación de cálculos (Reinstatler, 2017).

Contrariamente a las enseñanzas anteriores, una dieta baja en calcio *promueve* la formación de cálculos. Los diuréticos tiazídicos disminuyen la formación de cálculos. En general, la obstrucción, la infección, el dolor intratable y el sangrado abundante son indicaciones para la extracción de cálculos, que se analizan más adelante.

■ Enfermedad litíásica durante el embarazo

La incidencia de la enfermedad litíásica o litiasis que complica el embarazo varía. En el extremo inferior, la incidencia fue de 0.3 ingresos por 1 000 embarazos en el Hospital Parkland (Butler, 2000). En un estudio israelí, la incidencia en casi 220 000 embarazos fue de 0.8 por 1 000 (Rosenberg, 2011). En el estado de Washington, la incidencia fue de 1.7 por 1 000 embarazos (Swartz, 2007). Los cálculos en la vejiga son raros, pero se han notificado infecciones recurrentes y trabajo de parto obstruido por cálculos (Ait Benkaddour, 2006; Ruan, 2011).

Los datos son contradictorios sobre si las mujeres con cálculos renales tienen un mayor riesgo de recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer. En un estudio de 2 239 mujeres con nefrolitiasis en comparación con los controles normales, los cálculos se asociaron con una tasa de parto prematuro significativamente elevada, 10.6 *versus* 6.4% (Swartz, 2007). El estudio nacional más reciente de Taiwán también encontró aumentos de 20 a 40% en las tasas de bajo peso al nacer y parto prematuro (Chung, 2013). Por otra parte, un estudio de Hungría informó que los resultados del embarazo, incluido el parto prematuro, fueron similares en mujeres con cálculos y controles normales (Banhidy, 2007). Se extrajeron conclusiones comparables del estudio israelí discutido anteriormente (Rosenberg, 2011).

Diagnóstico

Las mujeres embarazadas pueden tener menos síntomas con el paso de los cálculos debido a la dilatación de las vías urinarias (Hendricks, 1991; Tan, 2013). Dicho esto, más del 90% de las mujeres embarazadas con nefrolitiasis sintomática presentan dolor.

La hematuria macroscópica es menos frecuente que en las mujeres no embarazadas afectadas. Fue un síntoma presente en 23% de las mujeres descritas por Butler y sus asociados (2000). En otro estudio, sin embargo, sólo 2% tenía hematuria macroscópica (Lewis, 2003). La ecografía por lo general se selecciona para visualizar litiasis, pero muchas no se detectan porque la hidronefrosis puede enmascarar los hallazgos (McAleer, 2004). La ecografía Doppler color transabdominal para detectar la presencia o ausencia de “chorros” ureterales de orina en la vejiga puede excluir la obstrucción (Asrat, 1998).

Si el uréter está anormalmente dilatado, pero no se observa litiasis, se indican otros estudios de imagen. Si bien el escaneo por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) helicoidal es el método de imagen preferido para las mujeres no embarazadas, la exposición a rayos X asociada ha llevado a algunos a recomendar la MR como una prueba de segunda línea en el embarazo (Masselli, 2015). Por tanto, el escaneo por CT suele evitarse durante el embarazo si es posible (Curhan, 2015; Masselli, 2015). Si se utilizan, los cortes se pueden adaptar según sea necesario. White y sus colegas (2007) recomiendan una CT helicoidal no mejorada y citan una dosis de radiación fetal promedio de 7 mGy.

Manejo

El tratamiento depende de los síntomas y la edad gestacional (Semins, 2014). Se administran hidratación intravenosa y analgésicos. En la mitad de las mujeres con cálculos sintomáticos, se identificará la infección y esto se trata eficazmente como se describió con anterioridad (p. 1029). Aunque los cálculos con poca frecuencia causan una obstrucción sintomática durante el embarazo, la pielonefritis persistente debe provocar una búsqueda de obstrucción debido a la nefrolitiasis. La obstrucción urinaria con infección concomitante es una emergencia, “pus bajo presión” (Curhan, 2015).

Cerca de 65 a 80% de las mujeres sintomáticas mejorarán con la terapia conservadora y la litiasis por lo general pasa de manera espontánea (Tan, 2013). Otros requieren un procedimiento invasivo como la colocación de estents ureterales, ureteroscopia, nefrostomía percutánea, litotricia transuretral con láser o extracción con cesta (Butler, 2000; Johnson, 2012; Semins, 2014). La eliminación mediante una cesta flexible a través de la cistoscopia, aunque se usa con menos frecuencia que en el pasado, sigue siendo una consideración razonable para las mujeres embarazadas. En un estudio, se realizaron 623 procedimientos diferentes en 2 239 mujeres embarazadas sintomáticas, pero menos del 2% requirió exploración quirúrgica (Swartz, 2007). De otros tratamientos, la necesidad de fluoroscopia limita la utilidad de la nefrolitotomía percutánea (Toth, 2005). La litotricia extracorpórea por ondas de choque está contraindicada en el embarazo.

EMBARAZO DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL

Después del trasplante, la tasa de supervivencia del injerto a un año es de 95% para los injertos de donantes vivos y de 89% para los de donantes fallecidos. Las tasas de supervivencia se duplicaron aproximadamente entre 1988 y 1996, debido en gran parte a la introducción de ciclosporina y muromonab-CD3 (anticuerpo monoclonal OKT3) para prevenir y tratar el rechazo de órganos. Desde entonces, el micofenolato mofetilo y el tacrolimus han reducido aún más los episodios de rechazo agudo, sin embargo, el primero se considera teratogénico (Briggs, 2014). El Registro Nacional de Trasplantes de Embarazo informa que 23% de los fetos expuestos a micofenolato tuvieron defectos de nacimiento (Cos-

cia, 2010). Es importante destacar que la reanudación de la función renal después del trasplante restaura con rapidez la fertilidad en mujeres en edad reproductiva (Hladunewich, 2011; Rao, 2016). Pero, más de la mitad de los receptores de trasplantes en un estudio informaron que no se les aconsejó sobre la anticoncepción (French, 2013).

■ Resultados del embarazo

A las mujeres después del trasplante les va mejor con el embarazo que aquellas con enfermedad renal en etapa terminal que reciben diálisis (Saliem, 2016). En una revisión de 2 000 embarazos en receptores de trasplantes, la mayoría fueron tratados con la ciclosporina y el tacrolimus, y cerca del 75% de los embarazos dio lugar a un parto vivo (Coscia, 2010). Estudios de otros países describen resultados similares (Bramham, 2013; Wyld, 2013). En un estudio realizado en Uruguay, 62% de los nacidos vivos eran prematuros (Orihuela, 2016). Otros dos informes también mencionaron una alta prevalencia de parto prematuro (Erman Akar, 2015; Stoumpos, 2016). Cabe destacar que la incidencia de malformaciones fetales no aumentó, excepto en aquellos que tomaron el micofenolato mofetilo (Coscia, 2010).

La incidencia de preeclampsia aumenta en todos los receptores de trasplantes (Brosens, 2013). En el estudio de cohorte nacional de Reino Unido, la incidencia de preeclampsia fue de 22% (Bramham, 2013). De su revisión, Josephson y McKay (2011) citan la incidencia de un tercio de los embarazos, pero cuestionan la validez de esta frecuencia. Es importante destacar que, en algunos casos, el rechazo es difícil de distinguir de la preeclampsia. Dicho esto, la incidencia de episodios de rechazo se aproxima de 2 a 5% (Bramham, 2013; Orihuela, 2016). Las infecciones virales, en especial aquellas causadas por el *poliomavirus hominis 1*, también llamado *virus BK*, son frecuentes. En los receptores de trasplante de riñón, este virus puede causar nefropatía y pérdida del injerto, y los pacientes afectados por lo general tienen una disminución asintomática de la función renal (Wright, 2016). La diabetes gestacional también se encuentra cerca de 5% de los receptores de trasplantes. Es probable que ambos estén relacionados con la terapia de inmunosupresión. Otros investigadores informan resultados similares (Al Duraihimh, 2008; Cruz Lemini, 2007; Ghafari, 2008).

Las pacientes con trasplante renal deben cumplir varios requisitos antes de intentar el embarazo (Josephson, 2011; López, 2014). Primero, las mujeres deben gozar de buena salud general durante al menos 1 a 2 años después del trasplante. Además, la función renal debe ser estable y sin insuficiencia renal grave. Por tanto, la creatinina sérica es <2 mg/dL y preferiblemente <1.5 mg/dL y la proteinuria es <500 mg/d. La evidencia de rechazo del injerto debe estar ausente durante 6 meses y no debe observarse la distensión pielocaliceal por urografía. Además, la hipertensión debe estar ausente o bien controlada. Y por último, las mujeres no deben tomar medicamentos teratogénicos y la terapia con medicamentos debe reducirse a niveles de mantenimiento.

La ciclosporina, el tacrolimus, la prednisona y la azatioprina se administran de forma rutinaria a los receptores de trasplante renal (Jain, 2004; López, 2014). Los niveles sanguíneos de la ciclosporina disminuyen durante el embarazo, aunque no se informó que esto estuviera asociado con episodios de rechazo (Aktürk, 2015; Kim, 2015). Desafortunadamente, estos agentes son nefrotóxicos y también pueden causar hipertensión renal. De hecho, es probable que contribuyan de manera sustancial a la enfermedad renal crónica que se desarrolla en 10 a 20% de los pacientes con trasplante no renal de órganos sólidos (Goes, 2007). Persiste la preocupación por los posibles efectos tardíos en la descendencia sometida a terapia inmunosupresora en el útero. Éstos incluyen malignidad, disfun-

ción de células germinales y malformaciones en los niños de la descendencia. Además, la ciclosporina se secreta en la leche materna (Moretti, 2003).

Finalmente, aunque la hiperfiltración renal inducida por el embarazo en teoría puede afectar la supervivencia del injerto a largo plazo, Sturgiss y Davison (1995) no encontraron pruebas de esto en un estudio de casos y controles de 34 receptores de aloinjertos seguidos durante un aproximado de 15 años. Otros han reportado hallazgos similares (Debska-Słizień, 2014; Stoumpos, 2016).

■ Manejo

Es necesaria una estrecha vigilancia. Se trata la bacteriuria encubierta y, si es recurrente, se administra una terapia supresora durante el resto del embarazo. Las concentraciones de enzimas hepáticas en serie y los conteos sanguíneos se controlan para detectar efectos tóxicos de la azatioprina y la ciclosporina. Algunos recomiendan la medición de los niveles séricos de la ciclosporina. La diabetes gestacional es más común si se toman corticosteroides y la diabetes manifiesta debe excluirse con las pruebas de tolerancia a la glucosa realizadas alrededor de las 26 semanas de gestación. La vigilancia de infecciones oportunistas por herpesvirus, citomegalovirus y toxoplasmosis es importante porque estas infecciones son comunes. Algunos recomiendan la vigilancia del virus BK, sin embargo, el tratamiento es problemático (Josephson, 2011).

La función renal se controla y el GFR por lo general aumenta de 20 a 25%. Si se detecta un aumento significativo en el nivel de creatinina sérica, entonces se debe determinar su causa. Las posibilidades incluyen el rechazo agudo, la toxicidad de la ciclosporina, la preeclampsia, la infección y la obstrucción de las vías urinarias. La evidencia de pielonefritis o rechazo del injerto debe provocar un manejo agresivo. Se pueden indicar estudios de imagen y biopsia renal. La mujer es vigilada con cuidado para detectar el desarrollo o empeoramiento de la hipertensión subyacente, y en especial la preeclampsia superpuesta. El tratamiento de la hipertensión durante el embarazo es el mismo que para los pacientes sin trasplante.

Debido al aumento de la incidencia de la restricción del crecimiento fetal y el parto prematuro, se indica la supervisión vigilante fetal (caps. 42, p. 814 y 44, p. 852). Aunque el parto por cesárea se reserva para indicaciones obstétricas, en ocasiones el riñón trasplantado obstruye el parto. En todas las mujeres con trasplante renal, la tasa de partos por cesárea supera 60% (Bramham, 2013; Rocha, 2013).

ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA

Esta enfermedad sistémica por lo general autosómica dominante, afecta en lo principal a los riñones. La enfermedad se encuentra en 1 de cada 800 nacidos vivos y causa alrededor de 5 a 10% de la enfermedad renal terminal en Estados Unidos. Aunque genéticamente heterogéneo, casi 85% de los casos se debe a mutaciones en el gen *PKD1* en el cromosoma 16, y el otro 15% a mutaciones en *PKD2* en el cromosoma 4 (Zhou, 2015). El diagnóstico prenatal está disponible si la mutación se ha identificado en un miembro de la familia o si se ha establecido un vínculo en la misma.

Las complicaciones renales son más comunes en hombres que en mujeres y los síntomas por lo general aparecen en la tercera o cuarta década. Dolor en el flanco, hematuria, proteinuria, masas abdominales y cálculos asociados e infección son comunes. La hipertensión se desarrolla en un 75% y la progresión a insuficiencia renal es un problema importante. La lesión renal aguda superpuesta también puede desarrollarse a partir de una infección u

obstrucción de la angulación ureteral por el desplazamiento del quiste.

Otros órganos están frecuentemente involucrados. Los *quistes hepáticos* asintomáticos coexisten en un tercio de los pacientes con riñones poliquísticos. La afectación hepática es más común y más agresiva en las mujeres, y la enfermedad poliquística hepática masiva se encuentra casi exclusivamente en mujeres multíparas (Zhou, 2015). Cerca de 10% de los pacientes con enfermedad renal poliquística mueren por la ruptura de un *aneurisma de cereza intracraneal* asociada. Hasta una cuarta parte de los pacientes tienen *lesiones valvulares cardíacas* que implican prolapso de la válvula o incompetencia.

■ Resultados del embarazo

Debido a su aparición generalmente tardía, la enfermedad renal poliquística en adultos es poco frecuente en el embarazo (Banks, 2015). El pronóstico del embarazo en estas mujeres depende del grado de hipertensión e insuficiencia renal asociadas. Las infecciones de las vías urinarias son comunes. Un estudio comparó los resultados del embarazo en 235 mujeres afectadas que tuvieron 605 embarazos con las de 108 familiares no afectados que tuvieron 244 embarazos (Chapman, 1994). Las tasas de complicaciones perinatales compuestas fueron similares —33 *versus* 26%. Sin embargo, la hipertensión, incluida la preeclampsia, fue más frecuente de manera significativa en mujeres con riñones poliquísticos. El embarazo no parece acelerar el curso de la enfermedad natural (Lindheimer, 2007b).

GLOMERULOPATÍAS

El glomérulo y sus capilares están sujetos a diversas condiciones y estímulos que pueden conducir a enfermedades agudas y crónicas. El daño glomerular puede ser causado por toxinas o infecciones o por enfermedades sistémicas que incluyen hipertensión, diabetes o lupus eritematoso sistémico (Lewis, 2015). También consigue ser idiopático. Cuando hay inflamación capilar, el proceso se denomina glomerulonefritis y, a menudo, se trata de un proceso autoinmune.

La glomerulonefritis persistente eventualmente empeorará la función renal. La progresión es variable y, a menudo, no se manifiesta hasta que se diagnostica la insuficiencia renal crónica. Lewis

y Neilson (2015) agruparon las lesiones glomerulares en seis síndromes según los patrones clínicos (**cuadro 53-3**). Dentro de cada una de estas categorías, se encuentran trastornos en las mujeres jóvenes y, por tanto, logran ser precedentes o aparecer por primera vez durante el embarazo.

■ Síndromes nefríticos agudos

La glomerulonefritis aguda puede deberse a alguna de varias causas (consúltese el cuadro 53-3). La presentación clínica por lo general incluye hipertensión, hematuria, tintes de glóbulos rojos, piuria y proteinuria. Los diversos grados de insuficiencia renal y la retención de sal y agua producen edema, hipertensión y congestión circulatoria (Lewis, 2015). El pronóstico y tratamiento de los síndromes nefríticos dependen de su etiología. Algunos retroceden espontáneamente o con tratamiento. Sin embargo, en algunos pacientes, la *glomerulonefritis rápidamente progresiva* conduce a insuficiencia renal terminal, mientras que en otros, la *glomerulonefritis crónica* se desarrolla con una enfermedad renal lentamente progresiva.

La nefritis por lupus identificada antes del embarazo tiene un 50% de probabilidad de provocarse durante el embarazo (Koh, 2015). La *nefropatía por IgA*, también conocida como *enfermedad de Berger*, es la forma más común de glomerulonefritis aguda en todo el mundo (Wyatt, 2013). La forma aislada ocurre esporádicamente, y puede estar relacionada con la *púrpura de Henoch-Schönlein* como forma sistémica (Donadio, 2002). La nefritis aislada puede deberse a anticuerpos antiglomerulares de membrana basal (anti-GBM, *anti-glomerular basement membrane*). Estos también pueden hacer que los pulmones se manifiesten como un síndrome pulmonar-renal con hemorragia alveolar, que se denomina *síndrome de Goodpasture* (Friend, 2015; Huser, 2015).

Embarazo

Los síndromes nefríticos agudos durante el embarazo pueden ser difíciles de diferenciar de la preeclampsia grave o la eclampsia (Cabbiddu, 2016). Un ejemplo es el lupus eritematoso sistémico con un brote durante la segunda mitad del embarazo (Bramham, 2012; Zhao, 2013). En algunos de estos casos, a veces se necesita una biopsia renal para determinar la etiología y el manejo directo (Lindheimer, 2007a; Ramin, 2006).

CUADRO 53-3 Patrones de glomerulonefritis clínica

Síndromes nefríticos agudos: posestreptocócica, endocarditis infecciosa, SLE, enfermedad de la membrana basal antiglomerular, nefropatía por IgA (enfermedad de Berger), vasculitis por ANCA, púrpura de Schönlein-Henoch, crioglobulinemia, glomerulonefritis membranoproliferativa y mesangioproliferativa

Síndromes renales pulmonares: Goodpasture, vasculitis por ANCA, púrpura de Schönlein-Henoch, crioglobulinemia

Síndromes nefróticos: enfermedad de cambio mínimo, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulonefritis membranosa, diabetes, amiloidosis, otros

Síndromes de membrana basales: enfermedad anti-GBM, otros

Síndromes vasculares glomerulares: aterosclerosis, hipertensión crónica, enfermedad de célula falciforme, microangiopatías trombóticas, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, vasculitis por ANCA, otros

Síndromes asociados a enfermedades infecciosas: pos-estreptococo, endocarditis infecciosa, HIV, HBV, HCV, sífilis, otros

ANCA (*antineutrophilic cytoplasmic antibodies*): anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos; anti-GBM (*anti-glomerular basement membrane*): membrana basal antiglomerular; HBV (*hepatitis B virus*): virus de la hepatitis B; HCV (*hepatitis C virus*): virus de la hepatitis C; HIV (*human immunodeficiency virus*): virus de inmunodeficiencia humana; IgA (*immunoglobulin A*): inmunoglobulina A; SLE (*systemic lupus erythematosus*): lupus eritematoso sistémico. Adaptado de Lewis, 2015.

Cualquiera que sea la etiología subyacente, la glomerulonefritis aguda tiene efectos profundos en el resultado del embarazo. Un estudio más antiguo describió 395 embarazos en 238 mujeres con glomerulonefritis *primaria* diagnosticada antes del embarazo (Packham, 1989). Las lesiones más frecuentes en la biopsia fueron glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis IgA y glomerulonefritis mesangial difusa. Aunque la mayoría de estas mujeres tenían una función renal normal, la mitad tenía hipertensión, una cuarta habían presentado parto prematuro y la tasa de mortalidad perinatal después de las 28 semanas de gestación era de 80 por 1 000. Como se esperaba, los peores resultados perinatales fueron en mujeres con insuficiencia renal, hipertensión temprana o grave y proteinuria de rango nefrótico.

Se han reportado resultados similares para embarazos en mujeres con nefropatía por IgA. De su revisión de más de 300 de estos embarazos, Lindheimer y sus colegas (2000) concluyeron que el resultado del embarazo estaba relacionado con el grado de insuficiencia renal e hipertensión. Liu y colaboradores (2014) llegaron a conclusiones similares.

■ Síndromes nefróticos

La proteinuria grave es el sello distintivo de los síndromes nefróticos. Éstos son el resultado de varios trastornos renales primarios y secundarios que causan lesiones inmunológicas o mediadas por toxinas con la ruptura de la pared capilar glomerular para permitir la filtración excesiva de proteínas plasmáticas. Además de la fuerte excreción de proteínas en la orina, el síndrome se caracteriza por hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y edema. Con frecuencia hay hipertensión, y junto con la nefrotoxicidad de albúmina, eventualmente se desarrolla la insuficiencia renal.

Algunas de las causas más frecuentes del síndrome nefrótico son la enfermedad por cambios mínimos (10 a 15%), glomeruloesclerosis focal segmentaria (35%), glomerulonefritis membranosa (30%) y nefropatía diabética. En la mayoría de los casos, la biopsia renal revelará anomalías microscópicas que pueden ayudar a dirigir el tratamiento (Chen, 2015; Lo, 2014). El edema es problemático, en especial durante el embarazo. Se recomiendan cantidades normales de proteína dietética de alto valor biológico. La incidencia de tromboembolismo aumenta y varía según la gravedad de la hipertensión, la proteinuria y la insuficiencia renal (Stratta, 2006). Aunque se pueden desarrollar trombosis arteriales y venosas, la trombosis de la vena renal es en particular preocupante. El valor, si lo hay, de la anticoagulación profiláctica no está claro. Algunos casos de nefrosis por enfermedad glomerular primaria responden a los glucocorticosteroides y otros inmunosupresores o a la terapia con medicamentos citotóxicos. En la mayoría de los casos causados por infecciones o medicamentos, la proteinuria retrocede cuando se corrige la causa subyacente.

Embarazo

Los resultados maternos y perinatales en mujeres con síndromes nefróticos dependen de su causa y gravedad subyacentes. Siempre que sea posible, éstos deben ser comprobados, y la biopsia renal se puede indicar para determinar si la etiología responderá al tratamiento. La mitad de las mujeres con proteinuria de rango nefrótico tendrá un aumento en la excreción diaria de proteínas a medida que progresa el embarazo (Packham, 1989). En mujeres con nefrosis atendidas en el Hospital Parkland, informamos que dos tercios tenían excreción de proteínas que excedía los 3 g/d (Stettler, 1992). Sin embargo, al mismo tiempo, si estas mujeres sólo presentaban grados leves de disfunción renal, normalmente habían aumentado la GFR durante el embarazo (Cunningham, 1990).



FIGURA 53-3 Edema vulvar masivo en una mujer embarazada con síndrome nefrótico debido a sífilis secundaria. (Usado con permiso del Dr. George Wendel, Jr.)

El manejo del edema durante el embarazo puede ser en particular desafiante ya que se intensifica al incrementar normalmente la presión hidrostática en las extremidades inferiores. En algunas mujeres, puede desarrollarse un edema vulvar masivo. En la **figura 53-3** se muestra un ejemplo de edema vulvar masivo asociado con el síndrome nefrótico causado por la sífilis secundaria. Otro problema importante es que hasta la mitad de estas mujeres tienen hipertensión crónica que logra requerir tratamiento. En estas, al igual que en mujeres previamente normotensas, la preeclampsia es común y con frecuencia se desarrolla temprano en el embarazo.

La mayoría de las mujeres con síndromes nefróticos que no tienen hipertensión grave o insuficiencia renal tendrán resultados exitosos en el embarazo. Por otra parte, si hay insuficiencia renal, hipertensión moderada a grave, o ambas, el pronóstico es mucho peor. En un grupo de esas mujeres con 65 embarazos atendidos en el Hospital Parkland, las complicaciones fueron frecuentes (Stettler, 1992). La excreción de proteínas durante el embarazo promedió 4 g/día, y un tercio de las mujeres tenía el síndrome nefrótico clásico. Hubo cierto grado de insuficiencia renal en 75%, hipertensión crónica en 40% y anemia persistente en 25%. Es importante destacar, que la preeclampsia se desarrolló en 60% y 45% tuvo partos prematuros. Aun así, después de excluir los abortos, 53 de los 57 recién nacidos vivieron. En otra serie, se observó una restricción del crecimiento fetal en un tercio de los embarazos en mujeres afectadas (Stratta, 2006).

Los resultados adversos graves a largo plazo son un riesgo para las mujeres identificadas de tener síndromes nefróticos antes o durante el embarazo (Su, 2017). En nuestra serie anterior, al menos 20% de las mujeres seguidas durante 10 años progresaron a enfermedad renal en etapa terminal (Stettler, 1992). Del mismo modo, en otro grupo de 15 mujeres, por dos años después del parto, tres murieron, tres desarrollaron insuficiencia renal crónica y dos progresaron a enfermedad renal terminal (Chen, 2001). De los factores predictivos, el nivel de creatinina sérica >1.4 mg/dL y la excreción de proteínas durante 24 horas >1 g/d se asocian con los tiempos de supervivencia renal más cortos después del embarazo (Imbasciati, 2007).

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Esto describe un proceso fisiopatológico que puede progresar a una enfermedad renal en etapa terminal. La Fundación Nacional del Riñón describe seis etapas de la enfermedad renal crónica definidas por la disminución de la GFR. Avanza desde la etapa 0 —GFR >90 mL/min/1.73 m² hasta la etapa 5 —GFR <15 mL/min/1.73 m². Varias enfermedades pueden empeorar la función renal, y muchas son el resultado de una de las enfermedades glomerulares discutidas con anterioridad. Aquellos que con mayor frecuencia conducen a una enfermedad terminal que requiere diálisis y trasplante de riñón y sus porcentajes aproximados incluyen: diabetes, 35%; hipertensión, 25%; glomerulonefritis, 20%; y enfermedad renal poliquística, 15% (Abboud, 2010; Bargman, 2015).

La mayoría de las mujeres en edad reproductiva con estas enfermedades tienen diferentes grados de insuficiencia renal, proteinuria o ambos. Se valoran el asesoramiento sobre la fertilidad y el resultado del embarazo, el grado de deterioro funcional renal y la hipertensión asociada. El resultado exitoso del embarazo en general puede estar más relacionado con estos dos factores que con el trastorno renal subyacente específico. Se puede estimar un pronóstico general considerando a las mujeres con enfermedad renal crónica en categorías arbitrarias de función renal (Davison, 2011). Estos incluyen *deterioro leve* o normal, definido como una creatinina sérica <1.5 mg/dL; *deterioro moderado* —se define como una creatinina sérica de 1.5 a 3.0 mg/dL; e *insuficiencia renal grave* —definida como una creatinina sérica >3.0 mg/dL. Aunque algunos han sugerido adoptar la clasificación de la Fundación Nacional del Riñón, otros recomiendan usar las categorías anteriores (Davison, 2011; Piccoli, 2010a, 2011). Por tanto, el obstetra está idealmente familiarizado con ambos.

■ Embarazo y enfermedad renal crónica

La mayoría de las mujeres tiene insuficiencia renal relativamente leve, y su gravedad, junto con cualquier hipertensión subyacente, es un pronóstico del resultado del embarazo. La enfermedad renal con comorbilidades secundarias a un trastorno sistémico, por ejemplo, diabetes o lupus eritematoso sistémico, augura un pronóstico peor (Davison, 2011; Koh, 2015). Para todas las mujeres con enfermedad renal crónica, la incidencia de hipertensión y preeclampsia, los recién nacidos prematuros y con dificultades de crecimiento y otros problemas son altos (Kendrick, 2015). A pesar de esto, el Programa Nacional de Educación para la Presión Arterial Alta (2000) concluyó que el pronóstico ha mejorado de manera sustancial desde 1980. Esto ha sido verificado por varias revisiones (Hladunewich, 2016a; Nevis, 2011; Ramin, 2006).

La pérdida de tejido renal se asocia con vasodilatación intrarenal compensatoria e hipertrofia de las nefronas supervivientes. La hiperperfusión e hiperfiltración resultantes eventualmente dañan las nefronas sobrevivientes para causar *nefroesclerosis* y empeorar la función renal. Con insuficiencia renal leve, el embarazo causa mayor aumento del flujo de plasma renal y GFR (Baylis, 2003; Helal, 2012). Con el declive progresivo de la función renal, hay poco aumento del flujo sanguíneo renal, si es que hay alguno. En un estudio, sólo la mitad de las mujeres con insuficiencia renal moderada demostraron un aumento de GFR, durante el embarazo, y las mujeres con enfermedad grave no tuvieron incremento (Cunningham, 1990).

Es importante destacar que la insuficiencia renal crónica grave reduce la hipervolemia inducida por el embarazo normal. La expansión del volumen sanguíneo durante el embarazo está relacionada con la gravedad de la enfermedad y se correlaciona inversamente con

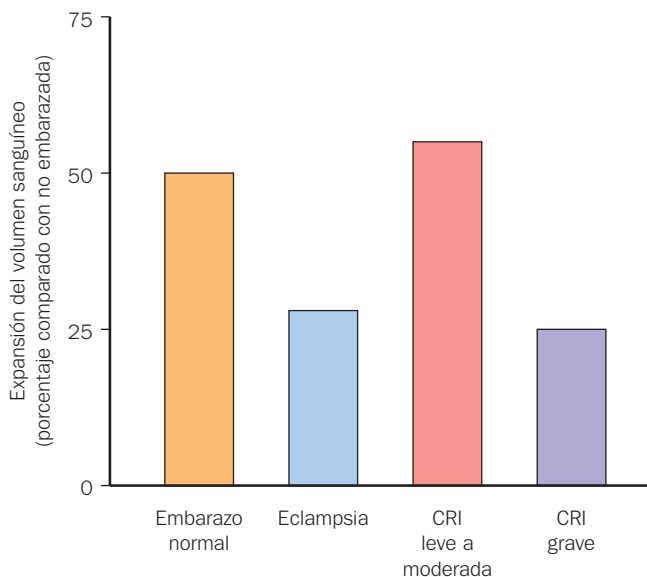


FIGURA 53-4 Expansión del volumen sanguíneo en 44 mujeres embarazadas normales a término comparadas con 29 que tenían eclampsia; 10 con insuficiencia renal crónica moderada (CRI, *chronic renal insufficiency*) —creatinina de suero de 1.5 a 2.9 mg/dL; y cuatro con CRI grave —creatinina sérica ≥ 3.0 mg/dL. (Datos de Cunningham, 1990; Zeeman, 2009.)

la concentración de creatinina sérica. Como se muestra en la [figura 53-4](#), las mujeres con disfunción renal leve a moderada tienen una expansión normal del volumen sanguíneo que promedia 55%. Sin embargo, con insuficiencia renal grave, la expansión de volumen promedia sólo 25%, que es similar a la observada con la hemoconcentración de la eclampsia. Además, estas mujeres tienen grados variables de anemia crónica debido a enfermedad renal intrínseca.

Enfermedad renal con función preservada

En algunas mujeres, aunque la enfermedad glomerular todavía no ha causado disfunción renal, las incidencias de complicaciones en el embarazo aún aumentan. Como se muestra en el [cuadro 53-4](#), estos problemas son menos frecuentes que en las cohortes de mujeres con insuficiencia renal moderada y grave. Dos estudios anteriores ilustran esto. En uno que describía 123 embarazos en mujeres con enfermedad glomerular comprobada por biopsia, sólo algunas de ellas tenían disfunción renal, pero 40% desarrolló complicaciones obstétricas o renales (Surian, 1984). En otro estudio de 395 embarazos en mujeres con glomerulonefritis preexistente e insuficiencia renal mínima, la función renal deteriorada se desarrolló en un 15% durante el embarazo y un 60% tenía empeoramiento de la proteinuria (Packham, 1989). Sólo 12% tenía antecedentes de hipertensión crónica, sin embargo, más de la mitad de los 395 embarazos se complicaron con la hipertensión. La tasa de mortalidad perinatal fue de 140 por 1 000, pero incluso sin hipertensión de inicio temprano o grave o proteinuria de rango nefrótico, la tasa de mortalidad perinatal fue de 50 por 1 000. Es importante destacar que en 5% de estas mujeres, el empeoramiento de la función renal fue permanente.

CUADRO 53-4 Complicaciones (porcentaje) asociadas con la enfermedad renal crónica durante el embarazo

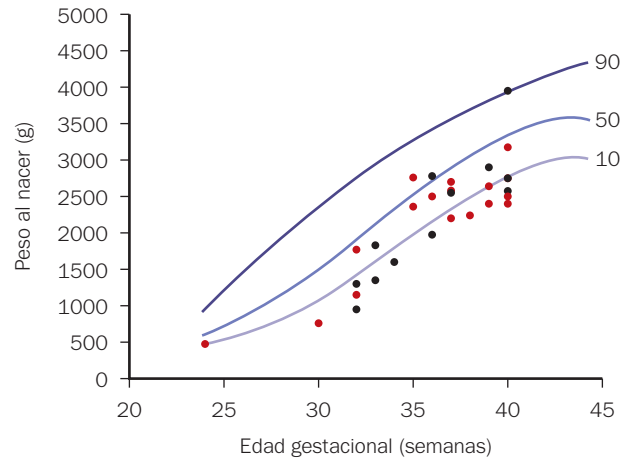
Complicación	Función preservada	Insuficiencia renal	
		Moderada y grave	Grave
HTN crónica	25	30-70	50
HTN gestacional	20-50	30-50	75
Empeoramiento de la función renal	8-15	0-43	26-35
Disfunción permanente	4-5	10-20	35
Parto prematuro	7	30-60	73-89
Restricción del crecimiento fetal	8-14	30-38	57
Mortalidad perinatal	5-14	4-7	—

HTN (*hypertension*): hipertensión.

Datos de Alsuwaida, 2011; Cunningham, 1990; Farwell, 2013; Feng, 2015; Imbasciati, 2007; Maruotti, 2012; Nevis, 2011; Packham, 1989; Piccoli, 2010a, 2011; Stettler, 1992; Surian, 1984; Trevisan, 2004.

Insuficiencia renal crónica

En las mujeres con enfermedad renal crónica que también tienen insuficiencia renal, los resultados adversos por lo general están relacionados de manera directa con el grado de insuficiencia renal. Los resultados de las mujeres con insuficiencia renal moderada *versus* grave por lo general no están separados (**cuadro 53-5**). Dicho esto, Piccoli y asociados (2010a) describieron 91 embarazos complicados por enfermedad renal crónica en etapa 1. Principalmente debido a la hipertensión, 33% fue parto prematuro y 13% tenía restricción del crecimiento fetal. Alsuwaida y colegas (2011) informaron observaciones similares. Otros investigadores han descrito embarazos complicados por insuficiencia renal moderada o grave (Cunningham, 1990; Imbasciati, 2007; Zhang, 2015). A pesar de una alta incidencia de hipertensión crónica, anemia, preeclampsia, parto prematuro, y la restricción del crecimiento fetal, los resultados perinatales fueron en general aceptables. Como se muestra en la **figura 53-5**, el crecimiento fetal con frecuencia se ve afectado y se relaciona con la gravedad de la disfunción renal.

**FIGURA 53-5** Percentiles de peso al nacer de bebés nacidos de 29 mujeres en el Hospital Parkland con insuficiencia renal leve a moderada, creatinina sérica de 1.4 a 2.4 mg/dL (*puntos negros*) e insuficiencia renal grave, creatinina sérica ≥ 2.5 mg/dL (*puntos rojos*). (Datos de Cunningham, 1990; Stettler, 1992. Las curvas de crecimiento son las reportadas por Alexander, 1996.)

Manejo

La atención prenatal está diseñada para mujeres con enfermedad renal crónica. La monitorización frecuente de la presión arterial es primordial, y los niveles de creatinina en suero, la relación proteína/creatinina y la excreción de proteínas durante 24 horas se cuantifican según se indica. La bacteriuria se trata para disminuir el riesgo de pielonefritis y una mayor pérdida de nefronas. Se recomiendan dietas ricas en proteínas (Jim, 2016; Lindheimer, 2000). En algunas mujeres con anemia por insuficiencia renal crónica, se observa una respuesta con eritropoyetina recombinante, sin embargo, la hipertensión es un efecto secundario común. La ecografía seriada se realiza para seguir el crecimiento fetal. La diferenciación entre empeoramiento de la hipertensión y preeclampsia superpuesta es problemática. Los datos preliminares indican que el factor de crecimiento placentario de los biomarcadores angiogénicos (PlGF, *placental growth factor*) y su receptor antiangiogénico soluble (sFlt-1) puede ser útil para separar la hipertensión crónica gestacional. Esto se describe en el capítulo 40 (p. 716).

CUADRO 53-5 Resultados en 179 embarazos en mujeres sometidas a diálisis

Estudio	N	Embarazos		Resultados del embarazo (%)			
		Parto (semana)	Peso al nacer (g)	Hipertensión	Hidramnios	Mortalidad perinatal	Infantes sobrevivientes
Chao (2002)	13	32	1540	72	46	31	69
Tan (2006)	11	31	1390	36	18	18	82
Chou (2008)	13	31	1510	57	71	50	50
Luders (2010)	52	33	1555	67	40	13	87
Shahir (2013)	13	NS	2 130	19 ^a	14	22	78
Jesudason (2014)	77	34	1750	NS	NS	20	80
Promedios aproximados	179	~32	~1600	~50	~44	~25	~80

^a Preeclampsia sola.

NS (*not stated*): no declarado.

■ Efectos a largo plazo

En algunas mujeres, el embarazo puede acelerar la progresión de la enfermedad renal crónica al aumentar la hiperfiltración y la presión glomerular para empeorar la nefroesclerosis (Baylis, 2003; Helal, 2012). Esto es más probable en mujeres con insuficiencia renal crónica grave (Abe, 1991; Jones, 1996). Por ejemplo, Jungers y asociados (1995) informaron pocos efectos adversos relacionados con el embarazo a largo plazo en 360 mujeres con glomerulonefritis crónica y antecedentes de función renal normal. Sin embargo, a un año del embarazo, Jones y Hayslett (1996) informaron que 10% de estas mujeres con insuficiencia renal moderada o grave habían desarrollado insuficiencia renal en etapa terminal —enfermedad renal crónica en estadio 5. En un estudio del Hospital Parkland, encontramos que 20% de las mujeres embarazadas con insuficiencia similar habían desarrollado insuficiencia renal terminal en un promedio de 4 años (Cunningham, 1990). Imbasciati y colaboradores (2007) describieron hallazgos similares en mujeres con una mediana de seguimiento de 3 años. En este momento, la enfermedad en etapa terminal era evidente en 30% de las mujeres cuya creatinina sérica era ≥ 1.4 mg/dL y que tenían proteinuria >1 g/d. La proteinuria crónica también es un marcador para el desarrollo posterior de la insuficiencia renal. En otro informe del Hospital Parkland, 20% de las mujeres con proteinuria crónica descubierta durante el embarazo progresó a insuficiencia renal terminal en varios años (Stettler, 1992).

■ Diálisis durante el embarazo

La función renal con deterioro significativo se acompaña de subfertilidad que puede corregirse con la terapia de reemplazo renal crónica, ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal (Hladunewich, 2016b; Shahir, 2013). Estos embarazos consiguen ser complicados sin imprevisto. En una revisión de 131 casos, el peso medio fetal al nacer fue mayor en las mujeres que concibieron mientras se sometían a diálisis $-1\ 530$ g versus $1\ 245$ g—, que en las mujeres que concibieron antes de comenzar la diálisis (Chou, 2008). Esto también fue válido para 77 embarazos descritos por Jesudason y colaboradores (2014). Los resultados similares de varios informes se muestran en el cuadro 53-5.

Los resultados son similares con hemodiálisis o diálisis peritoneal. Por tanto, para la mujer que ya fue sometida a cualquiera de los dos métodos, parece razonable continuar con ese método considerando su frecuencia creciente. En la mujer que nunca ha sido dializada, el umbral para la iniciación durante el embarazo no está claro. Lindheimer y sus colegas (2007a) recomiendan la diálisis cuando los niveles de creatinina sérica están entre 5 y 7 mg/dL. Debido a que es imperativo evitar cambios bruscos de volumen que causen hipotensión, la frecuencia de diálisis puede extenderse de cinco a seis veces por semana (Reddy, 2007).

Ciertos protocolos enfatizan la atención al reemplazo de sustancias perdidas por la diálisis (Jim, 2016). Las dosis de multivitaminas se duplican, y se proporcionan sales de calcio y hierro junto con suficientes proteínas y calorías en la dieta. La anemia crónica se trata con eritropoyetina. Para hacer frente a los cambios del embarazo, se agrega calcio adicional al dializado junto con menos bicarbonato.

Las complicaciones maternas son comunes e incluyen hipertensión severa, desprendimiento de la placenta, insuficiencia cardíaca y sepsis. En una revisión de 90 embarazos en 78 mujeres, así como en los que se muestran en el cuadro 53-5, se reportaron incidencias elevadas de hipertensión materna y anemia, recién nacidos prematuros y con restricción del crecimiento, muerte fetal e hidramnios (Piccoli, 2010b).

LESIÓN RENAL AGUDA

Anteriormente denominada *insuficiencia renal aguda*, la lesión renal aguda (AKI, *acute kidney injury*) se usa ahora para describir la función renal con insuficiencia repentina y la retención de productos nitrogenados y otros productos de desecho que por lo normal se eliminan en los riñones (Waikar, 2015). El AKI grave asociado con el embarazo es menos frecuente en la actualidad. Por ejemplo, en un periodo de 6 años, la incidencia general en la Clínica Mayo fue de 0.4% (Gurrieri, 2012). Es incluso menos común para las mujeres que requieren diálisis —un caso por cada 10 000 nacimientos (Hildebrand, 2015). Pero, de vez en cuando, causa una morbilidad obstétrica significativa y las mujeres que requieren diálisis aguda han aumentado las tasas de mortalidad materna (Kuklina, 2009; Van Hook, 2014). Los resultados están disponibles de cuatro estudios más antiguos que comprenden un total de 266 mujeres con insuficiencia renal (Drakeley, 2002; Nzerue, 1998; Sibai, 1990; Turney, 1989). Casi 70% tenía preeclampsia, 50% tenía hemorragia obstétrica y 30% tenía un desprendimiento de placenta. Casi 20% requirió diálisis y la tasa de mortalidad materna fue de 15%.

Aunque los casos obstétricos de AKI que requieren diálisis se han vuelto menos frecuentes, la isquemia renal aguda todavía se asocia a menudo con preeclampsia y hemorragia (Gurrieri, 2012; Jim, 2017). Particularmente contribuyentes son el síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, niveles bajos de plaquetas) y desprendimiento de placenta (Audibert, 1996; Drakeley, 2002). La septicemia es otra comorbilidad frecuente, especialmente en países de escasos recursos (Acharya, 2013; Srinil, 2011; Zeeman, 2003). La AKI también es común en mujeres con hígado graso agudo durante el embarazo (Sibai, 2007). Se encontró cierto grado de insuficiencia renal en casi todas las 52 mujeres atendidas en el Hospital Parkland (Nelson, 2013). Otra mujer del Hospital Parkland desarrolló AKI por deshidratación causada por hiperemesis gravídica severa a las 15 semanas (Hill, 2002). Otras causas incluyen microangiopatías trombóticas (Balofsky, 2016; Ganesan, 2011) (capítulo 56, p. 1088).

■ Diagnóstico y manejo

En la mayoría de las mujeres, la AKI se desarrolla después del parto, por lo que el manejo generalmente no se complica por consideraciones fetales. Un aumento abrupto en el nivel de creatinina sérica se debe con mayor frecuencia a la isquemia renal. La oliguria es un signo importante. En casos obstétricos, los factores prerenales e intrarrenales son a menudo contribuyentes. Por ejemplo, con desprendimiento placentario total, es común la hipovolemia severa por hemorragia masiva y la isquemia renal preexistente por preeclampsia suele ser comórbida. Además, la coagulopatía intravascular diseminada puede ser contribuyente.

Cuando la azotemia es evidente y persiste la oliguria grave, se indica alguna forma de tratamiento de reemplazo renal. La hemofiltración o diálisis se inicia antes de que ocurra un marcado deterioro. Las medidas hemodinámicas están normalizadas. Es importante destacar que las dosis de medicamentos se ajustan, y el sulfato de magnesio, los agentes de contraste yodados, los aminoglucósidos y los antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs, *nonsteroidal antiinflammatory drugs*) son ejemplos destacados (Waikar, 2015). La diálisis temprana parece reducir la tasa de mortalidad materna de manera apreciable y logra aumentar el grado de recuperación de la función renal. Con el tiempo, la función renal suele volver a la normalidad o casi normal.

■ Prevención

La AKI en obstetricia se debe con mayor frecuencia a la pérdida aguda de sangre, en especial la asociada con la preeclampsia. Por

tanto, a menudo se puede prevenir mediante los siguientes procedimientos:

Reemplazo rápido y vigoroso del volumen con soluciones cristaloideas y sangre en casos de hemorragia masiva, como en desprendimiento de placenta, placenta previa, ruptura uterina y atonía uterina posparto (capítulo 41, p. 788).

Parto o interrupción de embarazos complicados por preeclampsia grave o eclampsia y cuidadosa transfusión de sangre si la pérdida es superior a la media (capítulo 40, p. 718).

Observación cercana para detectar signos tempranos de síndrome de sepsis y *choque* en mujeres con pielonefritis, aborto séptico, corioamnionitis o sepsis por otras infecciones pélvicas (capítulo 47, p. 921).

1. Evitar los diuréticos de asa para tratar la oliguria antes de garantizar que el volumen de sangre y el gasto cardíaco sean adecuados para la perfusión renal.
2. Uso juicioso de medicamentos vasoconstrictores para tratar la hipotensión, y sólo después de que se haya determinado que la vasodilatación patológica es la causa.

La insuficiencia renal isquémica irreversible causada por *necrosis cortical aguda* es rara ahora en obstetricia (Frimat, 2016). Antes de la disponibilidad generalizada de diálisis, complicaba una cuarta parte de los casos de insuficiencia renal obstétrica (Grünfeld, 1987; Turney, 1989). La mayoría de los casos fueron seguidos de desprendimiento de placenta, preeclampsia-eclampsia y choque inducido por endotoxinas. Antigüamente común con el aborto séptico, en la actualidad es una causa rara en este país (Lim, 2011; Srinil, 2011). Histológicamente, la lesión parece ser el resultado de la trombosis de segmentos del sistema vascular renal. Las lesiones pueden ser focales, remendadas, confluentes o macroscópicas. Clínicamente, la necrosis cortical renal sigue el curso de la AKI, y su diferenciación de la necrosis tubular aguda no es posible durante la fase temprana. El pronóstico depende de la extensión de la necrosis. La recuperación de la función es variable y puede producirse una insuficiencia renal estable (Lindheimer, 2007a).

■ Insuficiencia renal obstructiva

En raras ocasiones, la compresión ureteral bilateral por parte de un útero embarazado muy grande es muy exagerada. La obstrucción ureteral resultante a su vez logra causar oliguria grave y azotemia. Un ejemplo extremo se muestra en la **figura 53-6**. En su serie de 13 casos de obstrucción, Brandes y Fritsche (1991) describieron a una mujer con gemelos que desarrollaron anuria y un nivel de creatinina sérica de 12.2 mg/dL a las 34 semanas de gestación. Después de la amniotomía, el flujo de orina se reanudó a 500 mL/h, y sus niveles de creatinina sérica se redujeron con rapidez al rango normal. Eckford y Gingell (1991) describieron a 10 mujeres en quienes la obstrucción ureteral se alivió con la colocación de estent. Los estents se dejaron colocados durante una media de 15.5 semanas y se eliminaron de 4 a 6 semanas después del parto. Otros han reportado experiencias similares (Sadan, 1994; Satin, 1993).

La obstrucción ureteral parcial puede ir acompañada de retención de líquidos e hipertensión significativa. Cuando se alivia la uropatía obstructiva, se produce diuresis y se disipa la hipertensión. En nuestra experiencia, las mujeres con cirugía urinaria previa para el reflujo son más propensas a tener tales obstrucciones.

LESIONES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

■ Divertículo uretral

Aunque con poca frecuencia complica el embarazo, este tipo de divertículo se origina en un absceso de la glándula parauretral que

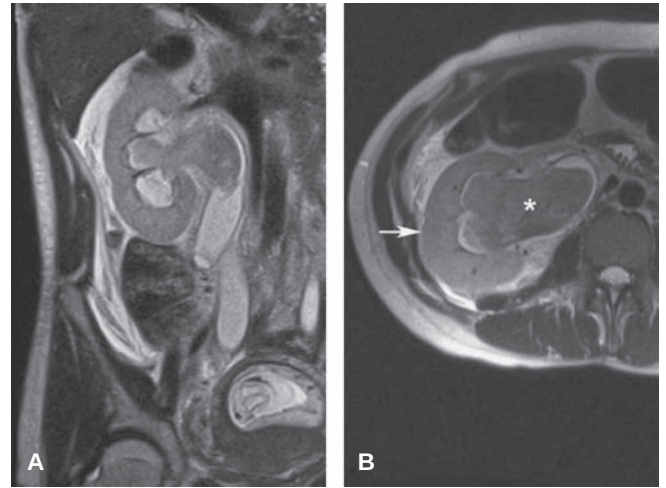


FIGURA 53- A. Imagen de resonancia magnética en un plano coronal de una mujer embarazada con hidronefrosis unilateral causada por obstrucción ureteral. El nivel de creatinina sérica fue de 8 mg/dL y disminuyó a 0.8 mg/dL después de que se colocó un tubo de nefrostomía percutánea. **B.** El riñón izquierdo (*flecha*) y la hidronefrosis asociada (*asterisco*) se observan nuevamente en esta imagen del plano axial de la misma paciente.

se rompe y penetra en el lumen uretral. A medida que la infección desaparece, el saco diverticular dilatado restante y su ostium en la uretra persisten. La acumulación de orina dentro y el goteo del saco, el dolor, una masa palpable y las infecciones urinarias recurrentes pueden ser hallazgos asociados. En general, un divertículo se maneja con anticipación durante el embarazo. En raras ocasiones, puede ser necesario el drenaje o la cirugía (Iyer, 2013). Si se necesita una evaluación adicional antes del parto, se prefiere la MR para su resolución superior de los tejidos blandos y su capacidad para definir divertículos complejos (Dwarkanasing, 2011; Pathi, 2013).

■ Fístulas del tracto urogenital

Las fístulas encontradas durante el embarazo probablemente existían con anterioridad, pero en raros casos, se forman durante el embarazo. En los países desarrollados, se ha notificado *fístula vesicovaginal* o *cervicovaginal* después de un cerclaje de McDonald (Massengill, 2012; Zanconato, 2015). Estas fístulas también pueden formarse con un parto obstruido prolongado que se observa con mayor frecuencia en países de escasos recursos (Cowgill, 2015). En estos casos, el tracto genital se comprime entre la cabeza fetal y la pelvis ósea. La presión breve no es significativa, pero la presión prolongada conduce a la necrosis tisular con la formación posterior de fístulas (Wall, 2012). Las *fístulas vesicouterinas* pueden desarrollarse después del parto vaginal o por cesárea (Di-Marco, 2006; Harfouche, 2014; Manjunatha, 2012). En raras ocasiones, la *fístula vesicocervical* puede seguir al parto por cesárea o consigue formarse si el labio cervical anterior está comprimido contra la sínfisis del pubis (Dudderidge, 2005). Finalmente, se ha descrito una *fístula ileouterina* de un tumor degenerativo de fibroides de la pared posterior (Shehata, 2016).

REFERENCIAS

- Abhoud H, Henrich WL. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;362(1):56.

- Abe S. An overview of pregnancy in women with underlying renal disease. *Am J Kidney Dis* 1991;17:112.
- Acharya A, Santos J, Linde B, *et al.* Acute kidney injury in pregnancy—current status. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20:215.
- Airoldi J, Weinstein L. Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62(2):117.
- Ait Benkaddour Y, Aboulfalah A, Abbassi H, *et al.* Bladder stone: uncommon cause of mechanical dystocia. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274(5):323.
- Aktürk S, Celebi ZK, Erdogmus S, *et al.* Pregnancy after kidney transplant: outcomes, tacrolimus doses, and trough levels. *Transplant Proc* 2015;47(5):1442.
- Al Duraihimi H, Ghamdi G, Moussa D, *et al.* Outcome of 234 pregnancies in 140 renal transplant recipients from five Middle Eastern countries. *Transplantation* 2008;85:840.
- Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, *et al.* A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996;87:163.
- Alsuwaida A, Mousa D, Al-Harbi A, *et al.* Impact of early chronic kidney disease on maternal and fetal outcomes of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(12):1432.
- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care. 8th ed. Elk Grove Village: AAP; 2017.
- Asrat T, Roossin M, Miller EI, *et al.* Ultrasonographic detection of ureteral jets in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1194.
- Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, *et al.* Diagnostic criteria for HELLP syndrome: tedious or “helpful”? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:454.
- Balofsky A, Fedarau M. Renal failure in pregnancy. *Crit Care Clin* 2016;32(1):73.
- Banhidy F, Acs N, Puho EH, *et al.* Pregnancy complications and birth outcomes of pregnant women with urinary tract infections and related drug treatments. *Scand J Infect Dis* 2007;39:390.
- Banks N, Bryant J, Fischer R, *et al.* Pregnancy in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291(3):705.
- Bargman JM, Skorecki K. Chronic kidney disease. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Baylis C. Impact of pregnancy on underlying renal disease. *Adv Ren Replace Ther* 2003;10:31.
- Beck LH, Salant DJ. Tubulointerstitial diseases of the kidney. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Bogges KA, Benedetti TJ, Raghu G, *et al.* Nitrofurantoin-induced pulmonary toxicity during pregnancy: a report of a case and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1996;41:367.
- Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, *et al.* Pregnancy in renal transplant recipients: a UK National Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(2):290.
- Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C, *et al.* Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus* 2012;21(12):1271.
- Brandes JC, Fritsche C. Obstructive acute renal failure by a gravid uterus: a case report and review. *Am J Kidney Dis* 1991;18:398.
- Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 10a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
- Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G, *et al.* Risk of obstetrical complications in organ transplant recipient pregnancies. *Transplantation* 2013;96(3):227.
- Brown MA, Holt JL, Mangos GK, *et al.* Microscopic hematuria in pregnancy: relevance to pregnancy outcome. *Am J Kidney Dis* 2005;45:667.
- Butler EL, Cox SM, Eberts E, *et al.* Symptomatic nephrolithiasis complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;96:753.
- Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, *et al.* A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian study group on kidney and pregnancy. *J Nephrol* 2016;29(3):277.
- Cavenee MR, Cox SM, Mason R, *et al.* Erythropoietin in pregnancies complicated by pyelonephritis. *Obstet Gynecol* 1994;84:252.
- Chaemsaihong P, Romero R, Korzeniewski SJ, *et al.* Soluble TRAIL in normal pregnancy and acute pyelonephritis: a potential explanation for the susceptibility of pregnant women to microbial products and infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(16):1568.
- Chao AS, Huang JY, Lien R, *et al.* Pregnancy in women who undergo long-term hemodialysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(1):152.
- Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, *et al.* Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1178.
- Chen HH, Lin HC, Yeh JC, *et al.* Renal biopsy in pregnancies complicated by undetermined renal disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:888.
- Chen TK, Gelber AC, Witter FR, *et al.* Renal biopsy in the management of lupus nephritis during pregnancy. *Lupus* 2015;24(2):147-54.
- Chou CY, Ting IW, Lin TH, *et al.* Pregnancy in patients on chronic dialysis: a single center experience and combined analysis of reported results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:165.
- Chung SD, Chen YH, Keller JJ, *et al.* Urinary calculi increased the risk for adverse pregnancy outcomes: a nationwide study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;921:69.
- Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, *et al.* Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2010;65.
- Cowgill KD, Bishop J, Norgaard AK, *et al.* Obstetric fistula in low-resource countries: an under-valued and under-studied problem—systematic review of its incidence, prevalence, and association with stillbirth. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:193.
- Cox SM, Cunningham FG. Acute focal pyelonephritis (lobar nephronia) complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;71:510.
- Cox SM, Shelburne P, Mason R, *et al.* Mechanisms of hemolysis and anemia associated with acute antepartum pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:587.
- Cruz Lemini MC, Ibarguengoitia Ochoa F, Villanueva Gonzalez MA, *et al.* Perinatal outcome following renal transplantation. *Int J Gynecol Obstet* 2007;95:76.
- Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, *et al.* Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:453.
- Cunningham FG, Lucas MJ, Hankins GC. Pulmonary injury complicating antepartum pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:797.
- Cunningham FG, Morris GB, Mickal A. Acute pyelonephritis of pregnancy: a clinical review. *Obstet Gynecol* 1973;42:112.
- Curhan GC. Nephrolithiasis. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a. ed. New York: McGrawHill Education; 2015.
- Czaja CA, Rutledge BN, Cleary PA, *et al.* Urinary tract infections in women with type 1 diabetes mellitus: survey of female participants in the epidemiology of diabetes interventions and complications study cohort. *J Urol* 2009;181(3):1129.
- Davison JM, Lindheimer MD. Pregnancy and chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2011;31(1):86.
- Debska-Slizien A, Galgowska J, Chamienia A, *et al.* Pregnancy after kidney transplantation: a single-center experience and review of the literature. *Transplant Proc* 2014;46(8):2668.
- Diamond DA, Mattoo TK. Endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2012;366(13):1218.
- DiMarco CS, DiMarco DS, Klingele CJ, *et al.* Vesicouterine fistula: a review of eight cases. *In Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17(4):395.
- Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002;347:738.
- Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, *et al.* Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:253.
- Dudderidge TJ, Haynes SV, Davies AJ, *et al.* Vesicocervical fistula: rare complication of cesarean section demonstrated by magnetic resonance imaging. *Urology* 2005;65(1):174.
- Dwarkasing RS, Dinkelaar W, Hop WC, *et al.* MRI evaluation of urethral diverticula and differential diagnosis in symptomatic women. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(3):676.
- Eckford SD, Gingell JC. Ureteric obstruction in pregnancy—diagnosis and management. *BJOG* 1991;98:1137.
- El-Khatib M, Packham DK, Becker GJ, *et al.* Pregnancy-related complications in women with reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1994;41:50.
- Erman Akar AM, Ozekinci M, Sanhal C, *et al.* A retrospective analysis of pregnancy outcomes after kidney transplantation in a single center. *Gynecol Obstet Invest* 2015;79(1):13.
- Farwell J, Emerson J, Wyatt S, *et al.* Outcomes of pregnancies complicated by chronic kidney disease. Abstract Nro. 346. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1 Suppl):S153.
- Faúndes A, Bricola-Filho M, Pinto e Silva JC, *et al.* Dilatation of the urinary tract during pregnancy: proposal of a curve of maximal caliceal diameter by gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1082.
- Feng Z, Minard C, Raghavan R. Pregnancy outcomes in advanced kidney disease. *Clin Nephrol* 2015;83(5):272.
- Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003;349:259.
- Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010;7(12):653.
- French VA, Davis JB, Savies HS, *et al.* Contraception and fertility awareness among women with solid organ transplants. *Obstet Gynecol* 2013;122:809.

- Friend S, Carlan SJ, Wilson J, *et al.* Reactivation of Goodpasture disease during the third trimester of pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 2015; 60(9-10):449.
- Frimat M, Decambren M, Lebas C, *et al.* Renal cortical necrosis in postpartum hemorrhage: a case series. *Am J Kidney Dis* 2016;68(1):50.
- Ganesan C, Maynard SE. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J Nephrol* 2011;24(5):554.
- Garg AX, Nevis IF, McArthur E, *et al.* Gestational hypertension and pre-eclampsia in living kidney donors. *N Engl J Med* 2015;372(15):1469.
- Ghafari A, Sanadgol H. Pregnancy after renal transplantation: ten-year single-center experience. *Transplant Proc* 2008;40:251.
- Gilstrap LC III, Cunningham FG, Whalley PJ. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anteroprospective study. *Obstet Gynecol* 1981a;57:409.
- Gilstrap LC III, Leveno KJ, Cunningham FG, *et al.* Renal infection and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981b;141:708.
- Goes NB, Calvin RB. Case 12-2007: A 56-year-old woman with renal failure after heart-lung transplantation. *N Engl J Med* 2007;356:1657.
- Gomi H, Goto Y, Laopaiboon M, *et al.* Routine blood cultures in the management of pyelonephritis in pregnancy for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD009216.
- Graham JM, Oshiro BT, Blanco JD, *et al.* Uterine contractions after antibiotic therapy for pyelonephritis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:577.
- Grünfeld JP, Pertuiset N. Acute renal failure in pregnancy: 1987. *Am J Kidney Dis* 1987;9:359.
- Guirrieri C, Garovic VD, Gullo A, *et al.* Kidney injury during pregnancy: associated comorbid conditions and outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286(3):567.
- Harfouche M, Kaliti S, Hosseinipour M, *et al.* Pregnancy in a patient with a vesicouterine fistula and obliterated vagina: a case report. *J Reprod Med* 2014;59(9-10):515.
- Harris RE, Gilstrap LC III. Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity. *Obstet Gynecol* 1981;57:578.
- Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, *et al.* Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms, and clinical implications. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:293.
- Hendricks SK, Ross SO, Krieger JN. An algorithm for diagnosis and therapy of management and complications of urolithiasis during pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:49.
- Higby K, Suiter CR, Phelps JY, *et al.* Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:984.
- Hildebrand AM, Liu K, Shariff SZ, *et al.* Characteristics and outcomes of AKI treated with dialysis during pregnancy and the postpartum period. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(12):3085.
- Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, *et al.* Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105:38.
- Hill JB, Yost NP, Wendel GD Jr. Acute renal failure in association with severe hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 2002;100:1119.
- Hladunewich MA, Herca AE, Keunen J, *et al.* Pregnancy in end stage renal disease. *Semin Dial* 2011;24(6):634.
- Hladunewich MA, Lafayette RA, Derby GC, *et al.* The dynamics of glomerular filtration in the puerperium. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F496.
- Hladunewich MA, Melamad N, Bramham K, *et al.* Pregnancy across the spectrum of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016a;89(5):995.
- Hladunewich MA, Schatell D. Intensive dialysis and pregnancy. *Hemodial Int* 2016b;20(3):339.
- Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012;366(11): 1028.
- Huser M, Wagnerova K, Janku P, *et al.* Clinical management of pregnancy in women with Goodpasture syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2015;79(2):73.
- Hussein W, Lafayette RA. Renal function in normal and disordered pregnancy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23:46.
- Ibrahim HN, Foley R, Tan L, *et al.* Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* 2009;360:459.
- Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, *et al.* Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis* 2007;49:753.
- Iyer S, Minassian VA. Resection of urethral diverticulum in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122(2 Pt 2):467.
- Jacobsson B, Hagberg G, Hagberg B, *et al.* Cerebral palsy in preterm infants: a population-based case-control study of antenatal and intrapartum risk factors. *Acta Paediatr* 2002;91:946.
- Jain AB, Shapiro R, Scantlebury VP, *et al.* Pregnancy after kidney and kidney-pancreas transplantation under tacrolimus: a single center's experience. *Transplantation* 2004;77:897.
- Jesudason S, Grace BS, McDonald SP, *et al.* Pregnancy outcomes according to dialysis commencing before or after contraception in women with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:143.
- Jim B, Bramham K, Maynard SE, *et al.* (eds.). Management of the pregnant dialysis patient. In *Pregnancy and Kidney Disease. NephSAP Nephrology Assessment Program* 2016;15(2):75.
- Jim B, Garovic VD. Acute kidney injury in pregnancy. *Semin Nephrol* 2017;37: P378.
- Jolley JA, Kim S, Wing DA. Acute pyelonephritis and associated complications during pregnancy in 2006 in US hospitals. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(12):2494.
- Johnson EB, Krambeck AE, White WM, *et al.* Obstetric complications of ureteroscopy during pregnancy. *J Urol* 2012;188(1):151.
- Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335:226.
- Josephson MA, McKay DB. Pregnancy and kidney transplantation. *Semin Nephrol* 2011;31(1):100.
- Jungers P, Houillier P, Chauveau D, *et al.* Pregnancy in women with reflux nephropathy. *Kidney Int* 1996;50:593.
- Jungers P, Houillier P, Forget D, *et al.* Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis. *Lancet* 1995;346:1122.
- Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, *et al.* Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15(11):1324.
- Kendrick J, Sharma S, Holmen J, *et al.* Kidney disease and maternal and fetal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 2015;66(1):55.
- Kim H, Jeong JC, Yang J, *et al.* The optimal therapy of calcineurin inhibitors for pregnancy in kidney transplantation. *Clin Transplant* 2015;29(2):142.
- Koh JH, Ko HS, Lee J, *et al.* Pregnancy and patients with preexisting lupus nephritis: 15 years of experience at a single center in Korea. *Lupus* 2015; 24(7):764.
- Köhler JR, Tencer J, Thysell H, *et al.* Long-term effects of reflux nephropathy on blood pressure and renal function in adults. *Nephron Clin Pract* 2003;93:c35.
- Kuklina EV, Meikle SF, Jamieson DJ, *et al.* Severe obstetric morbidity in the United States: 1998-2005. *Obstet Gynecol* 2009;113:293.
- Kuper SG, Tita AT, Youngstrom ML, *et al.* Baseline renal function tests and adverse outcomes in pregnant patients with chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 2016;128(1):93.
- Lamont RF. The pathophysiology of pulmonary edema with the use of beta-agonists. *BJOG* 2000;107:439.
- Lewis DF, Robichaux AG III, Jaekle RK, *et al.* Urolithiasis in pregnancy: diagnosis, management and pregnancy outcome. *J Reprod Med* 2003;48:28.
- Lewis JB, Neilson EG. Glomerular disease. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Lim LM, Tsai KB, Hwang DY, *et al.* Anuric acute renal failure after elective abortion. *Intern Med* 2011;50(16):1715.
- Lindheimer MD, Conrad KP, Karumanchi SA, *et al.* Renal physiology and diseases in pregnancy. In Alpern R, Hebert S (eds.). *Seldin and Giebisch's The Kidney*. 4th ed. London: Academic Press; 2007a.
- Lindheimer MD, Davison JM. Pregnancy and CKD: Any progress? *Am J Kidney Dis* 2007b;49:729.
- Lindheimer MD, Grünfeld JP, Davison JM. Renal disorders. In Barron WM, Lindheimer MD (eds.). *Medical Disorders During Pregnancy*. 3a. ed. St. Louis: Mosby; 2000.
- Liu Y, Ma X, Lv J, *et al.* Risk factors for pregnancy outcomes in patients with IgA nephropathy: a matched cohort study. *Am J Kidney Dis* 2014;64(5):730.
- Lo JO, Kerns E, Rueda J, *et al.* Minimal change disease in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(12):1282.
- López LF, Martínez CJ, Castañeda DA, *et al.* Pregnancy and kidney transplantation, triple hazard? Current concepts and algorithm for approach of preconception and perinatal care of the patient with kidney transplantation. *Transplant Proc* 2014;46(9):3027.
- Lucas MJ, Cunningham FG. Urinary infection in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:855.
- Lucas MJ, Cunningham FG. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Williams Obstetrics*. 19a. ed. (Suppl 5). Norwalk: Appleton & Lange; February/March 1994.
- Luders C, Martins MC, Titak SM, *et al.* Obstetric outcome in pregnancy women on long-term dialysis: a case series. *Am J Kidney Dis* 2010;56(1):77.
- Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, *et al.* One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113:339.
- Maikranz P, Coe FL, Parks J, *et al.* Nephrolithiasis in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1987;9:354.
- Manjunatha YC, Sonwalkar P. Spontaneous antepartum vesicouterine fistula causing severe oligohydramnios in a patient with a previous cesarean delivery. *J Ultrasound Med* 2012;31(8):1294.

- Maruotti GM, Sarno L, Napolitano R, *et al.* Preeclampsia in women with chronic kidney disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(8):1367.
- Masselli G, Weston M, Spencer J. The role of imaging in the diagnosis and management of renal stone disease in pregnancy. *Clin Radiol* 2015;70(12):1462.
- Massengill JC, Baker TM, Von Pechmann WS, *et al.* Commonalities of cerclage-related genitourinary fistulas. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2012;18(6):362.
- McAleer SJ, Loughlin KR. Nephrolithiasis and pregnancy. *Curr Opin Urol* 2004;14:123.
- McDonnold M, Friedman A, Raker C, *et al.* Is postpartum pyelonephritis associated with the same maternal morbidity as antepartum pyelonephritis? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(9):1709.
- Mignini L, Carroli G, Abalos E, *et al.* Accuracy of diagnostic tests to detect asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113(1):346.
- Millar LK, DeBuque L, Wing DA, *et al.* Uterine contraction frequency during treatment of pyelonephritis in pregnancy and subsequent risk of preterm birth. *J Perinat Med* 2003;31:41.
- Mor Y, Leibovitch I, Zalts R, *et al.* Analysis of the long-term outcome of surgically corrected vesicoureteric reflux. *BJU Int* 2003;92:97.
- Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, *et al.* Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 2003;75:2144.
- National High Blood Pressure Education Program. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1):S1.
- Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG, *et al.* Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected durations of recovery. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(5):456.e1.
- Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, *et al.* Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2587.
- Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Nwawka C, *et al.* Acute renal failure in pregnancy: a review of clinical outcomes at an inner city hospital from 1986–1996. *J Natl Med Assoc* 1998;90:486.
- Orihuela S, Nin M, San Roman S, *et al.* Successful pregnancies in kidney transplant recipients: Experience of the National Kidney Transplant Program from Uruguay. *Transplant Proc* 2016;48(2):643.
- Packham DK, North RA, Fairley KF, *et al.* Primary glomerulonephritis and pregnancy. *Q J Med* 1989;71:537.
- Pathi SD, Rahn DD, Sailors JL, *et al.* Utility of clinical parameters, cystourethroscopy, and magnetic resonance imaging in the preoperative diagnosis of urethral diverticula. *Int Urogynecol J* 2013;24(2):319.
- Piccoli GB, Attini R, Vasario E, *et al.* Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010a;5:844.
- Piccoli GB, Conijn A, Attini R, *et al.* Pregnancy in chronic kidney disease: need for a common language. *J Nephrol* 2011;24(03):282.
- Piccoli GB, Conijn A, Consiglio V, *et al.* Pregnancy in dialysis patients: is the evidence strong enough to lead us to change our counseling policy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010b;5:62.
- Piccoli GB, Daidola G, Attini R, *et al.* Kidney biopsy in pregnancy: evidence for counseling? A systematic narrative review. *BJOG* 2013;120(4):412.
- Putra LG, Minor TX, Bolton DM, *et al.* Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology* 2009;74:535.
- Rafi J, Smith RB. Acute lobar nephronia in pregnancy: a rarely reported entity in obstetric renal medicine. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(3):797.
- Ramin SM, Vidaeff AC, Yeomans ER, *et al.* Chronic renal disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108(6):1531.
- Rao S, Ghanta M, Moritz MJ, *et al.* Long-term functional recovery, quality of life, and pregnancy after solid organ transplantation. *Med Clin North Am* 2016;100(3):613.
- Raz R, Sakran W, Chazan B, *et al.* Long-term follow-up of women hospitalized for acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2003;37:1014.
- Reddy SS, Holley JL. Management of the pregnant chronic dialysis patient. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007;14:146.
- Reinstatler L, Khaleel S, Pais VM Jr. Association of pregnancy with stone formation among women in the United States: a NHANES analysis 2007 to 2012. *J Urol February* 24, 2017 [Epub ahead of print].
- Rocha A, Cardoso A, Malheiro J, *et al.* Pregnancy after kidney transplantation: graft, mother, and newborn complications. *Transplant Proc* 2013;45(3):1088.
- Rodriguez PN, Klein AS. Management of urolithiasis during pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1988;166:103.
- Rogozinska E, Formina S, Zamora J, *et al.* Accuracy of onsite tests to detect asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;128:495.
- Rosenberg E, Sergienko R, Abu-Ghanem S. Nephrolithiasis during pregnancy: characteristics, complications, and pregnancy outcome. *World J Urol* 2011;29(6):743.
- Ross AE, Handa S, Lingeman JE, *et al.* Kidney stones during pregnancy: an investigation into stone composition. *Urol Res* 2008;36:99.
- Rouse DJ, Andrews WW, Goldenberg RL, *et al.* Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis. A costeffectiveness and cost benefit analysis. *Obstet Gynecol* 1995;86:119.
- Ruan JM, Adams SR, Carpinito G, *et al.* Bladder calculus presenting as recurrent urinary tract infections: a late complication of cervical cerclage placement: a case report. *J Reprod Med* 2011;56(3–4):172.
- Sadan O, Berar M, Sagiv R, *et al.* Ureteric stent in severe hydronephrosis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;56:79.
- Salim S, Patenaude V, Abenham HA, *et al.* Pregnancy outcomes among renal transplant recipients and patients with end-stage renal disease on dialysis. *J Perinat Med* 2016;44(3):321.
- Sanchez-Ramos L, McAlpine KJ, Adair CD, *et al.* Pyelonephritis in pregnancy: once a day ceftriaxone versus multiple doses of cefazolin. A randomized double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:129.
- Satin AJ, Seiken GL, Cunningham FG, *et al.* Reversible hypertension in pregnancy caused by obstructive uropathy. *Obstet Gynecol* 1993;81:823.
- Schieve LA, Handler A, Hershow R, *et al.* Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. *Am J Public Health* 1994;84:405.
- Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, *et al.* Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD009279.
- Schneeberger C, Kazemier BM, Geerlings SE, *et al.* Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections in special patient groups: women with diabetes mellitus and pregnant women. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:106.
- Seidman DS, Soriano D, Dulitzki M, *et al.* Role of renal ultrasonography in the management of pyelonephritis in pregnant women. *J Perinatol* 1998;18:98.
- Semins MJ, Matlaga BR. Kidney stones during pregnancy. *Nat Rev Urol* 2014;11(3):163.
- Shahir AK, Briggs N, Katsoulis J, *et al.* An observational outcomes study from 1966–2008, examining pregnancy and neonatal outcomes from dialysed women using data from the ANZDATA Registry. *Nephrology* 2013;18(4):276.
- Sheffield JS, Cunningham FG. Urinary tract infection in women. *Obstet Gynecol* 2005;106:1085.
- Shehata A, Hussein N, El Halwagy A, *et al.* Ileo-uterine fistula in a degenerated posterior wall fibroid after caesarean section. *Clin Exp Reprod Med* 2016;43(1):51.
- Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007;109:956.
- Sibai BM, Villar MA, Mabie BC. Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(3):777.
- Sledzińska A, Mielech A, Krawczyk B, *et al.* Fatal sepsis in a pregnant woman with pyelonephritis caused by *Escherichia coli* bearing Dr and P adhesions: diagnosis based on postmortem strain genotyping. *BJOG* 2011;118(2):266.
- Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD000490.
- Snyder CC, Barton JR, Habli M, *et al.* Severe sepsis and septic shock in pregnancy: indications for delivery and maternal and perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(5):503.
- Spencer JA, Chahal R, Kelly A, *et al.* Evaluation of painful hydronephrosis in pregnancy: magnetic resonance urographic patterns in physiological dilatation versus calculous obstruction. *J Urol* 2004;171:256.
- Srinil S, Panaput T. Acute kidney injury complicating septic unsafe abortion: clinical course and treatment outcomes of 44 cases. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37(11):1525.
- Stehman-Breen CO, Levine RJ, Qian C, *et al.* Increased risk of preeclampsia among nulliparous pregnant women with idiopathic hematuria. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:703.
- Stettler RW, Cunningham FG. Natural history of chronic proteinuria complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1219.
- Stoumpos S, McNeill SH, Gorrie M, *et al.* Obstetric and long-term kidney outcomes in renal transplant recipients: a 40 year single-centre study. *Clin Transplant* 2016;30(6):673.
- Stratta P, Canavese C, Quaglia M, *et al.* Pregnancy in patients with kidney disease. *Nephrol* 2006;19:135.
- Streven H, Wide-Svensson D, Hansen A, *et al.* Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG* 2003;110:831.
- Sturgiss SN, Davison JM. Effect of pregnancy on long-term function of renal allografts. *Am J Kidney Dis* 1995;26:54.

- Su X, Lv J, Liu Y, *et al.* Pregnancy and kidney outcomes in patients with IgA nephropathy: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2017;70:762.
- Surian M, Imbasciati E, Cosci P, *et al.* Glomerular disease and pregnancy: a study of 123 pregnancies in patients with primary and secondary glomerular diseases. *Nephron* 1984;36:101.
- Swartz MA, Lydon-Rochelle MT, Simon D, *et al.* Admission for nephrolithiasis in pregnancy and risk of adverse birth outcomes. *Obstet Gynecol* 2007;109(5):1099.
- Tan LK, Kanagalingam D, Tan HK, *et al.* Obstetric outcomes in women with endstage renal failure requiring renal dialysis. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;94:17.
- Tan YK, Cha DY, Gupta M. Management of stones in abnormal situations. *Urol Clin North Am* 2013;40(1):79.
- Toth C, Toth G, Varga A, *et al.* Percutaneous nephrolithotomy in early pregnancy. *Int Urol Nephrol* 2005;37:1.
- Towers CV, Kaminskas CM, Garite TJ, *et al.* Pulmonary injury associated with antepartum pyelonephritis: can patients at risk be identified? *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:974.
- Trevisan G, Ramos JG, Martins-Costa S, *et al.* Pregnancy in patients with chronic renal insufficiency at Hospital de Clinicas of Porto Alegre, Brazil. *Ren Fail* 2004;26:29.
- Turney JH, Ellis CM, Parsons FM. Obstetric acute renal failure 1956–1987. *BJOG* 1989;96:679.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults. Reaffirmation recommendation statement. 2008. Disponible en: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/asymptbact/asbactrs.htm>. Consultado September 22, 2016.
- Van Dorsten JP, Lenke RR, Schiffrin BS. Pyelonephritis in pregnancy: the role of in-hospital management and nitrofurantoin suppression. *J Reprod Med* 1987;32:897.
- Van Hook JW. Acute kidney injury during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2014;57(4):851–61.
- Waikar SS, Bonventre JW. Acute kidney injury. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Wall LL. Preventing obstetric fistulas in low-resource countries: insights from a Haddon matrix. *Obstet Gynecol Surv* 2012;67(2):111.
- Whalley PJ. Bacteriuria of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967;97:723.
- Widmer M, Lopez I, Gülmezoglu AM, *et al.* Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD000491.
- Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(3):219.e1.
- Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, *et al.* A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;92:249.
- Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, *et al.* Outpatient treatment of acute pyelonephritis in pregnancy after 24 weeks. *Obstet Gynecol* 1999;94:683.
- Wing DA, Park AS, DeBuque L, *et al.* Limited clinical utility of blood and urine cultures in the treatment of acute pyelonephritis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1437.
- Wright AJ, Gill JS. Strategies to prevent BK virus infection in kidney transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29(4):353.
- Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013;368(25):2402.
- Wyld ML, Clayton PA, Jesudason S, *et al.* Pregnancy outcomes for kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2013;13:3173.
- Zanconato G, Bergamini V, Baggio S, *et al.* Successful pregnancy outcomes after laparoscopic cerclage in a patient with cervicovaginal fistula. *Case Rep Obstet Gynecol* 2015;2015:784025.
- Zeeman GG, Cunningham GC, Pritchard JA: The magnitude of hemoconcentration with eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2009;28(2):127.
- Zeeman GG, Wendel GD Jr, Cunningham FG. A blueprint for obstetric critical care. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:532.
- Zhang JJ, Ma XX, Hao L, *et al.* A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin J Soc Nephrol* 2015;10(11):1964.
- Zhao C, Zhao J, Huang Y, *et al.* New-onset systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Clin Rheumatol* 2013;32(6):815.
- Zhou J, Pollak MR. Polycystic kidney disease and other inherited disorders of tubule growth and development. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.

CAPÍTULO 54

Trastornos gastrointestinales

CONSIDERACIONES GENERALES. 1042

TRASTORNOS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL
SUPERIOR. 1043

TRASTORNOS EN EL INTESTINO DELGADO
Y EL COLON. 1047

El diagnóstico de apendicitis aguda es más difícil que en otros tiempos, ya que el agrandamiento del útero hace que sea casi imposible explorar la región ilíaca derecha satisfactoriamente.
—J. Whitridge Williams (1903)

Estas palabras resumen que, durante el embarazo normal, el tracto gastrointestinal y sus apéndices experimentan notables alteraciones anatómicas, fisiológicas y funcionales. Estos cambios, que se discuten en detalle en el capítulo 4 (p. 68), pueden alterar de manera apreciable los hallazgos clínicos que normalmente se utilizan para el diagnóstico y tratamiento de trastornos gastrointestinales como la apendicitis. Además, a medida que avanza el embarazo, los síntomas gastrointestinales se vuelven más difíciles de evaluar. Los hallazgos físicos a menudo están ocultos por un gran útero que desplaza los órganos abdominales y puede alterar la ubicación y la intensidad del dolor y la sensibilidad.

CONSIDERACIONES GENERALES

■ Técnicas de diagnóstico

Endoscopia

Los instrumentos endoscópicos de fibra óptica han revolucionado el diagnóstico y el tratamiento de la mayoría de los trastornos gastrointestinales, y son especialmente adecuados para el embarazo. La endoscopia en el embarazo se asocia con un riesgo ligeramente mayor de parto prematuro, pero es probable que se deba a la enfermedad en sí (Ludvigsson, 2017). Con la endoscopia, se pueden inspeccionar el esófago, el estómago, el duodeno y el colon (Cappell, 2011; Savas, 2014). El yeyuno proximal también se puede estudiar, y la ampolla de Vater se puede canular para realizar una *colangiopancreatografía endoscópica retrógrada* (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*) (Akcakaya, 2014; Fogel, 2014). Los datos preliminares sugieren que la pancreatitis posendoscópica posterior a la extracción del cálculo biliar puede tener una mayor incidencia en mujeres embarazadas (Inamdar, 2016). La experiencia en el embarazo con *endoscopia con cápsula* de video para la evaluación del intestino delgado sigue siendo limitada (Storch, 2006).

La *endoscopia digestiva alta* se utiliza para el tratamiento y el diagnóstico de varios problemas. La exploración del conducto biliar común y el drenaje se utilizan para la coledocolitiasis como se describe en el capítulo 55 (p. 1070). También se emplea para la escleroterapia y para la colocación de tubos de *gastrostomía endoscópica percutánea* (PEG, *percutaneous endoscopic gastrostomy*). Se han proporcionado varias revisiones concisas (Cappell, 2011; Fogel, 2014; Gilinsky, 2006).

Para la visualización del intestino grueso, la *sigmoidoscopia flexible* se puede usar de manera segura en mujeres embarazadas (Siddiqui, 2006). La *colonoscopia* es indispensable para observar todo el colon y el íleon distal para ayudar al diagnóstico y el tratamiento de varios trastornos intestinales. A excepción de la mitad del trimestre, los informes de colonoscopia durante el embarazo son limitados, pero la mayoría de los resultados indican que se debe realizar si está indicado (Cappell, 2010, 2011; De Lima,

2015). La preparación intestinal se completa con electrólito de polietileno glucol o soluciones de fosfato de sodio. Con estos, se debe evitar la deshidratación materna grave que puede causar una perfusión uteroplacentaria disminuida.

Técnicas de imagen no invasivas

La técnica ideal obvia para la evaluación gastrointestinal durante el embarazo es la ecografía abdominal. Debido a que el uso de la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) está limitado en el embarazo debido a la exposición a la radiación, la resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*) ahora se usa comúnmente para evaluar el abdomen y el espacio retroperitoneal (Khandelwal, 2013). Un ejemplo es la colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*) (Oto, 2009). Otra es la enterografía por resonancia magnética (MRE, *magnetic resonance enterography*) (Stern, 2014). Estas y otras modalidades de imágenes, y su uso seguro en el embarazo, se consideran con más detalle en el capítulo 46.

Laparotomía y laparoscopia

La cirugía se emplea para salvar a los pacientes de ciertas enfermedades gastrointestinales; la apendicitis perforativa es el ejemplo más común. Los procedimientos laparoscópicos han reemplazado las técnicas quirúrgicas tradicionales para muchos trastornos abdominales durante el embarazo. Éstos se muestran en detalle con descripciones de la técnica quirúrgica en el capítulo 46 (p. 903) y en *Obstetricia operativa de Cunningham y Gilstrap*, 3a. edición (Kho, 2016). Las pautas para el diagnóstico, tratamiento y uso de la laparoscopia para problemas quirúrgicos durante el embarazo han sido proporcionadas por la Sociedad Americana de Cirujanos Gastrointestinales y Endoscópicos (SAGES, *Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons*) (Pearl, 2017).

■ Apoyo nutricional

El apoyo nutricional especializado se puede administrar *enteralmente*, por lo general a través de la alimentación por sonda nasogástrica, o por vía *parenteral* con la nutrición proporcionada por el acceso del catéter venoso, ya sea periférica o centralmente.

Cuando es posible, la alimentación enteral es preferible porque tiene menos complicaciones graves (Bistran, 2012; Stokke, 2015). En pacientes obstétricos, muy pocas condiciones prohíben la nutrición enteral como primer esfuerzo para prevenir el catabolismo. Para casos extremos, como la hiperemesis gravídica recalcitrante, se ha descrito la gastrostomía endoscópica percutánea con un puerto yeyunal (tubo PEG-J) (Saha, 2009).

El propósito de la *alimentación parenteral*, o *hiperalimentación*, es proporcionar nutrición cuando el tracto intestinal debe estar inactivo. El acceso venoso central es necesario para la nutrición parenteral total porque su hiperosmolaridad requiere una dilución rápida en un sistema vascular de alto flujo. Estas soluciones proporcionan 24 a 40 kcal/kg/d, principalmente como una solución de glucosa hipertónica.

Varias condiciones pueden provocar una nutrición parenteral total durante el embarazo (cuadro 54-1). No es sorprendente que los trastornos gastrointestinales sean la indicación más común, y en los muchos estudios citados, la duración de la alimentación fue de aproximadamente 33 días.

Es importante destacar que las complicaciones de la nutrición parenteral son frecuentes y pueden ser graves (Guglielmi, 2006). Un informe inicial de 26 embarazos describió una tasa de complicaciones del 50%, que incluía neumotórax, hemotórax y lesión del plexo braquial (Russo-Stieglitz, 1999). La complicación grave más frecuente es la sepsis por catéter, y Folk (2004) informó una incidencia del 25% en 27 mujeres con hiperemesis gravídica. Aunque

CUADRO 54-1 Algunas afecciones tratadas con nutrición enteral o parenteral durante el embarazo^a

Acalasia
Ataque al corazón
Anorexia nerviosa
Colecistitis
Colitis ulcerativa
Derivación yeyunoileal
Enfermedad de Crohn
Gastropatía diabética
Hiperemesis gravídica
Lesión esofágica
Malignidad
Obstrucción intestinal
Pancreatitis
Quemaduras
Ruptura apendicular
Síndrome de preeclampsia
Síndrome de intestino delgado

^a Los trastornos están listados alfabéticamente.

Datos de Folk, 2004; Guglielmi, 2006; Manhaddevan, 2015; Ogura, 2003; Porter, 2014; Russo-Stieglitz, 1999; Saha, 2009; Spiliopoulos, 2013.

la sepsis bacteriana es más común, se ha descrito la septicemia por *Candida* (Paranyuk, 2006). Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades han actualizado sus directrices detalladas para prevenir la sepsis relacionada con el catéter, y sirven para disminuir los peligros de infecciones graves (O'Grady, 2011). Las complicaciones perinatales no son comunes, sin embargo, es poco frecuente que se haya descrito un hematoma subdural fetal causado por deficiencia de vitamina K materna (Sakai, 2003).

La morbilidad apreciable también se asocia con el uso a largo plazo de un *catéter central de inserción periférica* (PICC, *peripherally inserted central catheter*). La infección es la complicación grave más frecuente a largo plazo (Holmgren, 2008; Ogura, 2003). En una serie de 84 de estos catéteres insertados en 66 mujeres embarazadas, Cape y colaboradores (2014) informaron una tasa de complicaciones del 56%, de las cuales la bacteriemia fue la más frecuente.

A partir de una revisión de 48 informes de adultas no embarazadas, Turcotte y colaboradores (2006) concluyeron que los catéteres colocados periféricamente no ofrecían ventajas en comparación con los colocados centralmente. Aun así, para una nutrición a corto plazo que dura unas pocas semanas, parece razonable que la colocación de PICC tenga un mayor índice de beneficio-riesgo (Bistran, 2012).

TRASTORNOS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL SUPERIOR

■ Hiperemesis gravídica

Las náuseas y vómitos leves a moderados son especialmente comunes en mujeres embarazadas hasta aproximadamente las 16 semanas de gestación (capítulo 9, p. 174). En una pequeña pero significativa proporción de estas, sin embargo, es grave y no responde a simples modificaciones dietéticas y antieméticos. Las náuseas no relacionadas y vómitos, *hiperemesis gravídica*, se definen de manera variable como lo suficientemente graves para producir pérdida de peso, deshidratación, cetosis, alcalosis por pérdida de ácido clorhídrico e hipopotasemia. La acidosis se desarrolla a partir de la inani-

ción parcial. En algunas mujeres, se desarrolla una disfunción hepática transitoria y se acumula sedimento biliar (Matsubara, 2012). Otras causas deben ser consideradas porque, en última instancia, la hiperemesis gravídica es un diagnóstico de exclusión (Benson, 2013).

Los criterios de estudio no han sido homogéneos, por lo que los informes de incidencias poblacionales varían. Sin embargo, parece haber una predilección étnica o familiar (Grijbovski, 2008). En estudios poblacionales de California, Nueva Escocia y Noruega, la tasa de hospitalización por hiperemesis gravídica fue de 0.5 a 1% (Bailit, 2005; Fell, 2006; Vikanes, 2013). Hasta 20% de las personas hospitalizadas con un embarazo previo por hiperemesis nuevamente requerirán hospitalización (Dodds, 2006; Trostad, 2005). En general, las mujeres obesas tienen menos probabilidades de ser hospitalizadas por esto (Cedergren, 2008).

La etiopatogenia de la hiperemesis gravídica es desconocida y probablemente sea multifactorial. Aparentemente, está relacionada con niveles séricos altos o en rápido aumento de hormonas relacionadas con el embarazo. Los posibles culpables incluyen gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*), estrógeno, progesterona, leptina, hormona del crecimiento placentario, prolactina, tiroxina y hormonas adrenocorticales (Verberg, 2005). Más recientemente, están implicadas otras hormonas que incluyen grelinas, leptina, nesfatina-1 y péptido YY (3–36) (Albayrak, 2013; Gungor, 2013).

Sobrepuesto a esta cornucopia hormonal hay un número imponente de factores biológicos y ambientales. Además, en algunos casos graves, pero no en todos, los componentes psicológicos interrelacionados desempeñan un papel importante (Christodoulou-Smith, 2011; McCarthy, 2011). Otros factores que aumentan el riesgo de ingreso incluyen hipertiroidismo, embarazo molar previo, diabetes, enfermedades gastrointestinales, algunas dietas restrictivas, asma y otros trastornos alérgicos (Fell, 2006; Mullin, 2012). Se ha propuesto una asociación de infección por *Helicobacter pylori*, pero la evidencia no es concluyente (Goldberg, 2007). El consumo crónico de marihuana puede causar el *síndrome de hiperemesis cannabinoide* similar (Alaniz, 2015; Andrews, 2015). Y, por razones desconocidas, quizá relacionadas con los estrógenos, un feto femenino aumenta el riesgo en 1.5 veces (Schiff, 2004; Tan, 2006; Veenendaal, 2011). Finalmente, algunos, pero no todos los estudios, han reportado una asociación entre hiperemesis gravídica y trabajo de parto prematuro, desprendimiento de placenta y preeclampsia (Bolin, 2013; Vandraas, 2013; Vikanes, 2013).

Complicaciones

Los vómitos pueden ser prolongados, frecuentes y graves, y en el cuadro 54-2 se proporciona una lista de complicaciones potencialmente fatales. Se encuentran varios grados de lesión renal aguda

CUADRO 54-2	Algunas complicaciones graves y potencialmente mortales de la hiperemesis gravídica recalcitrante
Lesión renal aguda: puede requerir diálisis	
Depresión: ¿causa o efecto?	
Ruptura diafragmática	
Ruptura esofágica: síndrome de Boerhaave	
Hipoprotrombinemia: deficiencia de vitamina K	
Complicaciones por hiperalimentación	
Lágrimas de Mallory-Weiss: hemorragia, neumotórax, neumomediastino, neumopericardio	
Rabdomiólisis	
Encefalopatía de Wernicke: deficiencia de tiamina	

por deshidratación (Nwoko, 2012). Un ejemplo extremo fue una mujer que cuidamos y que requirió 5 días de diálisis cuando su nivel de creatinina sérica aumentó a 10.7 mg/dL (Hill, 2002). Una complicación de las arcadas continuas es una lágrima de Mallory-Weiss. Otros son neumotórax, neumomediastino, ruptura diafragmática y ruptura gastroesofágica, *síndrome de Boerhaave* (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2015; Chen, 2012).

Se han reportado al menos dos deficiencias serias de vitaminas con hiperemesis en el embarazo. Una es la *encefalopatía de Wernicke* por deficiencia de tiamina que se ha reconocido con frecuencia creciente (Di Gangi, 2012; Palacios-Marqués, 2012). En dos revisiones, los signos oculares, la confusión y la ataxia eran comunes, pero sólo la mitad tenía esta tríada (Chiossi, 2006; Selitsky, 2006). Con esta encefalopatía, es posible observar un electroencefalograma (EEG, *electroencephalogram*) anormal, y generalmente las imágenes de MR muestran hallazgos (Vaknin, 2006; Zara, 2012). Se han descrito al menos tres muertes maternas, y las secuelas a largo plazo incluyen ceguera, convulsiones y coma (Selitsky, 2006). El segundo es la *deficiencia de vitamina K* que se ha informado que causa coagulopatía materna y hemorragia intracraneal fetal, así como embriopatía por vitamina K (Kawamura, 2008; Lane, 2015; Sakai, 2003).

Manejo

En la figura 54-1 se muestra un algoritmo para el manejo de las náuseas y los vómitos del embarazo. La mayoría de las mujeres con síntomas leves a moderados responden como pacientes ambulatorios a cualquiera de varios agentes antieméticos de primera

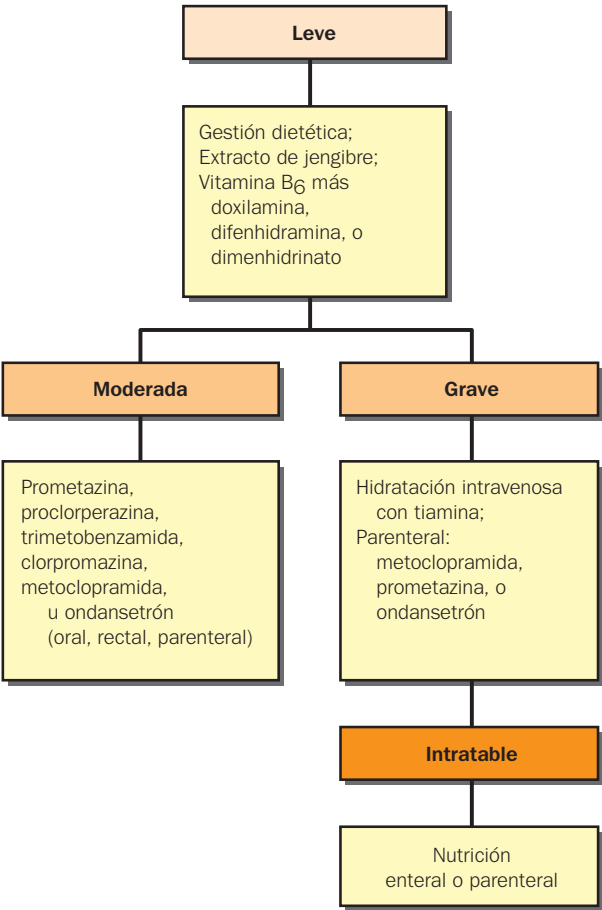


FIGURA 54-1 Algoritmo para el manejo ambulatorio y hospitalario de la hiperemesis gravídica.

CUADRO 54-3 Medicamentos para trastornos gástricos en el embarazo

Medicamentos (nombre comercial)	Dosis habitual	Vía(s)
Opciones para náuseas y vómitos		
Antihistamínico		
Doxilamina + piridoxina (Diclegis) ^a	A la hora de acostarse; hasta 4 veces al día	PO
Fenotiazinas		
Prometazina (Phenergan) ^c	Cada 6 horas 12.5-25 mg	IM, IV, PO, PR
Proclorperazina (Compazine) ^c	5-10 (25 PR) mg	IM, IV, PO, PR
Antagonista de la serotonina		
Ondansetron (Zofran) ^b	Cada 8 horas 8 mg	IV, PO
Benzamidas		
Metoclopramida (Reglan) ^b	Cada 6 horas 5-15 mg	IM, IV, PO
Opciones orales para el reflujo gastroesofágico (GERD, gastroesophageal reflux)		
Antagonistas del receptor H₂		
Ranitidina (Zantac) ^b	150 mg dos veces al día	
Cimetidina (Tagamet) ^b	400 mg 4 veces al día durante por 12 semanas 800 mg dos veces al día por 12 semanas	
Nizatidina (Axiid) ^b	150 mg dos veces al día	
Famotidina (Pepcid) ^b	20 mg dos veces al día hasta 6 semanas	
Inhibidores de la bomba de protones		
Pantoprazol (Protonix) ^b	40 mg al día hasta 8 semanas	
Lansoprazol (Prevacid) ^b	15 mg al día hasta 8 semanas	
Omeprazol (Prilosec, Zegerid) ^c	20 mg al día durante 4-8 semanas	
Dexlansoprazol (Dexilant) ^c	30 mg al día hasta 4 semanas	

^a Categoría A de la Administración de Alimentos y Medicamentos.^b Categoría B de la Administración de Alimentos y Medicamentos.^c Categoría C de la Administración de Alimentos y Medicamentos.

línea (Clark, 2014; Matthews, 2014). Uno de los que se está convirtiendo en un pilar fundamental es *diclegis*, una combinación de doxilamina (10 mg) más piridoxina (10 mg). Se ha demostrado que es seguro y efectivo (Briggs, 2015; Koren, 2014). La dosis habitual es de dos comprimidos por vía oral a la hora de acostarse. Si el alivio es insuficiente, entonces se pueden agregar cada día dosis adicionales, primero por la mañana y luego por la mañana y a media tarde; se puede adicionar una dosis antes de acostarse. En nuestra institución, para ahorrar costos, prescribimos estos dos agentes individualmente: al unísono (doxilamina) media tableta de 50 mg más una tableta de 25 mg de vitamina B₆. Se utiliza la misma dosis graduada pero no excede las tres dosis diarias totales.

El ondansetron (Zofran) tampoco parece ser teratogénico. Fue ligeramente más eficaz que una combinación de doxilamina y piridoxina en un ensayo aleatorizado (Oliveira, 2014; Pasternak, 2013). Sus inconvenientes incluyen los efectos maternos potenciales del prolongado intervalo QT y el síndrome de serotonina (Koren, 2014).

Cuando fallan las medidas simples, se administran soluciones cristaloides por vía intravenosa para corregir la deshidratación, la cetonemia, el déficit de electrolitos, los desequilibrios ácido-base y la hipopotasemia. No se obtienen beneficios al inyectar dextrosa al 5% junto con cristaloides (Tan, 2013). Se administra tiamina, 100 mg, para prevenir la encefalopatía de Wernicke (Giugale, 2015; Niebyl, 2010). Esto generalmente se diluye en 1 L del cristaloides seleccionado y se infunde a la tasa de mantenimiento deseada para la hidratación del paciente.

Si el vómito persiste después de la rehidratación y la administración ambulatoria es fallida, se recomienda la hospitalización (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2015). En un estudio aleatorizado se ha demostrado que dicha atención es efectiva (McCarthy, 2014). La hidratación intravenosa se continúa y los antieméticos como la prometazina, la proclorperazina, la clorpromazina o la metoclopramida se administran por vía parenteral (cuadro 54-3). La mayor parte de la evidencia es que el tratamiento con glucocorticosteroides no es eficaz (Yost, 2003). Debido a su supuesta teratogenicidad, no se recomiendan de forma rutinaria (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2015).

En caso de vómitos persistentes después de la hospitalización, deben tomarse las medidas adecuadas para excluir posibles enfermedades subyacentes como causa de hiperemesis. Dicho esto, en un estudio, la endoscopia no cambió el tratamiento en 49 mujeres (Debby, 2008). Otras causas potenciales de vómitos incluyen gastroenteritis, colecistitis, pancreatitis, hepatitis, úlcera péptica y pielonefritis. Además, la preeclampsia grave y el hígado graso son más probables después de la mitad del embarazo. Y aunque la tirototoxicosis clínica ha sido implicada como una causa de hiperemesis, es más probable que los niveles de tiroxina en suero anormalmente elevados sean un sustituto de los niveles de hCG en suero más altos que el promedio (Sun, 2014). Esto se discute en el capítulo 5 (p. 100). En nuestras experiencias, los niveles de tiroxina libre en suero se normalizan rápidamente con el tratamiento de hidratación y emesis.

Con tratamiento, la mayoría de las mujeres tendrán una respuesta saludable y pueden ser enviadas a casa con terapia antiemé-

tica. Su tasa de reingreso es de 25 a 35% en la mayoría de los estudios prospectivos. Si los factores psiquiátricos y sociales asociados contribuyen a la enfermedad, la mujer por lo general mejora notablemente mientras está hospitalizada (Swallow, 2004). Dicho esto, los síntomas pueden recaer en estas mujeres, y algunas desarrollan *síndrome de estrés postraumático* (Christodoulou-Smith, 2011; McCarthy, 2011). Para algunas mujeres, la hiperemesis puede ser una indicación para la terminación electiva (Poursharif, 2007).

En el pequeño porcentaje de mujeres que continúan teniendo vómitos recalcitrantes después de la terapia intensiva, se considera la *nutrición enteral* (p. 1043). Stokke y colaboradores (2015) describieron el uso exitoso de la alimentación nasoyeyunal durante 41 días en 107 de estas mujeres. Se ha descrito el uso de la ecografía para confirmar la colocación correcta del tubo (Swartzlander, 2013). También se ha informado gastrostomía endoscópica percutánea con dispositivo yeyunal (Saha, 2009; Schrag, 2007). Un ensayo aleatorio no demostró ninguna ventaja de la alimentación enteral temprana (Grooten, 2017).

En nuestra experiencia, sólo unas pocas mujeres necesitarán *nutrición parenteral* (Yost, 2003). Sin embargo, en un estudio de 599 mujeres, Peled y sus colegas (2014) informaron que 20% requería que se estableciera el acceso venoso central para la nutrición.

■ Enfermedad por reflujo gastroesofágico

El reflujo sintomático se observa en hasta 15% de las personas no embarazadas (Kahrilas, 2015). El espectro de secuelas incluye esofagitis, estenosis, esófago de Barrett y adenocarcinoma. El síntoma principal del reflujo es la acidez estomacal o *pirosis*, que es especialmente común en el embarazo. Su prevalencia aumentó del 26% en el primer trimestre al 36% en el segundo y al 51% en el tercer trimestre (Malfertheiner, 2012). La sensación de ardor retrosternal proviene de la esofagitis causada por el reflujo gastroesofágico relacionado con la relajación del esfínter esofágico inferior.

Los síntomas de reflujo generalmente responden a la abstinencia del tabaco y el alcohol, las comidas pequeñas, la elevación de la cabecera de la cama y la evitación de la posición yacente después de comer. Los llamados alimentos “desencadenantes” también se evitan y generalmente incluyen alimentos grasos, alimentos sobre la base de tomate y el café. Los antiácidos orales son terapia de primera línea. Si persisten los síntomas graves, se administra sucralfato (Carafate) junto con un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista del receptor H_2 (véase cuadro 54-3). Ambas clases son generalmente seguras para el uso durante el embarazo (Briggs, 2015; Mahadevan, 2006b). De estos, una tableta de sucralfato de 1 g se toma por vía oral una hora antes de cada una de las tres comidas y antes de acostarse durante un máximo de 8 semanas. Los antiácidos no se usan dentro de media hora antes o después de las dosis de sucralfato. Si no se obtiene alivio, debe considerarse la endoscopia. El *misoprostol* está contraindicado porque estimula el parto (capítulo 26, p. 508).

En pacientes no embarazadas, se realiza la funduplicatura quirúrgica (Kahrilas, 2015). Aunque el procedimiento no se realiza durante el embarazo, Biertho y sus colegas (2006) describieron a 25 mujeres que se habían sometido a la funduplicatura de Nissen laparoscópica antes del embarazo. Sólo 20% tenía síntomas de reflujo durante el embarazo.

■ Hernia hiatal

La literatura más antigua es informativa sobre las hernias hiales en el embarazo. Las radiografías del tracto gastrointestinal superior realizadas en 195 mujeres al final del embarazo mostraron que 20% de las 116 multíparas y 5% de 79 nulíparas tenían una

hernia hiatal (Rigler, 1935). De 10 mujeres estudiadas después del parto, la hernia persistió en tres de 1 a 18 meses.

La relación de la hernia hiatal con la esofagitis por reflujo y, por tanto, los síntomas, no está clara. Un estudio no demostró ninguna relación entre el reflujo y la hernia, demostró que el esfínter esofágico inferior funcionó de manera efectiva incluso cuando se desplazó intratorácicamente (Cohen, 1971). Sin embargo, durante el embarazo, estas hernias hiales pueden causar vómitos, dolor epigástrico y sangrado por ulceración. Schwentner (2011) informó una hernia grave que requería reparación quirúrgica en una mujer con una gestación de 12 semanas. Curran y colaboradores (1999) describieron un embarazo de 30 semanas complicado por obstrucción de la salida gástrica de una hernia paraesofágica.

■ Hernia diafragmática

Éstas son causadas por hernias del contenido abdominal a través del agujero de Bochdalek o Morgagni. Afortunadamente, rara vez complican el embarazo. Kurznel y colaboradores (1988) revisaron los resultados de 18 mujeres embarazadas con una hernia de este tipo y que desarrollaron una obstrucción aguda. Debido a que la tasa de mortalidad materna fue del 45%, recomiendan la reparación durante el embarazo, incluso si la mujer está asintomática. La hernia se ha informado en una mujer embarazada por un defecto diafragmático traumático anterior y en otra que se sometió a una cirugía antirreflujo en el embarazo temprano (Brygger, 2013; Flick, 1999). Varios informes de casos también describen ruptura diafragmática espontánea debido al aumento de la presión intraabdominal durante el parto (Chen, 2012; Sharifah, 2003).

■ Acalasia

Éste es un trastorno de motilidad poco frecuente en el que el esfínter esofágico inferior no se relaja correctamente al tragar. También existe una actividad de contracción no peristáltica de la musculatura esofágica para causar síntomas (Kahrilas, 2015; Khudyak, 2006). El defecto es causado por la destrucción inflamatoria del plexo mesentérico (Auerbach) en el músculo liso del esófago inferior y su esfínter. Las neuronas colinérgicas posganglionares no se ven afectadas, por tanto, la estimulación del esfínter no tiene oposición. Los síntomas son disfagia, dolor torácico y regurgitación. La radiografía de deglución con bario muestra un *pico de ave* o un *as de espadas* que se estrecha en el esófago distal. La endoscopia se realiza para excluir el carcinoma gástrico y la manometría es confirmatoria. Si la dilatación del esófago y la terapia médica no proporcionan alivio, se considera la miotomía (Torquati, 2006).

Durante el embarazo, la relajación normal del esfínter esofágico inferior en mujeres con acalasia en teoría no debería ocurrir. Aun así, en la mayoría de las mujeres, el embarazo no parece empeorar la acalasia. En un informe de 20 mujeres embarazadas afectadas no se encontró esofagitis por reflujo excesivo (Mayberry, 1987). Khudyak y colaboradores (2006) revisaron 35 casos y describieron a la mayoría de las mujeres como libres de síntomas, aunque en algunos se necesitó dilatación esofágica. Se informó una muerte materna a las 24 semanas de gestación asociada con la perforación de un megaesófago de 14 cm de diámetro (Fassina, 1995).

El tratamiento de la acalasia incluye una dieta blanda y medicamentos anticolinérgicos. Con síntomas persistentes, otras opciones incluyen nitratos, antagonistas de los canales de calcio y toxina botulínica A inyectados localmente (Hooft, 2015; Kahrilas, 2015). La dilatación con balón del esfínter puede ser necesaria, y 85% de las pacientes no embarazadas responden a esto. Satin (1992) y Fiest (1993) y sus asociados informaron el uso exitoso de

la dilatación neumática en el embarazo. *Una advertencia es que la perforación esofágica es una complicación grave de la dilatación.* Spiropoulos y colegas (2013) describieron a una mujer embarazada de 29 semanas con acalasia tratada durante 10 semanas con nutrición parenteral. La corrección quirúrgica se realizó después del parto.

■ Enfermedad de úlcera péptica

La prevalencia de por vida de trastornos pépticos ácidos en mujeres es del 10% (Del Valle, 2015). La úlcera erosiva afecta el estómago y el duodeno. Las úlceras gastroduodenales pueden ser causadas por gastritis crónica por *H. pylori*, o se desarrollan a partir del uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal antiinflammatory drug*). Tampoco es común en el embarazo (McKenna, 2003; Weyermann, 2003). La secreción de ácido también es importante y, por tanto, subyace a la eficacia de los agentes antisecretores (Suerbaum, 2002). La gastroprotección durante el embarazo probablemente se origina a partir de cambios fisiológicos que incluyen una reducción de la secreción de ácido gástrico, disminución de la motilidad y un aumento considerable de la secreción de moco (Hytten, 1991). A pesar de esto, la enfermedad de la úlcera puede estar infradiagnosticada debido al tratamiento frecuente de la esofagitis por reflujo (Mehta, 2010). En los últimos 50 años en el Hospital Parkland, durante el cual hemos atendido a más de 500 000 mujeres embarazadas, nos hemos encontrado con muy pocas personas con enfermedad de úlcera demostrada. La perforación es rara (Goel, 2014). Antes de que la terapia apropiada fuera un lugar común, Clark (1953) estudió 313 embarazos en 118 mujeres con enfermedad de úlcera y observó una clara remisión durante el embarazo en casi 90%. Sin embargo, los beneficios fueron de corta duración. Los síntomas reaparecieron en más de la mitad a los 3 meses después del parto y en casi todos a los 2 años.

El pilar del manejo es la erradicación de *H. pylori* y la prevención de enfermedades inducidas por NSAID. Los antiácidos suelen ser autoprescritos, pero la terapia de primera línea es con bloqueadores del receptor H_2 o inhibidores de la bomba de protones (Del Valle, 2015). El *sucralfato* es la sal de aluminio de la sacarosa sulfatada que inhibe la pepsina. Proporciona un recubrimiento protector en la base de la úlcera. Aproximadamente 10% de la sal de aluminio se absorbe, y se considera seguro para las mujeres embarazadas (Briggs, 2015).

Con las úlceras activas, se realiza una búsqueda de *H. pylori*. Las ayudas diagnósticas incluyen la prueba de aliento con urea, las pruebas serológicas o la biopsia endoscópica. Si cualquiera de estos resultados arroja resultados positivos, está indicada la terapia antimicrobiana combinada con inhibidores de la bomba de protones. Varios regímenes de tratamiento oral efectivos no incluyen tetraciclina y pueden usarse durante el embarazo. Estos regímenes de 14 días incluyen amoxicilina, 1 000 mg dos veces al día más claritromicina, 250 a 500 mg dos veces al día, más metronidazol, 500 mg dos veces al día administrados junto con el inhibidor de la bomba de protones omeprazol (Del Valle, 2015).

■ Sangrado gastrointestinal superior

En algunas mujeres, el vómito persistente se acompaña de un sangrado gastrointestinal superior preocupante. Ocasionalmente, la fuente es una ulceración péptica. Sin embargo, la mayoría de estas mujeres tienen un desgarramiento lineal pequeño de la mucosa cerca de la unión gastroesofágica, *desgarro de Mallory-Weiss*, descrito anteriormente. El sangrado generalmente responde de modo rápido a medidas conservadoras, que incluyen irrigaciones con solución salina helada, antiácidos tópicos y bloqueadores de H_2 o inhibido-

res de la bomba de protones administrados por vía intravenosa. Es posible que se necesiten transfusiones y, si el sangrado persiste, la endoscopia suele estar indicada (O'Mahony, 2007). Con el inicio prolongado de la arcada, la ruptura esofágica menos frecuente, pero más grave, el *síndrome de Boerhaave* puede desarrollarse a partir de un aumento en la presión esofágica.

TRASTORNOS EN EL INTESTINO DELGADO Y EL COLON

El intestino delgado ha disminuido la motilidad durante el embarazo. Usando un carbohidrato no absorbible, Lawson (1985) mostró que los tiempos de tránsito medios del intestino delgado fueron de 99, 125 y 137 minutos en cada trimestre, en comparación con 75 minutos cuando no estaban embarazadas. En un estudio citado por Everson (1992), el tiempo medio de tránsito para un globo lleno de mercurio desde el estómago hasta el intestino ciego fue de 58 horas en mujeres embarazadas a término, en comparación con 52 horas en mujeres no embarazadas.

La relajación muscular del colon se acompaña de una mayor absorción de agua y sodio que predispone al estreñimiento. Esta denuncia es reportada por casi 40% de las mujeres en algún momento durante el embarazo (Everson, 1992). Dichos síntomas por lo general son levemente molestos, y las medidas preventivas incluyen una dieta rica en fibra y laxantes de formación masiva. Wald (2003) ha revisado las opciones de tratamiento. Nos hemos encontrado con varias mujeres embarazadas que desarrollaron megacolon a partir de heces impactadas. Estas mujeres casi invariablemente habían abusado de forma crónica de los laxantes estimulantes.

■ Diarrea aguda

La prevalencia mensual estimada de diarrea en adultos es del 3 al 7% (DuPont, 2014). La diarrea se puede clasificar como aguda (<2 semanas), persistente (2 a 4 semanas) y crónica (>4 semanas). La mayoría de los casos de diarrea aguda son causados por agentes infecciosos, y un tercero es el resultado de patógenos transmitidos por los alimentos. La gran variedad de virus, bacterias, helmintos y protozoos que causan diarrea en adultos también afecta inevitablemente a las mujeres embarazadas. Algunos de estos se discuten en el capítulo 64. La evaluación de la diarrea aguda depende de su gravedad y duración. Algunas indicaciones para la evaluación incluyen diarrea acuosa profusa con deshidratación, heces muy sangrientas, fiebre >38 °C, duración >48 horas sin mejoría, uso antimicrobiano reciente y diarrea en el paciente inmunocomprometido (Camilleri, 2015; DuPont, 2014). Los casos de diarrea moderadamente grave con leucocitos fecales o sangre gruesa pueden tratarse mejor con antibióticos empíricos que con una evaluación. Algunas características de los síndromes diarreicos agudos más comunes y su tratamiento se muestran en el [cuadro 54-4](#).

El basamento del tratamiento es la hidratación intravenosa con solución salina normal o Ringer lactato con suplementos de potasio en cantidades para restaurar el volumen de sangre materna y asegurar la perfusión uteroplacentaria. Los signos vitales y la producción de orina se controlan para detectar signos de síndrome de sepsis. Para la enfermedad no febril moderadamente grave sin diarrea sanguinolenta, los agentes antimotilidad como la loperamida (Imodium) pueden ser útiles. El subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol) también puede aliviar los síntomas.

Se garantiza el uso juicioso de agentes antimicrobianos. Para las mujeres con enfermedades moderadas o graves, algunos recomiendan el tratamiento empírico con ciprofloxacina, 500 mg dos veces al día durante 3 a 5 días. Los patógenos específicos se tratan

CUADRO 54-4 Etiología, características clínicas y tratamiento de los síndromes

Agente	Incubación	Emesis	Dolor	Fiebre	Diarrea	Tratamiento
Productores de toxinas 1. <i>Staphylococcus</i> 2. <i>C. perfringens</i> 3. <i>E. coli</i> (enterotoxina) 4. <i>B. cereus</i>	1-72 h	3-4+	1-2+	0-1+	3-4+, acuoso	1. Ninguno 2. Ninguno 3. Ciprofloxacina 4. Ninguno
Enteroadherente 1. <i>E. coli</i> 2. <i>Giardia</i> 3. Helminths	1-8 días	0-1+	1-3+	0-2+	1-2+, acuoso, pastoso	1. Ciprofloxacina 2. Tinidazol 3. Como detectado
Productores de citoxina 1. <i>C. difficile</i> 2. <i>E. coli</i> (hemorrágica)	1-3 días	0-1+	3-4+	1-2+	1-3+, acuoso, sanguinolento	1. Metronidazol 2. Ninguno
Inflamatoria mínima 1. <i>Rotavirus</i> 2. <i>Norovirus</i>	1-3 días	1-3+	2-3+	3-4+	1-3+, acuoso	1. Ninguno 2. Ninguno
Variable 3. <i>Salmonella</i> 4. <i>Campylobacter</i> 5. <i>Vibrio</i>	1-11 días	0-3+	2-4+	3-4+	1-4+ acuosa o sanguinolenta	3. Ciprofloxacina 4. Azitromicina 5. Doxiciclina
Severa 6. <i>Shigella</i> 7. <i>E. coli</i> 8. <i>Entamoeba histolítica</i>	1-8 días	0-1+	3-4+	3-4+	1-2+, sanguinolenta	6. Ciprofloxacina 7. Ciprofloxacina 8. Metronidazol

B. cereus: *Bacillus cereus*; *C. difficile*: *Clostridium difficile*; *C. perfringens*: *Clostridium perfringens*; *E. coli*: *Escherichia coli*.
 Datos de Camilleri, 2015; DuPont, 2014.

según sea necesario cuando se identifican (véase cuadro 54-4). Los síndromes para los cuales el tratamiento generalmente es innecesario incluyen aquellos causados por *Escherichia coli*, especies estafilocócicas, *Bacillus cereus* y virus como los de Norwalk. La enfermedad grave causada por *Salmonella* spp. se trata con ciprofloxacina o trimetoprim-sulfametoxazol; por *Campylobacter* spp. con azitromicina; por *Clostridium difficile* con metronidazol o vancomicina oral; y por *Giardia* spp. y *Entamoeba histolítica* con metronidazol (DuPont, 2014; Rocha-Castro, 2016).

Infección por *Clostridium difficile*

Este bacilo anaerobio grampositivo se transmite por vía fecal-oral. Es la infección nosocomial más frecuente en Estados Unidos. En 2011 los Centros para el Control de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) (Lessa, 2015) notificaron 453 000 casos de *C. difficile* y 29 000 muertes asociadas. El factor de riesgo más importante es el uso de antibióticos, y el riesgo más alto es con aminopenicilinas, clindamicina, cefalosporinas y fluoroquinolonas. Otros factores de riesgo incluyen enfermedad inflamatoria intestinal, inmunosupresión, edad avanzada y cirugía gastrointestinal. La mayoría de los casos son adquiridos en el hospital, sin embargo, los casos adquiridos en la comunidad son cada vez más comunes (Lefler, 2015). Con la colitis severa, la tasa de mortalidad relacionada con la infección es del 5%.

El diagnóstico se realiza mediante un inmunoensayo enzimático para las toxinas en las heces o pruebas basadas en el DNA que identifican genes de toxinas. Sólo se deben realizar pruebas a los pacientes con diarrea, y no se recomiendan las pruebas posteriores al tratamiento. La prevención es mediante el lavado de manos con agua y jabón, y que las personas infectadas estén aisladas. El tratamiento es vancomicina o metronidazol oral. El riesgo de recurrencia después de un episodio inicial es del 20%. El trasplante microbiano fecal puede convertirse en estándar para la colitis clostridial recurrente.

■ Enfermedad intestinal inflamatoria

Dos formas presumiblemente no infecciosas de inflamación intestinal son la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. La diferenciación entre estas es importante porque el tratamiento es diferente. Dicho esto, ambas comparten características comunes y, a veces, no se distinguen si la enfermedad de Crohn afecta al colon. Las características clínicas y de laboratorio más destacadas que se muestran en el **cuadro 54-5** permiten una diferenciación diagnóstica razonablemente segura en la mayoría de los casos. La etiopatogenia es enigmática en ambos, pero se sospecha una predisposición genética. Se piensa que la inflamación es el resultado de la función inmune de la mucosa desregulada en respuesta a la microbiota comensal, con o sin un componente autoinmune (Friedman, 2015).

CUADRO 54-5 Algunas características compartidas y diferenciadoras de la enfermedad intestinal inflamatoria		
	Colitis ulcerativa	Enfermedad de Crohn
Características compartidas		
Hereditaria	Mas de 100 <i>loci</i> genéticos asociados a la enfermedad, un tercio compartido; predominio judío; familiar en 5-10% de los casos; síndrome de Turner; desregulación inmune	
Otras	Crónica e intermitente con exacerbaciones y remisiones; manifestaciones extraintestinales: artritis, eritema nodoso, uveítis	
Características diferenciadoras		
Síntomas principales	Diarrea, pujos, sangramiento rectal, dolor de calambre, crónico, intermitente	Fiebre recurrente RLQ, dolor espasmo; fiebre, fistulización cutánea, vejiga interérentica
Compromiso intestinal	Mucosa y submucosa del intestino grueso; usualmente comienza en el recto (40% sólo proctitis); enfermedad continua	Capa profunda de intestino delgado y grueso comúnmente transmural; envolvimiento discontinuo; constricción y fístulas
Endoscopia	Mucosa granular y eritematosa; afección rectal	Parcheada; afección rectal; implicación perianal
Suero de anticuerpos	Antineutrófilo citoplasmáico (pANCA) ~70%	Anti- <i>S. cerevisiae</i> ~50%
Complicaciones	Megacolon tóxico; constricción; artritis; cáncer (3-5%)	Fístulas; artritis; megacolon tóxico
Tratamiento	Médico; proctocolectomía curativa	Médico; resección segmental y fístula

RLQ (*right lower quadrant*): cuadrante inferior derecho; *S. cerevisiae*: *Saccharomyces cerevisiae*. Datos de Friedman, 2015; Lichtenstein, 2009; Podolsky, 2002.

Colitis ulcerosa

Éste es un trastorno de la mucosa con inflamación limitada a las capas lumbinales superficiales del colon. Por lo general, comienza en el recto y se extiende proximalmente en una distancia variable. En aproximadamente 40% de los casos, la enfermedad se limita al recto y al rectosigmoide, pero 20% tiene pancolitis. Por razones desconocidas, la apendicectomía previa protege contra el desarrollo de colitis ulcerosa (Friedman, 2015). Los hallazgos endoscópicos incluyen granularidad y friabilidad de la mucosa que se intercalan con ulceraciones de la mucosa y un exudado mucopurulento (figura 54-2).

Los síntomas principales de la colitis ulcerosa incluyen diarrea, sangrado rectal, tenesmo y calambres abdominales. La enfermedad puede ser aguda o intermitente y se caracteriza por exacerbaciones y remisiones. El *megacolon tóxico* y la hemorragia catastrófica son complicaciones particularmente peligrosas que pueden requerir una

colectomía. Las manifestaciones extraintestinales incluyen artritis, uveítis y eritema nodoso. Otro problema grave es que el riesgo de cáncer de colon se acerca al 1% por año. Ya sea por colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, también existe preocupación por el posible aumento de los riesgos de tromboembolismo venoso (Kappelman, 2011; Novacek, 2010).

Enfermedad de Crohn

También conocida como enteritis regional, ileítis de Crohn y colitis granulomatosa, la enfermedad de Crohn tiene más manifestaciones proteicas que la colitis ulcerativa. No sólo afecta a la mucosa intestinal, sino también a las capas más profundas, y algunas veces la participación es transmural (véase figura 54-2). Las lesiones se pueden ver en todo el tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano, pero generalmente son segmentarias (Friedman, 2015). Cerca del 30% de los pacientes tienen afectación del intestino delgado, 25% tiene afectación colónica aislada y 40% tiene ambos, generalmente con el íleon terminal y el colon involucrado. Las fístulas y abscesos perianales se desarrollan en un tercio de las personas con afectación colónica.

Los síntomas dependen de qué segmento(s) intestinal(es) está(n) involucrado(s). Por tanto, las quejas pueden incluir dolor abdominal en la parte inferior del lado derecho, diarrea, pérdida de peso, fiebre baja y síntomas obstructivos. La enfermedad es crónica con exacerbaciones y remisiones y, lo que es más importante, no se puede curar médica ni quirúrgicamente. Aproximadamente un tercio de los pacientes requieren cirugía dentro del primer año después del diagnóstico y, posteriormente, 5% por año. La artritis reactiva es común, y el riesgo de cáncer gastrointestinal, aunque no tan grande como con la colitis ulcerosa, aumenta sustancialmente.

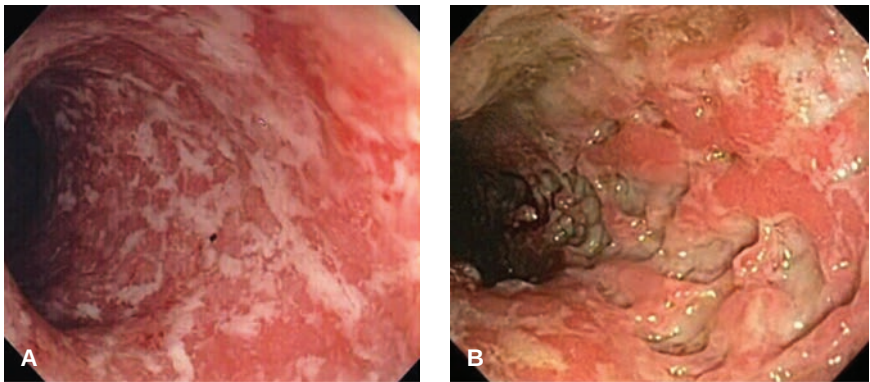


FIGURA 54-2 Causas de la colitis. **A.** Colitis ulcerativa crónica con ulceraciones difusas y exudados. **B.** Colitis de Crohn con úlceras profundas. (Reproducido con permiso de Song LM, Topazian M. Gastrointestinal endoscopy. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al. (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.)

Enfermedad intestinal inflamatoria y fertilidad

La subfertilidad está comúnmente relacionada con la enfermedad médica crónica, pero Mahadevan (2006a) citó una tasa de fertilidad normal para la enfermedad inflamatoria intestinal, a menos que la enfermedad grave justifique una cirugía. De manera similar, Alstead (2003) informó que la disminución de la fertilidad femenina a partir de la enfermedad de Crohn activa volvió a la normalidad con la remisión. Para las mujeres que requieren resección quirúrgica, la anastomosis laparoscópica tiene una tasa de fertilidad posterior más alta (Beyer-Berjot, 2013). Sin embargo, con la colectomía, aunque la fertilidad mejora, hasta la mitad de las mujeres serán infértiles de manera persistente (Bartels, 2012). La función sexual y la fertilidad sólo se ven modestamente afectadas por la anastomosis ileal de bolsa anal (Hor, 2016). La subfertilidad también puede ser parcialmente debida a la sulfasalazina, que causa anomalías reversibles en el esperma (Feagins, 2009).

Enfermedad intestinal inflamatoria y embarazo

Debido a que la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son relativamente comunes en mujeres jóvenes, se encuentran con cierta frecuencia en el embarazo. En este sentido, se pueden hacer algunas generalizaciones. Primero, el consenso apoya que el embarazo no aumenta la probabilidad de un brote de enfermedad inflamatoria intestinal (Mahadevan, 2015). De hecho, en una vigilancia de 10 años de mujeres en la Colaborativa Europea sobre la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, la probabilidad de un brote durante el embarazo disminuyó en comparación con la tasa preconcepcional (Ris, 2006). Aunque la mayoría de las mujeres con la enfermedad inactiva en el embarazo temprano no tienen recaídas, cuando se desarrolla un brote, puede ser grave. También la enfermedad activa en el embarazo temprano aumenta la probabilidad de un mal resultado del embarazo, que se discute posteriormente. En general, los regímenes de tratamiento más habituales pueden continuarse durante el embarazo. Se deben realizar evaluaciones de diagnóstico si es necesario para el tratamiento directo, y la cirugía se debe realizar si está indicado. De las mujeres que completan con éxito el embarazo, aproximadamente la mitad experimenta una mejora en su calidad de vida relacionada con la salud (Ananthakrishnan, 2012).

A primera vista, parece que los resultados adversos del embarazo aumentan con la enfermedad inflamatoria intestinal (Boyd, 2015; Cornish, 2012; Getahun, 2014). Inicialmente esto se atribuyó al hecho de que la mayoría de los estudios incluyeron mujeres con cualquier forma de enfermedad. Específicamente se observó que la enfermedad de Crohn estaba relacionada con una morbilidad excesiva (Dominitz, 2002; Stephansson, 2010). Pero, según Reddy (2008) y colaboradores, estos resultados adversos fueron en mujeres con enfermedad grave y recidivas múltiples. De hecho, en control de casos europeos (ECCO, *european case-control*), estudios *EpiCom*, de 332 mujeres embarazadas con enfermedad inflamatoria intestinal, Bortoli y sus colegas (2011) encontraron resultados similares en mujeres con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn en comparación con las mujeres normalmente embarazadas. Es importante destacar que las tasas de mortalidad perinatal no se incrementan apreciablemente.

Colitis ulcerosa y embarazo. La colitis ulcerativa no altera significativamente el curso del embarazo en las mujeres afectadas. En una revisión de 755 embarazos, la colitis que estuvo inactiva en el momento de la concepción empeoró en aproximadamente un tercio de los embarazos (Fonager, 1998). En las mujeres con enfermedad activa en el momento de la concepción, aproximadamente 45% empeoró, 25% se mantuvo sin cambios, y sólo 25% mejoró.

Estas observaciones son similares a las descritas con anterioridad en una revisión extensa por Miller (1986) y un informe posterior de Oron y colegas (2012).

La osteoporosis es una complicación significativa en hasta un tercio de estas mujeres y, por tanto, se administra vitamina D (800 UI al día) y calcio (1 200 mg al día). El ácido fólico, 4 mg por vía oral al día, se recomienda preconcepcionalmente y durante el primer trimestre para la prevención de defectos del tubo neural. Esta alta dosis contrarresta las acciones de antifolato de la sulfasalazina. Las molestias pueden ser causadas por estrés psicogénico, y la tranquilidad es importante.

El manejo de la colitis en su mayor parte es igual que fuera del embarazo. El tratamiento de la colitis activa y la terapia de mantenimiento incorporan medicamentos que suministran ácido aminosalicílico-5 (5-ASA, *aminosalicylic acid*) o mesalamina. La sulfasalazina (*azulfidina*) es el prototipo, y su porción 5-ASA inhibe la prostaglandina sintasa en la mucosa colónica. Otros incluyen *olsalazina* (*Dipentum*), *balsalazida* (*Colazal*), y de liberación retardada derivados de 5-ASA (*Apriso*, *Asacol*, *Pentasa*, *Lialda*). Los glucocorticoides se administran por vía oral, parenteral o por enema para la enfermedad moderada o grave que no responde al 5-ASA. Sin embargo, estos últimos medicamentos no se administran para terapia de mantenimiento. La enfermedad recalcitrante es tratada con fármacos inmunomoduladores, incluyendo *azatioprina* 6-mercaptopurina, o la ciclosporina, que aparecen relativamente seguras en el embarazo (Briggs, 2015; Mozaffari, 2015). Es importante destacar que el metotrexato está contraindicado en el embarazo.

En el pasado, la terapia biológica se reservaba para la enfermedad recalcitrante de moderada a grave. Debido a su considerable eficacia, estos medicamentos con frecuencia se administran *inicialmente* para enfermedades graves con el fin de prevenir futuras enfermedades. Estos agentes son anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor-alfa*). Los aprobados para el tratamiento de la colitis ulcerosa incluyen *infliximab* (*Remicade*), *adalimumab* (*Humira*) y *golimumab* (*Simponi*). Estos medicamentos se administran por vía intravenosa o subcutánea. Varios estudios indican que son seguros para su uso durante el embarazo, aunque existe la preocupación de que su interrupción pueda provocar una recaída (Torres, 2015). Otra preocupación es que pueden causar inmunosupresión en el neonato (Bröms, 2016; Diav-Citrin, 2014; Gisbert, 2013).

La endoscopia colorrectal se realiza según lo indicado (Katz, 2002). Durante el embarazo, la colectomía y la creación de ostomía para la colitis fulminante pueden ser necesarias como una medida para salvar vidas, y se ha descrito durante cada trimestre. Dozois (2006) revisó 42 de estos casos y encontró que, en general, los resultados han sido buenos en los informes recientes. La mayoría de las mujeres se sometieron a una colectomía parcial o completa, pero Ooi y sus colegas (2003) describieron la colostomía por descompresión con ileostomía en embarazos de 10 y 16 semanas. La nutrición parenteral discutida en la página 1043 es ocasionalmente necesaria para mujeres con exacerbaciones prolongadas.

Para las mujeres con una bolsa ileal y una anastomosis anal realizada antes del embarazo, se mejoran la función sexual y la fertilidad (Cornish, 2007). Las desventajas que empeoran temporalmente en el embarazo incluyen movimientos intestinales frecuentes, incontinencia fecal y pouchitis. El último es una condición inflamatoria de la bolsa ileal, probablemente debido a la proliferación bacteriana y la estasis. La pouchitis suele responder a las cefalosporinas o metronidazol. En un caso raro, las adherencias al útero en crecimiento llevaron a la perforación de la bolsa ileal (Aouthmany, 2004).

Las mujeres que han tenido una proctocolectomía previa y una anastomosis de la bolsa ileal anal pueden parir de manera

segura por vía vaginal (Ravid, 2002). Hahnloser (2004) revisó las rutas de parto en mujeres con 235 embarazos antes y 232 embarazos después de la cirugía de bolsa ileal. Los resultados funcionales fueron similares, y se concluyó que el parto por cesárea debería reservarse para indicaciones obstétricas. Se ha descrito la obstrucción de la bolsa ileal poscesárea (Malecki, 2010).

Para reafirmar, la colitis ulcerativa probablemente tenga efectos adversos mínimos en el resultado del embarazo. Modigliani (2000) revisó los resultados perinatales en 2 398 embarazos e informó que no eran sustancialmente diferentes de los de la población obstétrica general. Específicamente las incidencias de aborto espontáneo, parto prematuro y muerte fetal fueron notablemente bajas. En un estudio de cohorte basado en la población de 107 mujeres del estado de Washington, los resultados perinatales, con dos excepciones, fueron similares a los de 1 308 embarazos normales (Dominitz, 2002). Una excepción fue la incidencia inexplicablemente mayor de malformaciones congénitas. Estos autores y otros también describen una tasa de parto por cesárea que aumentó de modo sustancial en comparación con la de los controles normales (Mahadevan, 2015). El estudio ECCO-EpiCom descrito anteriormente informó resultados similares en 187 grávidas con colitis ulcerosa en comparación con los controles en embarazadas normales (Bortoli, 2011).

Enfermedad de Crohn y embarazo. En general, la actividad de la enfermedad de Crohn durante el embarazo está relacionada con su estado en el momento de la concepción. En un estudio de cohorte de 279 embarazos en 186 mujeres cuya enfermedad estaba inactiva en el momento de la concepción, una cuarta recaída durante el embarazo (Fonager, 1998). Sin embargo, en 93 casos con enfermedad activa en la concepción, dos tercios se mantuvieron activos o empeoraron. Miller (1986) describió hallazgos similares de su revisión anterior, al igual que Oron y asociados (2012).

Los suplementos de calcio, vitamina D y ácido fólico se emplean contra la colitis ulcerosa. Para el mantenimiento durante periodos asintomáticos, ningún régimen es universalmente eficaz. La sulfasalazina es efectiva para algunos, pero las formulaciones de 5-ASA más nuevas son mejor toleradas. La terapia con *prednisona* puede controlar los brotes de moderados a graves, pero es menos eficaz para la afectación del intestino delgado. Los inmunomoduladores como la *azatioprina*, *6-mercaptopurina* y *ciclosporina* se usan para la enfermedad activa y para el mantenimiento. Estos parecen relativamente seguros durante el embarazo (Briggs, 2015; Chande, 2015). Como se discutió en el capítulo 12 (pp. 242 y 244), el metotrexato, el micofenolato mofetilo y el ácido micofenólico están contraindicados en el embarazo (Briggs, 2015; Administración de Alimentos y Medicamentos, 2008).

Al igual que con la colitis ulcerosa, el tratamiento con anticuerpos monoclonales del factor de necrosis antitumoral a menudo se usa inicialmente para la enfermedad de Crohn activa y el mantenimiento (Casanova, 2013; Cominelli, 2013; Friedman, 2015). Estos compuestos biológicos incluyen *infliximab*, *adalimumab*, *certolizumab* (*Cimzia*), *natalizumab* (*Tysabri*) y *vedolizumab* (*Entyvio*). Como se discutió en la página 1 050, esta clase de inmunomoduladores se considera segura durante el embarazo (Briggs, 2015; Clowse, 2015). Su discontinuación puede ser seguida por una recaída (Torres, 2015).

La endoscopia o cirugía conservadora está indicada para complicaciones. Los pacientes con afectación del intestino delgado tienen más probabilidades de requerir cirugía por complicaciones que incluyen fístulas, estenosis, abscesos y enfermedad intratable. En una cirugía abdominal el procedimiento fue requerido durante 5% de los embarazos descritos por Woolfson (1990). La hiperalimentación parenteral se ha utilizado con éxito durante las recaídas graves (RussoStieglitz, 1999). Aquellos con una colosto-

mía de asa ileal pueden tener problemas significativos. Las mujeres con fístula perianal, a menos que sean rectovaginales, generalmente pueden someterse a un parto vaginal sin complicaciones (Fornes, 1999; Takahashi, 2007).

Como se discutió, la probabilidad es mayor de que la enfermedad de Crohn se asocie con resultados adversos del embarazo en comparación con la colitis ulcerosa (Stephansson, 2010). Los resultados están probablemente relacionados con las actividades de la enfermedad. En un estudio danés de control de casos, Norgård (2007) informó un doble riesgo de nacimientos prematuros. Dominitz (2002) reportó un aumento de dos a tres veces en el riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento fetal, y cesárea en 149 mujeres con enfermedad de Crohn. Recuerde, sin embargo, que el estudio prospectivo ECCO-EpiCom encontró que los resultados son similares a los de los embarazos normales.

■ Ostomía y embarazo

Una colostomía o una ileostomía puede ser problemáticas durante el embarazo debido a su ubicación (Hux, 2010). En un informe de 82 embarazos en 66 mujeres con ostomía, la *disfunción estomal* era común, pero respondía al manejo conservador en la mayoría de los casos (Gopal, 1985). Sin embargo, fue necesaria la intervención quirúrgica en tres de las seis mujeres que desarrollaron *obstrucción intestinal* y en otras cuatro con *prolapso de ileostomía*, casi 10% en general. En este estudio más antiguo, sólo un tercio de 82 mujeres se sometieron a cesárea, pero Takahashi (2007) describió seis de siete partos por cesárea en mujeres con enfermedad de Crohn y una con estoma. Aunque las adherencias usualmente están involucradas con una ileostomía obstruida, el agrandamiento del útero puede obstruir (Porter, 2014). Finalmente Farouk y colaboradores (2000) informaron que el embarazo no empeoró la función de la ostomía a largo plazo.

■ Obstrucción intestinal

La incidencia de obstrucción intestinal no aumenta durante el embarazo, aunque en general es más difícil de diagnosticar. Meyerson (1995) informó una incidencia en 20 años de 1 en 17 000 partos en dos hospitales de Detroit. En un estudio, la enfermedad adhesiva que conduce a una obstrucción del intestino delgado fue la segunda causa más frecuente de abdomen agudo en el embarazo después de una apendicitis, 15 contra 30%, respectivamente (Unal, 2011). Alrededor de la mitad de los casos se deben a adherencias de cirugías pélvicas anteriores que incluyen parto por cesárea (Al-Sunaidi, 2006; Andolf, 2010; Lyell, 2011). Otro 25% de los casos de obstrucción intestinal son causados por vólvulos sigmoides, cecales o en intestino delgado. Éstos se han reportado en el embarazo tardío o en el puerperio temprano (Bade, 2014; Biswas, 2006; Al Maksoud, 2015). Se ha informado de obstrucción del intestino delgado en el embarazo después de la derivación gástrica Roux-en-Y, actualmente popular, para perder peso (Bokslag, 2014; Wax, 2013). La invaginación intestinal se encuentra ocasionalmente (Bosman, 2014; Harma, 2011). La obstrucción intestinal posterior a la cirugía colorrectal para el cáncer se triplicó en las mujeres que se sometieron a cirugía abierta *versus* laparoscópica (Haggart, 2013). Finalmente Serra y sus colegas (2014) describieron una hernia ventral masiva con obstrucción intestinal.

La mayoría de los casos de obstrucción intestinal durante el embarazo se deben a la presión del útero en crecimiento sobre las adherencias intestinales. Según Davis y Bohon (1983), esto es más probable que ocurra alrededor del embarazo cuando el útero se convierte en un órgano abdominal; en el tercer trimestre cuando desciende la cabeza fetal; o inmediatamente después del parto cuando el tamaño del útero se contrae de forma aguda. Perdue



FIGURA 54-3 “Tubo interno curvado” característico visto con vólvulo sigmoideo en una radiografía abdominal. (Reproducido con permiso de Song LM, Topazian M. Gastrointestinal endoscopy. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al. (eds.). *Harrison’s Principles of Internal Medicine*. 19th ed. Nueva York: McGraw-Hill Education; 2015.)

(1992) informó que 98% de las mujeres embarazadas afectadas tenían dolor abdominal continuo o con cólicos, y 80% tenía náuseas y vómitos. Se encontró sensibilidad abdominal en 70%, y se notaron ruidos intestinales anormales en sólo 55%. Las radiografías simples de abdomen después del contraste soluble mostraron evidencia de obstrucción en 90% de las mujeres (figura 54-3). Sin embargo, las radiografías simples son menos precisas para diagnosticar la obstrucción del intestino delgado y nosotros y otros especialistas hemos descubierto que la CT y la MR pueden ser diagnósticas (Biswas, 2006; Essilfie, 2007; McKenna, 2007). La colonoscopia puede ser diagnóstica y terapéutica para el vólvulo cólico (Dray, 2012; Khan, 2012).

Durante el embarazo, las tasas de mortalidad por obstrucción pueden ser excesivas debido al diagnóstico difícil y, por tanto, retrasado, a la renuencia a operar durante el embarazo y a la necesidad de cirugía de emergencia (Firstenberg, 1998; Shui, 2011). En un informe anterior de 66 embarazos, Perdue y colaboradores (1992) describieron una tasa de mortalidad materna del 6% y una tasa de mortalidad fetal del 26%. Dos de las cuatro mujeres que murieron estaban al final del embarazo y tenían perforación intestinal por vólvulo sigmoideo o cecal causado por adherencias.

■ Seudoobstrucción colónica

También conocida como *síndrome de Ogilvie*, la pseudoobstrucción es causada por el íleo colónico adinámico. Se caracteriza por una distensión abdominal masiva con dilatación cecal y del hemicolon derecho. Aproximadamente 10% de todos los casos están asocia-

dos con el embarazo, y su frecuencia se ha reportado como 1 en 1 500 partos (Reeves, 2015). El síndrome generalmente se desarrolla después del parto, más comúnmente después del parto por cesárea, pero se ha informado antes del parto (Tung, 2008). En raras ocasiones, el intestino grueso puede romperse (Singh, 2005). El tratamiento con una infusión intravenosa de neostigmina, 2 mg, generalmente resulta en una descompresión rápida (Song, 2015). En algunos casos, se realiza descompresión colonoscópica y se necesita laparotomía para la perforación (De Giorgio, 2009; Rawlings, 2010).

■ Apendicitis

La incidencia de por vida de la apendicitis varía de 7 a 10% (Flum, 2015). Por tanto, no es sorprendente que una evaluación para una posible apendicitis sea relativamente común durante el embarazo. Theilen y sus colegas (2015) estudiaron a 171 de estas mujeres durante un periodo de 5 años, pero sólo se encontró que finalmente 12 mujeres tenían apendicitis confirmada patológicamente. Después de la evaluación clínica y por imágenes, la frecuencia de sospecha de apendicitis es mucho menor y la de apendicitis confirmada en más de 8 millones de mujeres varió de 1 en 1 000 a 1 en 5 500 nacimientos (Abbasi, 2014; Hée, 1999; Mazze, 1991).

Se vuelve a enfatizar que el embarazo dificulta el diagnóstico de apendicitis. Las náuseas y los vómitos acompañan al embarazo normal, pero también, a medida que el útero se agranda, el apéndice se mueve hacia arriba y hacia afuera desde el cuadrante inferior derecho (Baer, 1932; Erkek, 2015; Pates, 2009). Otro motivo frecuente para el diagnóstico tardío es que cierto grado de leucocitosis acompaña al embarazo normal. Por estas y otras razones, las mujeres embarazadas, especialmente las que se encuentran al final de la gestación, con frecuencia no tienen hallazgos clínicos “típicos” para la apendicitis. Por tanto, comúnmente se confunde con colecistitis, trabajo de parto, pielonefritis, cólico renal, desprendimiento de placenta o degeneración del leiomioma uterino.

La mayoría de los informes indican un aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad con el avance de la edad gestacional. Y a medida que el útero en crecimiento desvía progresivamente el apéndice hacia arriba, la contención omental de la infección se vuelve cada vez más improbable. Es indiscutible que la perforación apendicular es más común durante el embarazo posterior (Abbasi, 2014). En los estudios de Andersson (2001) y Ueberrueck (2004), la incidencia de perforación fue de aproximadamente 8, 12 y 20% en los trimestres sucesivos.

Diagnóstico

El dolor abdominal persistente y la sensibilidad son los hallazgos más reproducibles. El dolor en el cuadrante inferior derecho es el más frecuente, aunque el dolor migra hacia arriba con el desplazamiento apendicular (Mourad, 2000). Para la evaluación inicial, la imagen ecográfica abdominal es razonable en la sospecha de apendicitis, incluso si se excluye una causa obstétrica de dolor (Butala, 2010). Dicho esto, la *ecografía de compresión graduada* es difícil debido al desplazamiento cecal y la imposición uterina (Pedrosa, 2009). La *tomografía computarizada apendicular* es más sensible y precisa de ecografía para confirmar sospecha de apendicitis (Katz, 2012; Raman, 2008). Se pueden diseñar vistas específicas para disminuir la exposición a la radiación fetal (capítulo 46, p. 907). En general, se acepta que, cuando esté disponible, la MR es la modalidad preferida para evaluar la sospecha de apendicitis en el embarazo (figura 54-4). La MR tiene un alto rendimiento y precisión diagnóstica, y también proporciona diagnósticos alternativos (Fonseca, 2014; Theilen, 2015). Un metaanálisis citó valores predictivos positivos y negativos para imágenes de MR de 90 y 99.5%, respectivamente (Blumenfeld, 2011). Burke y asociados

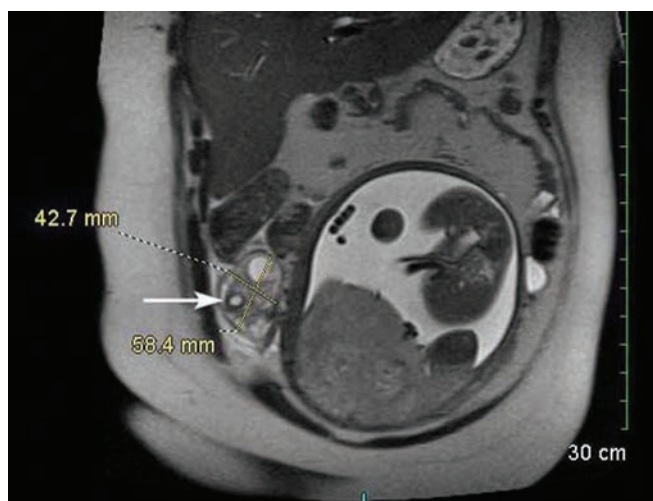


FIGURA 54-4 Imagen de resonancia magnética posterior-anterior de un absceso preapendicular a la mitad del primer trimestre de embarazo. Este absceso es de aproximadamente 5 x 6 cm, y el lumen apendicular (flecha) es visible dentro de la masa del cuadrante bajo derecho. El útero grávido es visto a la derecha de esta masa.

(2015) informaron hallazgos similares. Utilizando un modelo de análisis de decisiones, se encontró que las imágenes de CT y MR eran rentables (Kastenberg, 2013). Esto se verificó en el estudio clínico de más de 7 000 casos reportados por Fonseca y colaboradores (2014).

Manejo

Cuando se sospecha apendicitis, el tratamiento es una exploración quirúrgica inmediata. Si bien los errores de diagnóstico pueden llevar a la extirpación de un apéndice normal, la evaluación quirúrgica es preferible a la intervención pospuesta y la peritonitis generalizada (Abbasi, 2014). En informes anteriores, el diagnóstico se verificó sólo en 60 a 70% de las mujeres embarazadas. Sin embargo, como se indicó anteriormente, con las imágenes de CT y MR, estas cifras han mejorado (Blumenfeld, 2011; Theilen, 2015). Aun así, y más importante, la precisión del diagnóstico es inversamente proporcional a la edad gestacional.

Actualmente la laparoscopia casi siempre se usa para tratar la apendicitis sospechada durante los dos primeros trimestres. En un informe de una base de datos sueca de casi 2 000 apendectomías laparoscópicas, los resultados perinatales fueron similares a los de más de 1 500 laparotomías abiertas realizadas antes de las 20 semanas de gestación (Reedy, 1997). A la inversa, en su revisión, Wilasrusmee y colaboradores (2012) informaron una mayor tasa de pérdida fetal con laparoscopia. Los autores de una revisión sistemática más reciente indican que el nivel de evidencia no es lo suficientemente sólido como para demostrar un enfoque preferido para la apendicectomía. Reconocen que la laparoscopia puede estar asociada con un mayor riesgo de aborto espontáneo (Walker, 2014). Se ha evolucionado que, en muchos centros, la apendicectomía laparoscópica también se realiza en la mayoría de los casos durante el tercer trimestre (Donkervoort, 2011). Esto es alentado por la Sociedad Americana de Cirugía Gastrointestinal y Endoscópica (Pearl, 2017; Soper, 2011). Dicho esto, la mayoría opina que la cirugía laparoscópica en el embarazo después de las 26 semanas de gestación debe ser realizada sólo por los cirujanos endoscópicos más experimentados (Parangi, 2007).

Antes de la exploración, se inicia la terapia antimicrobiana intravenosa, generalmente con una cefalosporina de segunda generación o una penicilina de tercera generación. A menos que haya gangrena, perforación o un flemón periapendicular, la terapia antimicrobiana generalmente puede suspenderse después de la cirugía. Sin peritonitis generalizada, el pronóstico es excelente. Rara vez se indica el parto por cesárea en el momento de la apendicetomía. Las contracciones uterinas son comunes, y aunque algunos médicos recomiendan agentes tocolíticos, no lo hacemos. De Veciana (1994) informó que el uso de tocolíticos aumentó sustancialmente el riesgo de edema de permeabilidad pulmonar causado por el síndrome de sepsis (capítulo 47, p. 917).

Tratamiento antimicrobiano *versus* tratamiento quirúrgico

Debido a los estudios europeos, algunos han defendido que muchos casos de apendicitis pueden tratarse con éxito sólo con antimicrobianos intravenosos (Flum, 2015; Joo, 2017). En este momento, desalentamos esta práctica hasta que se hayan realizado estudios apropiados con mujeres embarazadas. En un estudio, 6% de las mujeres embarazadas con apendicitis fueron tratadas médicamente, y estas grávidas tenían riesgos “considerablemente” elevados de choque séptico, peritonitis y tromboembolismo venoso en comparación con los casos tratados quirúrgicamente (Abbasi, 2014).

Resultados del embarazo

La apendicitis aumenta la probabilidad de aborto o trabajo de parto prematuro, especialmente si se ha desarrollado peritonitis. En dos estudios, el parto espontáneo después de 23 semanas se produjo con mayor frecuencia después de la cirugía para la apendicitis en comparación con la cirugía para otras indicaciones (Cohen-Kerem, 2005; Mazze, 1991). En un estudio, la tasa de pérdida fetal fue del 22% si la cirugía se realizó después de las 23 semanas de gestación. Dos grandes estudios basados en la población atestiguan los resultados adversos de la apendicitis en el embarazo. Del registro hospitalario de 3 133 mujeres embarazadas sometidas a cirugía por sospecha de apendicitis, la tasa de pérdida fetal fue del 23%, y se duplicó (6 en comparación con 11%) con enfermedad simple *versus* enfermedad complicada (McGory, 2007). Un estudio nacional de Taiwán encontró que los riesgos para el bajo peso al nacer y el parto prematuro aumentaron de 1.5 a 2 veces cuando los resultados en 908 mujeres con apendicitis aguda se compararon con los de los controles (Wei, 2012).

Las complicaciones a largo plazo no son comunes. No se ha verificado el posible vínculo entre la sepsis y la lesión neurológica neonatal (Mays, 1995). Finalmente la apendicitis durante el embarazo no parece estar asociada con infertilidad posterior (Viktrup, 1998).

REFERENCIAS

- Abbasi N, Patenaude V, Abenhaim HA. Management and outcomes of acute appendicitis in pregnancy—population-based study of over 7000 cases. *BJOG* 2014;121(12):1509.
- Akcakaya A, Koc B, Adas G, *et al.* The use of ERCP during pregnancy: is it safe and effective? *Hepatogastroenterology* 2014;61(130):296.
- Alaniz V, Liss J, Metz TD, *et al.* Cannabinoid hyperemesis syndrome: a cause of refractory nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;125(6):1484.
- Albayrak M, Karatas A, Demiraran Y, *et al.* Ghrelin, acylated ghrelin, leptin, and PYY-3 levels in hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(9):866.
- Al Maksoud AM, Barsoum AK, Moneer MM. Sigmoid volvulus during pregnancy: a rare non-obstetric complication. Report of a case and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2015;17:51.

- Alstead EM, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut* 2003;52:159.
- Al-Sunaidi M, Tulandi T. Adhesion-related bowel obstruction after hysterectomy for benign conditions. *Obstet Gynecol* 2006;108:1162.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Nausea and vomiting of pregnancy. Practice Bulletin nro. 153, September 2015.
- Ananthakrishnan AN, Zadvornova Y, Naik AS, et al. Impact of pregnancy on health-related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *J Dig Dis* 2012;13(9):472.
- Andersson RE, Lambe M. Incidence of appendicitis during pregnancy. *Int J Epidemiol* 2001;30:1281.
- Andolf E, Thorsell M, Käkkén K. Cesarean delivery and risk for postoperative adhesions and intestinal obstruction: a nested case-control study of the Swedish Medical Birth Registry. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(4):406.
- Andrews KH, Bracero LA. Cannabinoid hyperemesis syndrome during pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 2015;60(9-10):430.
- Aouthmany A, Horattas MC. Ileal pouch perforation in pregnancy: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47:243.
- Bade K, Omundsen M. Caecal volvulus: a rare cause of intestinal obstruction in pregnancy. *ANZ J Surg* 2014;84(4):298.
- Baer JL, Reis RA, Arens RA. Appendicitis in pregnancy with changes in position and axis of normal appendix in pregnancy. *JAMA* 1932;98:1359.
- Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:811.
- Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, et al. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 2012;256(6):1045.
- Benson BC, Guinto RE, Parks JR. Primary hyperparathyroidism mimicking hyperemesis gravidarum. *Hawaii J Med Public Health* 2013;72(1):11.
- Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, et al. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 2013;258(2):275.
- Biertho L, Sebahang H, Bamehriz F, et al. Effect of pregnancy on effectiveness of laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc* 2006;20:385.
- Bistran BR, Driscoll DF. Enteral and parenteral nutrition therapy. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2012. p. 612.
- Biswas S, Gray KD, Cotton BA. Intestinal obstruction in pregnancy: a case of small bowel volvulus and review of the literature. *Am Surg* 2006;72:1218.
- Blumenfeld YJ, Wong AE, Jafari A, et al. MR imaging in cases of antenatal suspected appendicitis—a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(3):485.
- Bokslag A, Jebbink J, De Wit L, et al. Intussusception during pregnancy after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *BMJ Case Rep* 2014 November 18.
- Bolin M, Akerud H, Cnattingius S, et al. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG* 2013;120(5):541.
- Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-Epicom study, 2003–2006. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(7):724.
- Bosman WM, Veger HT, Hedeman Joosten PP, et al. Ileocaecal intussusception due to submucosal lipoma in a pregnant woman. *BMJ Case Rep* 2014;pii:bcr2013203110.
- Boyd HA, Basit S, Harpoe MC, et al. Inflammatory bowel disease and risk of adverse pregnancy outcomes. *PLoS One* 2015 10(6):e0129567.
- Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2015.
- Brös M, Granath F, Ekblom A, et al. Low risk of birth defects for infants whose mothers are treated with anti-tumor necrosis factor agents during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(2):234.
- Brygger L, Frstrup CW, Harbo FS, et al. Acute gastric incarceration from thoracic herniation in pregnancy following laparoscopic antireflux surgery. *BMJ Case Rep* 2013;pii: bcr2012008391.
- Burke LM, Bashir MR, Miller FH, et al. Magnetic resonance imaging of acute appendicitis in pregnancy: a 5-year multinstitution study. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:693.e1.
- Butala P, Greenstein AJ, Sur MD, et al. Surgical management of acute right-lower-quadrant pain in pregnancy: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg* 2010;211(4):491.
- Camilleri M, Murray JA. Diarrhea and constipation. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 264.
- Cape AV, Mogensen KM, Robinson MK, et al. Peripherally inserted central catheter (PICC) complications during pregnancy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(5):595.
- Cappell MS. Risks versus benefits of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(11):610.
- Cappell MS, Fox SR, Gorrepati N. Safety and efficacy of colonoscopy during pregnancy: an analysis of pregnancy outcome in 20 patients. *J Reprod Med* 2010;55(3-4):115.
- Casanova MJ, Chaparro M, Doménech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108(3):433.
- Cedergren M, Brynhildsen, Josefsson A, et al. Hyperemesis gravidarum that requires hospitalization and the use of antiemetic drugs in relation to maternal body composition. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:412.e1.
- Chen X, Yang X, Cheng W. Diaphragmatic tear in pregnancy induced by intractable vomiting: a case report and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(9):1822.
- Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, et al. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:255.
- Christodoulou-Smith J, Gold JL, Romero R, et al. Posttraumatic stress symptoms following pregnancy complicated by hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(11):1307.
- Clark DH. Peptic ulcer in women. *BMJ* 1953;1:1254.
- Clark SM, Dutta E, Hankins GD. The outpatient management and special considerations of nausea and vomiting in pregnancy. *Semin Perinatol* 2014;38(8):496.
- Clowse ME, Wolf DC, Förger F, et al. Pregnancy outcomes in subjects exposed to certolizumab pegol. *J Rheumatol* 2015;42(12):2270.
- Cohen S, Harris LD. Does hiatus hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter? *N Engl J Med* 1971;284(19):1053.
- Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, et al. Pregnancy outcome following nonobstetric surgical intervention. *Am J Surg* 2005;190:467.
- Cominelli F. Inhibition of leukocyte trafficking in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2013;369(8):775.
- Cornish J, Wooding K, Tan E, et al. Study of sexual, urinary, and fecal function in females following restorative proctocolectomy. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(9):1601.
- Cornish JA, Tan E, Teare J, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1128.
- Curran D, Lorenz R, Czako P. Gastric outlet obstruction at 30 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1999;93:851.
- Davis MR, Bohon CJ. Intestinal obstruction in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1983;26:832.
- Debby A, Golan A, Sadan O, et al. Clinical utility of esophagogastroduodenoscopy in the management of recurrent and intractable vomiting in pregnancy. *J Reprod Med* 2008;53:347.
- De Giorgio R, Knowles CH. Acute colonic pseudo-obstruction. *Br J Surg* 2009;96(3):229.
- De Lima A, Galjart B, Wisse PH, et al. Does lower gastrointestinal endoscopy during pregnancy pose a risk for mother and child?—a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2015;15:15.
- Del Valle J. Peptic ulcer disease and related disorders. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 1911.
- De Veciana M, Towers CV, Major CA, et al. Pulmonary injury associated with appendicitis in pregnancy: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(4):1008.
- Di Gangi S, Gizzo S, Patrelli TS, et al. Wernicke's encephalopathy complicating hyperemesis gravidarum: from the background to the present. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(8):1499.
- Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: a prospective, comparative, observational study. *Reprod Toxicol* 2014;43:78.
- Dodds L, Fell DB, Joseph KS, et al. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 2006;107:285.
- Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:641.
- Donkervoort SC, Boerma D. Suspicion of acute appendicitis in the third trimester of pregnancy: pros and cons of a laparoscopic procedure. *SJSLS* 2011;15(3):379.
- Dozois EJ, Wolff BG, Tremaine WJ, et al. Maternal and fetal outcome after colectomy for fulminant ulcerative colitis during pregnancy: case series and literature review. *Dis Colon Rectum* 2006;49:64.
- Dray X, Hamzi L, Lo Dico R, et al. Endoscopic reduction of a volvulus of the sigmoid colon in a pregnancy woman. *Dig Liver Dis* 2012;44(5):447.

- DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med* 2014;370:1532.
- Erkek A, Anik İlhan G, Yidixhan B, *et al.* Location of the appendix at the third trimester of pregnancy: a new approach to old dilemma. *J Obstet Gynaeco* 2015;135(7):688.
- Essilfie P, Hussain M, Stokes IM. Small bowel infarction secondary to volvulus during pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 2007;52:553.
- Everson GT. Gastrointestinal motility in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:751.
- Farouk R, Pemberton JH, Wolff BG, *et al.* Functional outcomes after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Ann Surg* 2000;231:919.
- Fassina G, Osculati A. Achalasia and sudden death: a case report. *Forensic Sci Int* 1995;75:133.
- Feagins LA, Kane SV. Sexual and reproductive issues for men with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):768.
- Fell DB, Dodds L, Joseph KS, *et al.* Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:277.
- Fiest TC, Foong A, Chokhavatia S. Successful balloon dilation of achalasia during pregnancy. *Gastrointest Endosc* 1993;39:810.
- Firstenberg MS, Malangoni MA. Gastrointestinal surgery during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:73.
- Flick RP, Bofill JA, King JC. Pregnancy complicated by traumatic diaphragmatic rupture. A case report. *J Reprod Med* 1999;44:127.
- Flum DR. Acute appendicitis—appendectomy or the “antibiotics first” strategy. *N Engl J Med* 2015;372:1937.
- Fogel EL, Sherman S. ERCP for gallstone pancreatitis. *N Engl J Med* 2014;370:150.
- Folk JJ, Leslie-Brown HF, Nosovitch JT, *et al.* Hyperemesis gravidarum: outcomes and complications with and without total parenteral nutrition. *J Reprod Med* 2004;49:497.
- Fonager K, Sorensen HT, Olsen J, *et al.* Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2426.
- Fonseca AL, Schuster KM, Kaplan LJ, *et al.* The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of suspected appendicitis in pregnancy: shortened length of stay without increase in hospital charges. *JAMA Surg* 2014;149(7):687.
- Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: mycophenolate mofetil (marketed as CellCept) and mycophenolic acid (marketed as Myfortic), 2008. Available at: http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarke_tdrug_safetyinformationforpatientsandproviders/ucm124776.htm, consultado en marzo, 28, 2016.
- Forsnes EV, Eggleston MK, Heaton JO. Enterovesical fistula complicating pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 1999;44:297.
- Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 1947.
- Getahun D, Fassett MJ, Longstreth GF, *et al.* Association between maternal inflammatory bowel disease and adverse perinatal outcomes. *J Perinatol* 2014;34(6):435.
- Gilinsky NH, Muthunayagam N. Gastrointestinal endoscopy in pregnant and lactating women: emerging standard of care to guide decision-making. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:791.
- Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108(9):1426.
- Giugale LE, Young OM, Streitman DC. Iatrogenic Wernicke encephalopathy in a patient with severe hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 2015;125(5):1150.
- Goel B, Rani J, Huria A, *et al.* Perforated duodenal ulcer—a rare cause of acute abdomen in pregnancy. *J Clin Diagn Res* 2014;8(9):OD03.
- Goldberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection. *Obstet Gynecol* 2007;110:695.
- Gopal KA, Amshel AL, Shonberg IL, *et al.* Ostomy and pregnancy. *Dis Colon Rectum* 1985;28: 912.
- Grijbovski AM, Vikanes A, Stoltenberg C, *et al.* Consanguinity and the risk of hyperemesis gravidarum in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:20.
- Grooten IJ, Koot MH, van der Post JA, *et al.* Early enteral tube feeding in optimizing treatment of hyperemesis gravidarum: the Maternal and Offspring outcomes after Treatment of Hyper Emesis by Refeeding (MOTHER) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2017;106:812.
- Guglielmi FW, Baggio-Bertinet D, Federico A, *et al.* Total parenteral nutrition related gastroenterological complications. *Digest Liver Dis* 2006;38:623.
- Gungor S, Gurates B, Aydin S, *et al.* Ghrelin, obestatin, nesfatin-1 and leptin levels in pregnant women with and without hyperemesis gravidarum. *Clin Biochem* 2013;46(9):828.
- Haggar F, Pereira G, Preen D, *et al.* Maternal and neonatal outcomes in pregnancies following colorectal cancer. *Surg Endosc* 2013;27(7):2327.
- Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, *et al.* Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1127.
- Harma M, Harma MI, Karadeniz G, *et al.* Idiopathic ileoileal invagination two days after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37(2):160.
- Hée P, Viktrup L. The diagnosis of appendicitis during pregnancy and maternal and fetal outcome after appendectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;65:129.
- Hill JB, Yost NP, Wendel GW Jr. Acute renal failure in association with severe hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 2002;100:1119.
- Holmgren C, Aagaard-Tillery KM, Silver RM, *et al.* Hyperemesis in pregnancy: an evaluation of treatment strategies with maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:56.e1.
- Hooft N, Schmidt ES, Bremner RM. Achalasia in pregnancy: botulinum toxin. An injection of lower esophageal sphincter. *Case Rep Surg* 2015:328970.
- Hor T, Lefevre JH, Shields C, *et al.* Female sexual function and fertility after ileal-anal pouch anastomosis. *Int J Colorectal Dis* 2016;31(3):593.
- Hux C. Ostomy and pregnancy. *Ostomy Wound Manage* 2010;56(1):48.
- Hyttén FE. The alimentary system. In Hyttén F, Chamberlain G (eds.). *Clinical Physiology in Obstetrics*. London: Blackwell; 1991. p. 137.
- Inamdar S, Berzin TM, Sejpal DV, *et al.* Pregnancy is a risk factor for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in a national cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:107.
- Joo JI, Park HC, Kim MJ, *et al.* Outcomes of antibiotic therapy for uncomplicated appendicitis in pregnancy. *Am J Med* 2017 June 9. [Epub ahead of print]
- Kahrilas PJ, Hirano I. Diseases of the esophagus. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 1900.
- Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, *et al.* Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011;60(7):937.
- Kastenberg ZJ, Hurley MP, Luan A, *et al.* Cost-effectiveness of preoperative imaging ultrasonography in the second or third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:821.
- Katz DS, Klein MA, Ganson G, *et al.* Imaging of abdominal pain in pregnancy. *Radiol Clin North Am* 2012;50(1):149.
- Katz JA. Endoscopy in the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2002;12:635.
- Kawamura Y, Kawamata K, Shinya M, *et al.* Vitamin K deficiency in hyperemesis gravidarum as a potential cause of fetal intracranial hemorrhage and hydrocephalus. *Prenat Diagn* 2008;28:59.
- Khan MR, Ur Rehman S. Sigmoid volvulus in pregnancy and puerperium: a surgical and obstetric catastrophe. Report of a case and review of the world literature. *World J Emerg Surg* 2012;7(1):10.
- Khandelwal A, Fasih N, Kielar A. Imaging of the acute abdomen in pregnancy. *Radiol Clin North Am* 2013;51:1005.
- Kho KA. Diagnostic and operative laparoscopy. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, *et al.* (eds.). *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
- Khudyak V, Lysy J, Mankuta D. Achalasia in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:207.
- Koren G. Treating morning sickness in the United States—changes in prescribing are needed. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(6):602.
- Kurzel RB, Naunheim KS, Schwartz RA. Repair of symptomatic diaphragmatic hernia during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;71:869.
- Lane AS, Stallworth JL, Eichelberger KY, *et al.* Vitamin K deficiency embryopathy from hyperemesis gravidarum. *Case Rep Obstet Gynecol* 2015;324173.
- Lawson M, Kern F, Everson GT. Gastrointestinal transit time in human pregnancy: prolongation in the second and third trimesters followed by postpartum normalization. *Gastroenterology* 1985;89:996.
- Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2015;372(16):1539.
- Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, *et al.* Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 2015;372(9):825.
- Lichtenstein GC, Hanauer SB, Sandborn WJ, *et al.* Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104(2):465.

- Ludvigsson JF, Lebowitz B, Ekblom A, *et al.* Outcomes of pregnancies for women undergoing endoscopy while they were pregnant: a nationwide cohort study. *Gastroenterology* 2017;152:554.
- Lyell DJ. Adhesions and perioperative complications of repeat cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 205(6 Suppl):S11, 2011.
- Mahadevan U. Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut* 2006a;55:1198.
- Mahadevan U, Kane S. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006b;131(1):283.
- Mahadevan U, Matro R. Care of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Obstet Gynecol* 2015;126(2):401.
- Malecki EA, Skagen CL, Frick TJ, *et al.* Ileoanal pouch inlet obstruction following cesarean section. *Am J Gastroenterol* 2010;105(8):1906.
- Malfertheiner SF, Malfertheiner MV, Kropf S, *et al.* A prospective longitudinal cohort study: evolution of GERD symptoms during the course of pregnancy. *BMC Gastroenterol* 2012;12:131.
- Matsubara S, Kuwata T, Kamozawa C, *et al.* Connection between hyperemesis gravidarum, jaundice or liver dysfunction, and biliary sludge. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38(2):446.
- Matthews A, Haas DM, O'Mathuna DP, *et al.* Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Mar 3;CD007575.
- Mayberry JF, Atkinson M. Achalasia and pregnancy. *BJOG* 1987;94:855.
- Mays J, Verma U, Klein S, *et al.* Acute appendicitis in pregnancy and the occurrence of major intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia. *Obstet Gynecol* 1995;86:650.
- Mazze RI, Källén B. Appendectomy during pregnancy: a Swedish registry study of 778 cases. *Obstet Gynecol* 1991;77:835.
- McCarthy FP, Khashan AS, North RA, *et al.* A prospective cohort study investigating associations between hyperemesis gravidarum and cognitive, behavioural and emotional well-being in pregnancy. *PLoS One* 2011;6(11):e27678.
- McCarthy FP, Murphy A, Khashan AS, *et al.* Day care compared with inpatient management of nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;124(4):743.
- McGory ML, Zingmond DS, Tillou A, *et al.* Negative appendectomy in pregnant women is associated with a substantial risk of fetal loss. *J Am Coll Surg* 2007;205:534.
- McKenna D, Watson P, Dornan J. *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102:845.
- McKenna DA, Meehan CP, Alhajeri AN, *et al.* The use of MRI to demonstrate small bowel obstruction during pregnancy. *Br J Radiol* 2007;80:e11.
- Mehta N, Saha S, Chien EK, *et al.* Disorders of the gastrointestinal tract in pregnancy. In Powrie R, Greene M, Camann W (eds.). *de Swiet's Medical Disorders in Obstetric Practice*. 5a. ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2010. p. 256.
- Meyerson S, Holtz T, Ehrnpreis M, *et al.* Small bowel obstruction in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1995;90:299.
- Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1986;79:221.
- Modigliani RM. Gastrointestinal and pancreatic disease. In Barron WM, Lindheimer MD, Davison JM (eds.). *Medical Disorders of Pregnancy*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2000. p. 316.
- Mourad J, Elliott JP, Erickson L, *et al.* Appendicitis in pregnancy: new information that contradicts long-held clinical beliefs. *Am J Obstet Gynecol* 2000;185:1027.
- Mozaffari S, Abdolghaffari AH, Nikfar S, *et al.* Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease following exposure to thiopurines and antitumor necrosis factor drugs: a systematic review with meta-analysis. *Hum Exp Toxicol* 2015;35(5):445.
- Mullin PM, Ching C, Schoenberg R, *et al.* Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(6):632.
- Niebyl JR. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med* 2010;363(16):1544.
- Norgård B, Hundborg HH, Jacobsen BA, *et al.* Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1947.
- Novacek G, Weltermann A, Sobala A, *et al.* Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2010;139(3):779.
- Nwoko R, Plecas D, Garovic VD. Acute kidney injury in the pregnant patient. *Clin Nephrol* 2012;78(6):478.
- O'Grady NP, Alexander M, Burns L. Guidelines for prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011;52(9):e162.
- Ogura JM, Francois KE, Perlow JH, *et al.* Complications associated with peripherally inserted central catheter use during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1223.
- Oliveira LG, Capp SM, You WB, *et al.* Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;124(4):735.
- O'Mahony S. Endoscopy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:893.
- Ooi BS, Remzi FH, Fazio VW. Turnbull-blowhole colostomy for toxic ulcerative colitis in pregnancy: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 2003;46:111.
- Oron G, Yogev Y, Shkolnik S, *et al.* Inflammatory bowel disease: risk factors for adverse pregnancy outcome and the impact of maternal weight gain. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(112):2256.
- Oto A, Ernst R, Ghulmiyyah L, *et al.* The role of MR cholangiopancreatography in the evaluation of pregnant patients with acute pancreaticobiliary disease. *Br J Radiol* 2009;82(976):279.
- Palacios-Marqués A, Delgado-García S, Martín-Bayón T, *et al.* Wernicke's encephalopathy induced by hyperemesis gravidarum. *BMJ Case Rep* 2012 June 8.
- Parangi S, Levine D, Henry A, *et al.* Surgical gastrointestinal disorders during pregnancy. *Am J Surg* 2007;193:223.
- Paranyuk Y, Levin G, Figueroa R. Candida septicemia in a pregnant woman with hyperemesis receiving parenteral nutrition. *Obstet Gynecol* 2006;107:535.
- Pasternak B, Svanström M, Henrik A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med* 2013;368:814.
- Pates JA, Avendano TC, Zaretsky MV, *et al.* The appendix in pregnancy: confirming historical observations with a contemporary modality. *Obstet Gynecol* 2009;114(4):805.
- Pearl JP, Price RR, Tonkin AE, *et al.* SAGES guidelines for the use of laparoscopy during pregnancy. *Surg Endosc* 2017;31(10):3767.
- Pedrosa I, Lafornera M, Pandharipande PV, *et al.* Pregnant patients suspected of having acute appendicitis: effect of MR imaging on negative laparotomy rate and appendiceal perforation rate. *Radiology* 2009;250(3):749.
- Peled Y, Melamed N, Hirsch L, *et al.* The impact of total parenteral nutrition support on pregnancy outcome in women with hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(11):1146.
- Perdue PW, Johnson HW Jr, Stafford PW. Intestinal obstruction complicating pregnancy. *Am J Surg* 1992;164:384.
- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347(6):417.
- Porter H, Seeho S. Obstructed ileostomy in the third trimester of pregnancy due to compression from the gravid uterus: diagnosis and management. *BMJ Case Rep* 2014 August 19.
- Poursharif B, Korst LM, Macgibbon KW, *et al.* Elective pregnancy termination in a large cohort of women with hyperemesis gravidarum. *Contraception* 2007;76:451.
- Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, *et al.* Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD000067.
- Raman SS, Osuagwu FC, Kadell B, *et al.* Effect of CE on false positive diagnosis of appendicitis and perforation. *N Engl J Med* 2008;358:972.
- Ravid A, Richard CS, Spencer LM, *et al.* Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1283.
- Rawlings C. Management of postcaesarian Ogilvie's syndrome and their subsequent outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010;50(6):573.
- Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, *et al.* Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1203.
- Reedy MB, Kallen B, Kuehl TJ. Laparoscopy during pregnancy: a study of five fetal outcome parameters with use of the Swedish Health Registry. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:673.
- Reeves M, Frizelle F, Wakeman C, *et al.* Acute colonic pseudo-obstruction in pregnancy. *ANZ J Surg* 2015;85(10):728.
- Rigler LG, Eneboe JB. Incidence of hiatal hernia in pregnant women and its significance. *J Thorac Surg* 1935;4:262.
- Riis L, Vind I, Politi P, *et al.* Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1539.
- Rocha-Castro J, Kronbauer K, Dalle J, *et al.* Characteristics of bacterial acute diarrhea among women. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132(3):302.
- Russo-Stieglitz KE, Levine AB, Wagner BA, *et al.* Pregnancy outcome in patients requiring parenteral nutrition. *J Matern Fetal Med* 1999;8:164.

- Saha S, Loranger D, Pricolo V, *et al.* Geeding jejunostomy for the treatment of severe hyperemesis gravidarum: a case series. *J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(5):529.
- Sakai M, Yoneda S, Sasaki Y, *et al.* Maternal total parenteral nutrition and fetal subdural hematoma. *Obstet Gynecol* 2003;101:1142.
- Satin AJ, Twickler D, Gilstrap LC. Esophageal achalasia in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;79:812.
- Savas N. Gastrointestinal endoscopy in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2014;20(41):15241.
- Schiff MA, Reed SD, Daling JR. The sex ratio of pregnancies complicated by hospitalization for hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2004;111:27.
- Schrag SP, Sharma R, Jaik NP, *et al.* Complications related to percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes: a comprehensive clinical review. *J Gastrointest Liver Dis* 2007;16:407.
- Schwentner L, Wulff C, Kreienberg R, *et al.* Exacerbation of a maternal hiatus hernia in early pregnancy presenting with symptoms of hyperemesis gravidarum: case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(3):409.
- Selitsky T, Chandra P, Schiavello HJ. Wernicke's encephalopathy with hyperemesis and ketoacidosis. *Obstet Gynecol* 2006;107:486.
- Serra AE, Fong A, Chung H. A gut-wrenching feeling: pregnancy complicated by massive ventral hernia with bowel obstruction. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(1):79.
- Sharifah H, Naidu A, Vimal K. Diaphragmatic hernia: an unusual cause of postpartum collapse. *BJOG* 2003;110:701.
- Shui LH, Rafi J, Corder A, *et al.* Mid-gut volvulus and mesenteric vessel thrombosis in pregnancy: case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2001;283(Suppl 1):39.
- Siddiqui U, Denise-Proctor D. Flexible sigmoidoscopy and colonoscopy during pregnancy. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2006;16:59.
- Singh S, Nadgir A, Bryan RM. Post-cesarean section acute colonic pseudoobstruction with spontaneous perforation. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89:144.
- Song LM, Topazian M. Gastrointestinal endoscopy. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 1947.
- Soper NJ. SAGES' guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc* 2011;25:3477.
- Spiliopoulos D, Spiliopoulos M, Awala A. Esophageal achalasia: an uncommon complication during pregnancy treated conservatively. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013;(639698):1.
- Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, *et al.* Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(6):509.
- Stern MD, Kopylov U, Ben-Horin S, *et al.* Magnetic resonance enterography in pregnant women with Crohn's disease: case series and literature review. *BMC Gastroenterol* 2014;14:146.
- Stokke G, Gjelsvik BL, Flaatten KT, *et al.* Hyperemesis gravidarum, nutritional treatment by nasogastric tube feeding: a 10-year retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(4):359.
- Storch I, Barkin JS. Contraindications to capsule endoscopy: do any still exist? *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2006;16:329.
- Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175.
- Sun S, Qiu X, Zhou J. Clinical analysis of 65 cases of hyperemesis gravidarum with gestational transient thyrotoxicosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(6):1567.
- Swallow BL, Lindow SW, Masson EA, *et al.* Psychological health in early pregnancy: relationship with nausea and vomiting. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:28.
- Swartzlander TK, Carlan SJ, Locksmith G, *et al.* Sonographic confirmation of the correct placement of a nasoenteral tube in a woman with hyperemesis gravidarum: case report. *J Clin Ultrasound* 2013;41(Suppl 1):18.
- Takahashi K, Funayama Y, Fukushima K, *et al.* Pregnancy and delivery in patients with enterostomy due to anorectal complications from Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:313.
- Tan PC, Jacob R, Quek KF, *et al.* The fetal sex ratio and metabolic, biochemical, haematological and clinical indicators of severity of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2006;113:733.
- Tan PC, Norazilah MJ, Omar SZ. Dextrose saline compared with normal saline rehydration of hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;121(2Pt1):291.
- Theilen LH, Mellnick VM, Longman RE, *et al.* Utility of magnetic resonance imaging for suspected appendicitis in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2015;12(3):345.
- Torquati A, Lutfi R, Khaitan L, *et al.* Heller myotomy vs Heller myotomy plus Dor fundoplication: cost-utility analysis of a randomized trial. *Surg Endosc* 2006;20:389.
- Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, *et al.* Systematic review of effects of withdrawal of immunomodulators or biologic agents from patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;149(7):1716.
- Trogstad LI, Stoltzenberg C, Magnus P, *et al.* Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2005;112:1641.
- Tung CS, Zigelboim I, Gardner MO. Acute colonic pseudoobstruction complicating twin pregnancy. *J Reprod Med* 2008;53:52.
- Turcotte S, Dubé S, Beauchamp G. Peripherally inserted central venous catheters are not superior to central venous catheters in the acute care of surgical patients on the ward. *World J Surg* 2006;30:1603.
- Ueberrueck T, Koch A, Meyer L, *et al.* Ninety-four appendectomies for suspected acute appendicitis during pregnancy. *World J Surg* 2004;28:508.
- Unal A, Sayherman SE, Ozel L, *et al.* Acute abdomen in pregnancy requiring surgical management: a 20-case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;159(1):87.
- Vaknin Z, Halperin R, Schneider D, *et al.* Hyperemesis gravidarum and nonspecific abnormal EEG findings. *J Reprod Med* 2006;51:623.
- Vandraas KF, Vikanes AV, Vangen S, *et al.* Hyperemesis gravidarum and birth outcomes—a population-based cohort study of 2.2 million births in the Norwegian Birth Registry. *BJOG* 2013;120(13):1654.
- Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, *et al.* Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2011;118(11):1302.
- Verberg MF, Gillott JD, Fardan NA, *et al.* Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005;11:527.
- Vikanes AV, Stoer NC, Magnus P, *et al.* Hyperemesis gravidarum and pregnancy outcomes in the Norwegian mother and child cohort—a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:169.
- Viktrup L, Hée P. Fertility and long-term complications four to nine years after appendectomy during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:746.
- Wald A. Constipation, diarrhea, and symptomatic hemorrhoids during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:309.
- Walker HG, Al Samaraee A, Mills SJ, *et al.* Laparoscopic appendectomy in pregnancy: a systematic review of the published evidence. *Int J Surg* 2014;12(11):1235.
- Wax JR, Pinette MG, Cartin A. Roux-en-Y gastric bypass-associated bowel obstruction complicating pregnancy—an obstetrician's map to the clinical minefield. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(4):265.
- Wei PL, Keller JJ, Liang HH, *et al.* Acute appendicitis and adverse pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *J Gastrointest Surg* 2012;16(6):1204.
- Weyermann M, Brenner H, Adler G, *et al.* *Helicobacter pylori* infection and the occurrence and severity of gastrointestinal symptoms during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:526.
- Wilasrusmee C, Sukrat B, McEvoy M, *et al.* Systematic review and meta-analysis of safety laparoscopic versus open appendectomy for suspected appendicitis in pregnancy. *Br J Surg* 2012;99(11):1470.
- Woolfson K, Cohen Z, McLeod RS. Crohn's disease and pregnancy. *Dis Colon Rectum* 1990;33:869.
- Yost NP, McIntire DD, Wians FH Jr, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102:1250.
- Zara G, Codemo V, Palmieri A, *et al.* Neurological complications in hyperemesis gravidarum. *Neurol Sci* 2012;33(1):133.

CAPÍTULO 55

Trastornos hepáticos, biliares y pancreáticos

TRASTORNOS HEPÁTICOS 1058

TRASTORNOS DE LA VESÍCULA BILIAR..... 1069

TRASTORNOS PANCREÁTICOS 1070

Pocas veces el embarazo se complica relativamente por la ictericia. A pesar del hecho de que, en la mayoría de los casos, la ictericia desaparece sin tratamiento, no debe aventurarse un pronóstico demasiado favorable, ya que de vez en cuando la enfermedad puede representar el síntoma inicial de la atrofia amarilla aguda del hígado.

—J. Whitridge Williams (1903)

Si bien Williams sólo menciona la metamorfosis del hígado graso agudo, en la práctica los trastornos del hígado, la vesícula biliar y el páncreas constituyen una lista formidable de complicaciones que pueden surgir en el embarazo. Algunos se derivan de condiciones preexistentes y algunos son exclusivos de la gestación. Las relaciones de varios de estos con el embarazo pueden ser fascinantes, intrigantes y desafiantes.

TRASTORNOS HEPÁTICOS

Normalmente, las enfermedades hepáticas que complican el embarazo se clasifican en tres categorías generales. La primera inclu-

ye aquellas específicamente relacionadas con el embarazo que se resuelven espontáneamente o después del parto. Algunos ejemplos son: la colestasis intrahepática y el hígado graso agudo, ambos tratados en las siguientes secciones. Además, la disfunción hepática por hiperemesis gravídica puede afectar el hígado. Se observa una hiperbilirrubinemia leve con niveles elevados de transaminasa sérica en hasta la mitad de las mujeres afectadas que requieren hospitalización. Sin embargo, estos niveles pocas veces superan los 200 U/L (cuadro 55-1). La biopsia hepática puede mostrar cambios grasos mínimos. La hiperemesis gravídica se trata en detalle en el capítulo 54 (p. 1043). Otra afección en esta primera categoría es el daño hepatocelular con preeclampsia —el síndrome HELLP— que se caracteriza por hemólisis, niveles elevados de enzimas hepáticas en suero y bajos conteos de plaquetas. Estos cambios se discuten en detalle en el capítulo 40 (p. 721).

La segunda categoría involucra trastornos hepáticos agudos que son coincidentes con el embarazo, como la hepatitis viral aguda. La tercera categoría incluye enfermedades hepáticas crónicas que preceden al embarazo, como hepatitis crónica, cirrosis o várices esofágicas.

Es importante destacar que varios cambios fisiológicos normales inducidos por el embarazo provocan manifestaciones clínicas y de laboratorio apreciables relacionadas con el hígado (capítulo 4, p. 68 y Apéndice, p. 1257). Los hallazgos como niveles elevados de fosfatasa alcalina sérica, eritema palmar y angiomas aracniformes, que podrían sugerir una enfermedad hepática, son comunes durante el embarazo normal. El metabolismo también se ve afectado, debido a la expresión alterada del sistema del citocromo P450. Esta alteración está mediada por niveles superiores de estrógeno, progesterona y otras hormonas del embarazo. Por ejemplo, la expresión hepática de CYP1A2 disminuye, mientras que las de CYP2D6 y CYP3A4 aumentan. Es importante destacar que las enzimas del citocromo se expresan en muchos órganos además del hígado, especialmente en la placenta. El efecto neto es complejo y tal vez esté influido por la edad gestacional y el órgano de expresión (Isoherranen, 2013). A pesar de todas estas transformaciones

CUADRO 55-1 Hallazgos clínicos y de laboratorio con enfermedades hepáticas agudas en el embarazo

Trastorno	Inicio en el embarazo	Hallazgos clínicos	Hepático		Renal	Hematológico y de coagulación					
			AST (U/L)	Bili (mg/dL)	Cr (mg/dL)	Hct	Plat	Fib	DD	PT	Hemolisis
Hiperemesis	Temprano	N&V graves	NL-300	NL-4	↑	↑↑	NL	NL	NL	NL	No
Colestasis	Tarde	Prurito, ictericia	NL-200	1-5	NL	NL	NL	NL	NL	NL	No
Hígado graso	Tarde	N&V moderados, ± HTN, insuficiencia hepática	200-800	4-10	↑↑↑	↑↑↑	↓↓	↓↓↓	↑	↑↑	↑↑↑
Preeclampsia	Medio a tarde	HA, HTN	NL-300	1-4	↑	↑	↓↓	NL	↑	NL	↑-↑↑
Hepatitis	Variable	Ictericia	2 000+	5-20	NL	↑	↓	NL	NL	↑	No

↑ = niveles aumentados; ↓ = niveles disminuidos; AST (*aspartate transaminase*) = aspartato transaminasa; Bili (*bilirubin*) = bilirrubina; Cr (*creatinine*) = creatinina; DD (*d-dimers*) = d-dímeros; Fib (*fibrinogen*) = fibrinógeno; HA (*headache*) = dolor de cabeza; Hct (*hematocrit*) = hematócrito; HTN (*hypertension*) = hipertensión; N&V (*nausea and vomiting*) = náusea y vómito; NL (*normal*) = normal; Plat (*platelets*) = plaquetas; PT (*prothrombin time*) = tiempo de protrombina.

funcionales, el embarazo normal no provoca grandes cambios histológicos hepáticos.

■ Colestasis intrahepática del embarazo

Esta afección se ha llamado ictericia recurrente del embarazo, hepatosis colestásica e ictericia gravídica y se caracteriza por prurito, **íctero** o ambos. Puede ser más común en el embarazo múltiple y existe una influencia genética significativa (Lausman, 2008; Webb, 2014). Debido a esto, su incidencia varía según la población. Por ejemplo, la colestasis es poco frecuente en América del Norte, con una incidencia general de aproximadamente un caso en 500 a 1 000 embarazos. Pero, su tasa se acerca a 5.6% entre las mujeres latinas en Los Ángeles (Lee, 2006). Históricamente, las mujeres indígenas de Chile y Bolivia tienen también una incidencia relativamente alta. Por razones desconocidas, esta incidencia ha disminuido desde la década de 1970 y ahora es inferior a 2% (Reyes, 2016). En otros países, por ejemplo, Suecia, China e Israel, la incidencia varía de 0.25 a 1.5% (Glantz, 2004; Luo, 2015; Sheiner, 2006).

Patogénesis

La causa de la colestasis obstétrica no está clara, pero los cambios en varios niveles de esteroides sexuales están implicados. Sin embargo, la investigación actual se centra en las numerosas mutaciones en los muchos genes que controlan los sistemas de transporte hepatocelular. Los ejemplos incluyen mutaciones del gen *ABCB4*, que codifica la proteína de resistencia a múltiples fármacos 3 (*MDR3, multidrug resistance protein 3*) asociada con *colestasis intrahepática familiar progresiva*, y errores del gen *ABCB11*, que codifica una bomba exportadora de sal biliar (Anzivino, 2013; Dixon, 2014). Otros productos genéticos potenciales son el receptor farnesoide X y el transporte de ATPasa codificada por *ATP8B1* (Abu-Hayyeh, 2016; Davit-Spraul, 2012). Algunos fármacos que disminuyen de manera similar el transporte celular de los ácidos biliares agravan el trastorno. Hemos encontrado una impresionante ictericia colestásica en las embarazadas que toman azatioprina después de un trasplante renal.

Cualquiera que sea la causa o causas incitantes, los ácidos biliares se eliminan de forma incompleta y se acumulan en el plasma. La hiperbilirrubinemia se debe a la retención de pigmento

conjugado, pero las concentraciones plasmáticas totales pocas veces exceden los 4 a 5 mg/dL. Los niveles de fosfatasa alcalina suelen elevarse incluso más que en el embarazo normal. Los niveles de transaminasas séricas son normales a moderadamente elevados, pero pocas veces superan los 250 U/L (véase el cuadro 55-1). La biopsia hepática muestra una colestasis leve con tapones biliares en los hepatocitos y canalículos de las regiones centrilobulares, pero sin inflamación ni necrosis. Estos cambios desaparecen después del parto, pero a menudo se repiten en embarazos posteriores o con anticonceptivos que contienen estrógeno.

Presentación clínica

El prurito se desarrolla al final del embarazo, aunque ocasionalmente se manifiesta antes. No aparecen síntomas en lo que respecta a la constitución, y el prurito generalizado se manifiesta sobre todo en las plantas. Los cambios en la piel se limitan a las excoiraciones debido al rascado. Las pruebas bioquímicas pueden ser anormales en la presentación, pero el prurito puede preceder a los hallazgos de laboratorio por varias semanas. Aproximadamente 10% de las mujeres tienen ictericia.

Con las enzimas hepáticas normales, el diagnóstico diferencial del prurito incluye otros trastornos de la piel (cuadro 62-1, p. 1185). Es poco probable que los hallazgos se deriven de una enfermedad hepática preecláptica si no hay elevación de la presión arterial o proteinuria. La ecografía puede justificarse para excluir la coleditiasis y la obstrucción biliar. Además, la *hepatitis viral aguda* es un diagnóstico poco probable debido a los niveles generalmente bajos de transaminasas séricas observados con la colestasis. Por el contrario, la *hepatitis C crónica* se asocia con un riesgo significativamente mayor de colestasis, que puede ser tan alto como 20 veces entre las mujeres que obtienen un resultado positivo de ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) para la hepatitis C (Marschall, 2013).

Tratamiento

El prurito puede ser molesto y se cree que es el resultado de concentraciones elevadas de sales biliares en suero. Los *antihistamínicos* y los *emolientes* tópicos pueden proporcionar algo de alivio. Aunque se informa que la colestiramina es efectiva, este compues-

to también reduce la absorción de vitaminas liposolubles, lo que puede conducir a una deficiencia de vitamina K. Se han notificado coagulopatías fetales con hemorragia intracraneal posterior y muerte fetal (Matos, 1997; Sadler, 1995).

Un metaanálisis reciente sugiere que el ácido ursodeoxicólico alivia el prurito, disminuye los niveles de enzimas séricas y de ácido biliar y puede reducir ciertas complicaciones neonatales. Estas son el parto prematuro, el sufrimiento fetal, el síndrome de dificultad respiratoria y el ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (NICU, *neonatal intensive care unit*) (Bacq, 2012). Kon-drackiene y colegas (2005) asignaron al azar a 84 mujeres sintomáticas para recibir ácido ursodeoxicólico (8 a 10 mg/kg/d) o colestiramina. Informaron un alivio superior con ácido ursodeoxicólico—67 frente a 19%, respectivamente. De manera similar, Glantz y colaboradores (2005) encontraron beneficios superiores para las mujeres asignadas al azar para el suministro de ácido ursodeoxicólico frente al uso de dexametasona. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2015) concluyó que el ácido ursodeoxicólico alivia el prurito y mejora los resultados fetales, aunque las pruebas de esto último no son convincentes.

Resultados del embarazo

Los informes anteriores describen los resultados adversos excesivos del embarazo en mujeres con ictericia colestásica. Dicho esto, los datos acumulados durante las últimas dos décadas son ambiguos en relación con el aumento de las tasas de mortalidad perinatal y si la vigilancia fetal cercana es preventiva. Varios estudios también ilustran esto. En una evaluación de 693 mujeres suecas, las tasas de mortalidad perinatal aumentaron ligeramente, pero sólo en madres con enfermedad grave (Glantz, 2004). Sheiner y colaboradores (2006) no describieron diferencias en los resultados perinatales en 376 embarazos afectados en comparación con su población obstétrica general. Sin embargo, las tasas de inducción del trabajo de parto y parto por cesárea en las mujeres afectadas aumentaron significativamente. Lee y colegas (2009) describieron dos casos de muerte fetal repentina no predichos por pruebas sin estrés. En otro estudio de 101 mujeres afectadas no murieron fetos a término, pero 87% de las mujeres se sometieron a inducción de parto, aparentemente para evitar resultados adversos (Rook, 2012). No obstante, las complicaciones neonatales se desarrollaron en un tercio de los embarazos, en particular con dificultad respiratoria, sufrimiento fetal y líquido amniótico teñido de meconio. Estos problemas se notaron con mayor frecuencia en aquellas con niveles más altos de ácidos biliares totales. Herrera y colaboradores (2017) reportaron resultados similares. Finalmente, Wikström Shemer y colegas (2013) informaron resultados en 5 477 mujeres con colestasis de una base de datos de 1 213 668 nacimientos. Describieron nuevas asociaciones de colestasis con preeclampsia y diabetes gestacional. Aunque los neonatos tenían más probabilidades de tener un puntaje de Apgar bajo a los 5 minutos y ser grandes para la edad gestacional, la tasa de muerte fetal no aumentó. Se pensó que esto reflejaba tasas mayores de inducción y de nacimientos prematuros. Así, para entonces, muchos habían recomendado la inducción temprana del parto para evitar los nacimientos de niños muertos. Como reflejo de esto, en el Parkland Hospital, algunos especialistas materno-fetales proporcionan inducción a las 38 semanas, mientras que otros sugieren 39 semanas.

Como se discutió, algunas pruebas apoyan que los niveles altos de ácidos biliares en suero pueden contribuir a la muerte fetal. Los ácidos biliares generalmente permanecen $<10 \mu\text{mol/L}$ durante el embarazo normal (Egan, 2012). Los niveles elevados se han asociado con el paso de meconio y el nacimiento de un niño muerto. Por ejemplo, en el estudio previo de 693 mujeres suecas, los nacimientos de niños muertos se limitaron a mujeres con niveles de ácido biliar $>40 \mu\text{mol/L}$ (Glantz, 2004). Los datos más recientes

indican que los resultados adversos se asocian con niveles aún más altos de ácidos biliares. Por ejemplo, Brouwers y colaboradores (2015) informaron altas tasas de partos prematuros espontáneos (19%), líquido amniótico teñido de meconio (48%) y muerte perinatal (10%) con niveles de ácidos biliares $>100 \mu\text{mol/L}$ a pesar del manejo activo lo que condujo al parto temprano. Kawakita y colegas (2015) encontraron un enlace de nacimiento de niños muertos similar. En particular, entre 233 mujeres estudiadas con colestasis del embarazo, hubo cuatro partos con niños muertos, todos ellos en mujeres con niveles de ácidos biliares $>100 \mu\text{mol/L}$. Gao y colegas (2014) implicaron a los ácidos biliares en la disfunción cardíaca. Es decir, en una preparación *ex vivo* de miocitos cardíacos, el ácido cólico disminuyó las tasas de latido de una manera dependiente de la dosis, al tiempo que aumentó los niveles de calcio intracelular. Curiosamente, los estudios han demostrado prolongaciones en el intervalo PR durante la ecocardiografía fetal entre las mujeres afectadas (Rodríguez, 2016; Strehlow, 2010).

Hígado graso agudo del embarazo

La causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda durante el embarazo es el hígado graso agudo, también llamado *metamorfosis grasa aguda* o *atrofia amarilla aguda*. Se caracteriza por la acumulación de grasa microvesicular que literalmente “desplaza” la función hepatocítica normal (figura 55-1). En general, el hígado es pequeño, suave, amarillo y grasiento. En su peor forma, la incidencia se aproxima a un caso en 10 000 embarazos (Nelson, 2013). El hígado graso que se repite en el embarazo posterior es poco frecuente, pero se han descrito algunos casos (Usta, 1994).

Etiopatogénesis

Aunque se ha aprendido mucho sobre este trastorno, la interpretación de datos conflictivos ha llevado a observaciones incompletas pero interesantes. Por ejemplo, algunos, si no la mayoría de los casos de hígado graso materno, se asocian con anomalías mitocondriales hereditarias recesivas de la oxidación de ácidos grasos. Estas



FIGURA 55-1 Hígado graso agudo del embarazo. Corte transversal del hígado de una mujer que murió como resultado de aspiración pulmonar e insuficiencia respiratoria. El hígado tiene un aspecto amarillo graso, que estaba presente en toda la muestra. Recuadro: Fotomicrografía electrónica de un hepatocito inflamado que contiene numerosas gotas de grasa microvesicular (*). Los núcleos (N) permanecen centrados dentro de la célula, en contraste con el caso de la deposición de grasa macrovesicular. (Usado con permiso del Dr. Don Wheeler.)

son similares a las que ocurren en niños con síndromes de tipo Reyé. Se han descrito varias mutaciones para el complejo de enzimas proteicas trifuncionales mitocondriales que catalizan los últimos pasos oxidativos en la ruta. Las más comunes son las mutaciones G1528C y E474Q del gen en el cromosoma 2 que codifica la 3-hidroxiacil-CoA-deshidrogenasa de cadena larga, conocida como (LCHAD, *long-chain-3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase*). Existen otras mutaciones para la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD, *mutations for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase*), así como para la deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT1, *carnitine palmitoyltransferase 1*) (Santos, 2007; Ylitalo, 2005).

Sims y colegas (1995) observaron que algunos niños *homocigóticos* con deficiencia de LCHAD con síndromes de tipo Reyé tenían madres *heterocigóticas* con hígado graso. Esto también se observó en mujeres con un feto heterocigótico compuesto. Aunque algunos concluyen que *sólo* las madres heterocigóticas con deficiencia de LCHAD están en riesgo cuando su feto es homocigótico, esto no siempre es cierto (Baskin, 2010).

Existe una asociación controvertida entre los defectos enzimáticos de la β -oxidación de los ácidos grasos y la preeclampsia grave, especialmente en mujeres con síndrome de HELLP (capítulo 40, p. 721). La mayoría de estas observaciones se derivan de un estudio retrospectivo de madres que dieron a luz a un niño que más tarde desarrolló el síndrome de Reyé. Por ejemplo, un estudio de casos y controles comparó 50 madres de niños con un defecto de oxidación de ácidos grasos y 1 250 madres de bebés con control pareado (Browning, 2006). Durante el embarazo, 16% de las madres con un niño afectado desarrolló problemas hepáticos en comparación con sólo 0.9% de las mujeres del control. Los problemas incluían síndrome de HELLP en 12% e hígado graso en 4%. A pesar de estos hallazgos, los hallazgos clínicos, bioquímicos e histopatológicos son lo suficientemente diferentes como para sugerir que la preeclampsia grave, con o sin síndrome de HELLP, y el hígado graso son síndromes distintos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015; Sibai, 2007).

Hallazgos clínicos

El hígado graso agudo casi siempre se manifiesta al final del embarazo. Nelson y colegas (2013) describieron a 51 mujeres afectadas en el Parkland Hospital con una edad gestacional promedio de 37 semanas (rango de 31.7 a 40.9). Casi 20% parieron a las 34 semanas de gestación o antes. De estas 51 mujeres, 41% eran nulíparas y dos tercios tenían un feto varón. Según otros datos, entre

10 y 20% de los casos se presentan en mujeres con gestación múltiple (Fesenmeier, 2005; Vigil-De Gracia, 2011).

El hígado graso tiene un espectro clínico de gravedad. En los peores casos, los síntomas se desarrollan generalmente durante varios días. Las náuseas y vómitos persistentes son las quejas más importantes, y varían los grados de malestar, anorexia, dolor epigástrico e ictericia progresiva. Tal vez la mitad de las mujeres afectadas tienen hipertensión, proteinuria y edema, solas o en combinación, signos que sugieren preeclampsia. Como se muestra en los cuadros 55-1 y 55-2, los grados de disfunción hepática moderada a grave se manifiestan por hipofibrinogenemia, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia y tiempos de coagulación prolongados. Los niveles séricos de bilirrubina generalmente son <10 mg/dL, y los niveles séricos de transaminasas son moderadamente elevados y por lo general <1 000 U/L.

En casi todos los casos graves, la activación profunda de las células endoteliales con pérdida capilar causa hemoconcentración, lesión renal aguda, ascitis y, a veces, edema de permeabilidad pulmonar (Bernal, 2013). Con la hemoconcentración grave, la perfusión uteroplacentaria se reduce y esto, junto con la acidosis materna, puede causar la muerte fetal incluso antes de la presentación para los cuidados. Tanto la acidemia materna como la fetal se asocian con una alta incidencia de riesgo fetal y una tasa de parto por cesárea concordantemente alta.

La hemólisis puede ser grave y evidenciarse por leucocitosis, glóbulos rojos nucleados, trombocitopenia leve a moderada y niveles séricos elevados de ácido láctico deshidrogenasa (LDH, *lactic acid dehydrogenase*). Sin embargo, debido a la hemoconcentración, el hematocrito a menudo se encuentra dentro del rango normal. El frotis de sangre periférica muestra equinocitosis y se cree que la hemólisis se deriva de los efectos de la hipocolesterolemia en las membranas de eritrocitos (Cunningham, 1985).

El grado de disfunción de la coagulación también varía y puede ser grave y potencialmente mortal, especialmente si se realiza el parto quirúrgico. La coagulopatía es causada por la disminución de la síntesis de procoagulantes hepáticos, aunque algunas pruebas apoyan el aumento del consumo a partir de la coagulopatía intravascular diseminada. Como se muestra en el cuadro 55-2, la hipofibrinogenemia es a veces profunda. De 51 mujeres con hígado graso atendidas en el Parkland Hospital, casi un tercio tenía un nadir de nivel de fibrinógeno en plasma a <100 mg/dL (Nelson, 2014). Las elevaciones modestas de nivel de dímeros-D en suero o productos de división de fibrina indican un elemento de coagulopatía consuntiva. Aunque suele ser modesta, en ocasiones, la

CUADRO 55-2 Hallazgos de laboratorio en 215 mujeres con hígado graso agudo del embarazo

Series	Núm.	La mayoría de los valores de laboratorio anormales significan ± 1 SD (rango) ^a			
		Fibrinógeno (mg/dL)	Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	Creatinina (mg/dL)	AST (U/L)
Pereira (1997)	32	ND	123 (26-262)	2.7 (1.1-8.4)	99 (25-911)
Fesenmeier (2005)	16	ND	88 (22-226)	3.3 (0.5-8.6)	692 (122-3195)
Vigil-De Gracia (2011)	35	136 $\pm$ 80	86	—	280 $\pm$ 236
Nelson (2013)	51	147 $\pm$ 96 (27-400)	99 $\pm$ 68 (9-385)	2.0 $\pm$ 0.8 (0.7-5.0)	449 $\pm$ 375 (53-2245)
Xiong (2015)	25	ND	82 (16-242)	2.4 (0.8-5.9)	385 (10-2144)
Zhang (2016)	56	246 $\pm$ 186	145 $\pm$ 75	1.4 $\pm$ 0.9	260 $\pm$ 237
Promedio estimado	215	140	102	2.5	330

^a Los valores de fibrinógeno y plaquetas indicados reflejan el nadir para cada paciente, mientras que los valores de creatinina y AST reflejan los valores máximos para cada paciente.

AST = aspartato transaminasa; ND (*not done*) = no hecho.

trombocitopenia es notable (véase el cuadro 55-2). Nuevamente, entre el grupo del Parkland Hospital, 20% tenía un conteo de plaquetas $<100\,000/\mu\text{L}$ y 10% un conteo de plaquetas $<50\,000/\mu\text{L}$ (Nelson, 2014).

Se han utilizado diversas técnicas de imagen hepática para confirmar el diagnóstico, sin embargo, ninguna es particularmente confiable. Específicamente, Castro y colegas (1996) informaron una sensibilidad deficiente para la confirmación por ecografía, tres de 11 pacientes; tomografía computarizada (CT, *computed tomography*), cinco de 10, y resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*)—ninguno de cinco. De manera similar, en una evaluación prospectiva de los criterios de Swansea propuestos por Ch'ng y colaboradores (2002), sólo una cuarta parte de las mujeres presentaban hallazgos ecográficos clásicos que incluían ascitis materna o una apariencia hepática ecogénica (Knight, 2008). Nuestras experiencias son similares (Nelson, 2013).

Por lo general, el síndrome sigue empeorando después del diagnóstico. La hipoglucemia es frecuente, y la encefalopatía hepática obvia, la coagulopatía grave y cierto grado de insuficiencia renal se desarrollan en aproximadamente la mitad de las mujeres. Afortunadamente, el parto detiene el deterioro de la función hepática.

Hemos encontrado varias mujeres con una *forma frusta* de este trastorno. El compromiso clínico es relativamente menor y las anomalías de laboratorio—por lo general, sólo hemólisis y una disminución del nivel de fibrinógeno en plasma—anuncian el síndrome. Por tanto, el espectro de compromiso hepático varía desde casos más leves que pasan desapercibidos o se atribuyen a la preeclampsia, hasta insuficiencia hepática manifiesta con encefalopatía.

Tratamiento

Las medidas de apoyo intensivo y la buena atención obstétrica son esenciales. En algunos casos, es posible que el feto ya esté muerto cuando se realice el diagnóstico y que la vía de parto sea menos problemática. A menudo, los fetos vivos toleran mal el trabajo de parto. Debido a que la postergación significativa en la realización del parto puede aumentar los riesgos maternos y fetales, preferimos una prueba de inducción del trabajo de parto con vigilancia fetal cercana. Aunque algunos recomiendan el parto por cesárea para acelerar la curación hepática, esto aumenta el riesgo materno cuando la coagulopatía es grave. No obstante, el parto por cesárea es frecuente y las tasas se acercan al 90%. Las transfusiones con sangre completa o glóbulos rojos compactos, junto con plasma fresco congelado, crioprecipitado y plaquetas, suelen ser necesarias si se realiza una cirugía o si las laceraciones obstétricas complican el parto vaginal (capítulo 41, p. 788).

La disfunción hepática se resuelve después del parto. Por lo general, se normaliza dentro de una semana, y mientras tanto, se puede requerir asistencia médica intensiva. Se pueden observar dos condiciones asociadas en este tiempo. Quizás una cuarta parte de las mujeres tenga evidencia de *diabetes insípida transitoria*. Esto probablemente se debe a las elevadas concentraciones de vasopresina causadas por la disminución de la producción hepática de su enzima inactivadora. Finalmente, la *pancreatitis aguda* se desarrolla en aproximadamente 20%.

Con cuidados de apoyo, la recuperación suele ser completa. Las muertes maternas son causadas por sepsis, hemorragia, aspiración, insuficiencia renal, pancreatitis y hemorragia gastrointestinal. Dos mujeres murieron en la serie del Parkland Hospital. Una de ellas era una mujer con encefalopatía que aspiraba antes de la intubación durante el traslado a nuestra unidad de cuidados. La otra sufría insuficiencia hepática masiva e hipotensión sin respuesta (Nelson, 2013). En algunos centros, se han incluido otras medidas como el intercambio de plasma e incluso el trasplante de hígado (Fesenmeier, 2005; Franco, 2000; Martin, 2008).

Resultados maternos y perinatales

Aunque las tasas de mortalidad materna con hígado graso agudo durante el embarazo se han acercado a 75% en el pasado, el punto de vista contemporáneo es mucho mejor. A partir de su revisión, Sibai (2007) cita una tasa de mortalidad promedio de 7%. También citó una tasa de parto prematuro de 70% y una de mortalidad perinatal de 15%, que en el pasado era casi de 90%. En el Parkland Hospital, las tasas de mortalidad materna y perinatal durante las últimas cuatro décadas han sido de 4 y 12%, respectivamente (Nelson, 2013).

Hepatitis viral aguda

Aunque la mayoría de los síndromes de la hepatitis viral son asintomáticos, durante los últimos 30 años las infecciones sintomáticas agudas se han vuelto incluso menos comunes en Estados Unidos (Daniels, 2009). Hay al menos cinco tipos distintos de hepatitis viral: A (HAV), B (HBV), D (HDV) causadas por el agente delta asociado a la hepatitis B, C (HCV) y E (HEV). La presentación clínica es similar en todos, y aunque los virus en sí mismos probablemente no son hepatotóxicos, la respuesta inmunológica a ellos causa necrosis hepatocelular (Dienstag, 2015a, b).

Las infecciones agudas son más a menudo subclínicas y *anictericas*. Cuando son clínicamente evidentes, las náuseas y los vómitos, el dolor de cabeza y el malestar pueden preceder a la ictericia entre 1 y 2 semanas. La fiebre de bajo grado es más frecuente con la hepatitis A. En el momento en que se desarrolla la ictericia, los síntomas generalmente mejoran. Los niveles de transaminasas séricas varían y sus puntos máximos no se corresponden con la gravedad de la enfermedad (véase el cuadro 55-1). Los niveles máximos que oscilan entre 400 y 4 000 U/L se alcanzan generalmente en el momento en que se desarrolla la ictericia. Los valores de bilirrubina sérica por lo general continúan aumentando, a pesar de la disminución de los niveles de transaminasas séricas, y alcanzan su nivel máximo a 5 a 20 mg/dL.

Ante cualquier evidencia de enfermedad grave la paciente debe ser ingresada. Estas incluyen náuseas y vómitos persistentes, tiempo de protrombina prolongado, nivel bajo de albúmina sérica, hipoglucemia, nivel alto de bilirrubina sérica o síntomas del sistema nervioso central. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la recuperación clínica y bioquímica se completa en 1 a 2 meses en todos los casos de hepatitis A, en la mayoría de los casos de hepatitis B, pero sólo en una pequeña proporción de casos de hepatitis C.

Cuando las pacientes son hospitalizadas, sus heces, secreciones, cuñas y otros artículos en contacto con el tracto intestinal deben manejarse con las manos protegidas con guantes. Se recomiendan precauciones adicionales, como doble guante durante el parto y procedimientos quirúrgicos. Debido a la exposición significativa del personal sanitario a la hepatitis B, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) (2016a) recomiendan la vacunación activa y pasiva, la cual se describe más adelante. No existe una vacuna para la hepatitis C, por lo que las recomendaciones son sólo para la vigilancia serológica posterior a la exposición.

La hepatitis aguda tiene una tasa de mortalidad de 0.1%. Para pacientes lo suficientemente enfermas como para ser hospitalizadas, puede alcanzar 1%. La mayoría de las muertes se deben a una *necrosis hepática fulminante*, que en un embarazo posterior puede parecerse al hígado graso agudo. En estos casos, la presentación habitual es la encefalopatía hepática, y la tasa de mortalidad es de 80%. Aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad fulminante tienen infección por hepatitis B, y la coinfección con el agente delta es común.

■ Hepatitis viral crónica

Los CDC (2016b) estimaron que más de 4 millones de estadounidenses vivían con hepatitis viral crónica. Aunque la mayoría de las personas con infección crónica son asintomáticas, aproximadamente 20% desarrolla cirrosis dentro de los 10 a 20 años (Dienstag, 2015b). Los síntomas, si existen, son inespecíficos y generalmente incluyen fatiga. En algunos pacientes, la cirrosis con insuficiencia hepática o várices sangrantes puede ser el hallazgo presente. De hecho, la hepatitis viral crónica asintomática como grupo sigue siendo la causa principal de cáncer de hígado y la razón más frecuente para el trasplante de este órgano.

Por lo general, la hepatitis viral crónica se diagnostica serológicamente (**cuadro 55-3**). Con las pruebas bioquímicas persistentemente anormales, la biopsia de hígado generalmente revela una inflamación activa, necrosis continua y fibrosis lo que puede conducir a una cirrosis. La hepatitis crónica se clasifica por la causa; por el grado, definido por la actividad histológica; y por la etapa, que es el grado de progresión (Dienstag, 2015b).

La mayoría de las mujeres jóvenes con hepatitis viral crónica son asintomáticas o sólo tienen una enfermedad hepática leve. Por lo general, las mujeres asintomáticas seropositivas, no tienen problemas con el embarazo. Con la hepatitis activa crónica *sintomática*, el resultado del embarazo depende principalmente de la enfermedad y la gravedad de la fibrosis, y en especial de la presencia de hipertensión portal. Las pocas mujeres que hemos tratado han tenido un buen desempeño, pero su pronóstico a largo plazo es malo. Por consiguiente, deben ser seleccionadas en relación con el posible trasplante de hígado, y con las opciones de aborto y esterilización.

■ Hepatitis A

La vacunación ha reducido la incidencia de hepatitis en 95% desde 1995. En 2014, la tasa fue de 0.4 por 100 000 individuos (Centers for Disease Control and Prevention, 2016b). Este picornavirus de ARN de 27 nm se transmite por la vía fecal-oral, generalmente por ingestión de alimentos o agua contaminados. El periodo de incubación es de aproximadamente 4 semanas. Los individuos eliminan el virus en sus heces y, durante el periodo relativamente breve de viremia, su sangre también es contagiosa. Los signos y síntomas son a menudo inespecíficos y generalmente leves, aunque la ictericia se desarrolla en la mayoría de los pacientes. Los síntomas duran por lo general menos de 2 meses, aunque entre 10 y 15% de los pacientes pueden permanecer sintomáticos o sufrir una recaída hasta de 6 meses (Dienstag, 2015a). Las primeras pruebas serológicas identifican el anticuerpo IgM anti-HAV, el

cual puede persistir durante varios meses. Durante la convalecencia, el anticuerpo IgG predomina, y persiste y proporciona inmunidad posterior. No hay etapa crónica de la hepatitis A.

El tratamiento de la hepatitis A en el embarazo incluye una dieta balanceada y una actividad física reducida. Las mujeres con enfermedades menos graves pueden ser tratadas como pacientes ambulatorios. En los países desarrollados, los efectos de la hepatitis A en los resultados del embarazo no son notables (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015, 2016). Sin embargo, las tasas de mortalidad tanto perinatal como materna se incrementan sustancialmente en los países de escasos recursos. El virus de la hepatitis A no es teratogénico, y la transmisión al feto es insignificante. Las tasas de nacimientos prematuros pueden aumentar y se ha informado colestasis neonatal (Urganci, 2003). Si bien el RNA de la hepatitis A se ha aislado en la leche de la madre, no se han notificado casos de hepatitis A neonatal como consecuencia de la lactancia materna (Daudi, 2012).

La vacuna preventiva de la hepatitis viral inactivada con formalina durante la niñez es más del 90% efectiva. La vacunación contra el HAV se recomienda por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016) y el Comité Asesor sobre Inmunización (Kim, 2015a) para adultos de alto riesgo. Esta categoría incluye conductas de riesgo y ocupacionales y viajeros a países de alto riesgo. Estos países se enumeran en el “libro amarillo” Información de Salud para Viajes Internacionales de los CDC (2016c), que está disponible en el sitio web de estos centros. La inmunización pasiva para mujeres embarazadas recientemente que han entrado en contacto personal o sexual cercano con una persona con hepatitis A se obtiene mediante una dosis de 0.02 mL/kg de inmunoglobulina (Kim, 2015a). Victor y colegas (2007) informaron que una dosis única de la vacuna contra el HAV administrada en la dosis habitual dentro de las 2 semanas posteriores al contacto con una persona afectada fue tan efectiva como la globulina sérica inmune para prevenir la hepatitis A. En ambos grupos, el HAV se desarrolló en 3 a 4%.

■ Hepatitis B

Este virus de DNA de doble cadena se encuentra en todo el mundo. Es endémico en África, Asia central y sudoriental, China, Europa oriental, Oriente Medio y ciertas zonas de América del Sur, donde las tasas de prevalencia alcanzan de 5 a 20%. La Organización Mundial de la Salud (WHO, *World Health Organization*) (2009) estima que más de 2 mil millones de personas en todo el mundo están infectadas con el HBV, y de estas, 370 millones tienen una infección crónica. Los CDC (2016b) estimaron casi 18 100 casos de hepatitis B aguda en Estados Unidos en 2014. Esto constituye

CUADRO 55-3 Enfoque diagnóstico simplificado en pacientes con hepatitis

Diagnóstico	Prueba serológica			
	HBsAg	IgM Anti-HAV	IgM Anti-HBc	Anti-HCV
Hepatitis A aguda	–	+	–	–
Hepatitis B aguda	+	–	+	–
Hepatitis B crónica	+	–	–	–
Hepatitis A aguda con B crónica	+	+	+	–
Hepatitis A y B agudas	+	+	+	–
Hepatitis C aguda	–	–	–	+

HAV (*hepatitis A virus*) = virus de la hepatitis A; HBc (*hepatitis B core*) = núcleo de hepatitis B; HBsAg (*hepatitis B surface antigen*) = antígeno de superficie de la hepatitis B; HCV (*hepatitis C virus*) = virus de la hepatitis C. Recopilado de los Centers for Disease Control and Prevention, 2016b; Dienstag, 2015a.

una reducción sustancial desde la introducción de la vacuna contra el virus en los años de 1980.

El virus de la hepatitis B se transmite por la exposición a sangre o fluidos corporales de personas infectadas. En los países endémicos, la transmisión vertical, es decir, de madre a feto o recién nacido, representa al menos de 35 a 50% de las infecciones crónicas por HBV. En países de baja prevalencia, como Estados Unidos, que tienen un predominio <2%, el modo más frecuente de contagio del HBV es la transmisión sexual o el intercambio de agujas contaminadas. El HBV puede transmitirse en cualquier fluido corporal, pero la exposición a un suero cargado de virus es la más eficaz.

La hepatitis B aguda se desarrolla después de un periodo de incubación de 30 a 180 días con una media de 8 a 12 semanas. Al menos la mitad de las infecciones agudas son asintomáticas. Si se presentan los síntomas, generalmente son leves e incluyen anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal e ictericia. La enfermedad aguda por HBV representa la mitad de los casos de hepatitis fulminante. Los síntomas se resuelven por completo de 3 a 4 meses en más de 90% de los pacientes.

La **figura 55-2** detalla la secuencia de los diversos antígenos y anticuerpos del HBV en la infección aguda. El primer marcador serológico que se detecta es el antígeno superficial de la hepatitis B (HBsAg), que suele preceder al aumento de los niveles de transaminasas. A medida que el HBsAg desaparece, se desarrollan anticuerpos contra el antígeno de superficie (anti-HBs), lo que marca la resolución completa de la enfermedad. El antígeno central de la hepatitis B es un antígeno intracelular y no se detecta en el suero. Sin embargo, el anti-HBc se detecta a las pocas semanas de la aparición de HBsAg. El antígeno de la hepatitis Be (HBeAg) está presente en los momentos de alta replicación viral y, a menudo, se correlaciona con el DNA del HBV detectable. Después de la hepatitis aguda, aproximadamente 90% de los adultos se recupe-

ran por completo. Se considera que el 10% que permanece infectado crónicamente tiene hepatitis B crónica.

La infección crónica por HBV suele ser asintomática, pero puede detectarse clínicamente por una anorexia persistente, pérdida de peso, fatiga y hepatoesplenomegalia. Las manifestaciones extrahepáticas pueden incluir artritis, vasculitis generalizada, glomerulonefritis, pericarditis, miocarditis, mielitis transversa y neuropatía periférica. Un factor de riesgo para la enfermedad crónica es la edad de adquisición. Es menos de 90% en los recién nacidos, 50% en niños pequeños y menos de 10% en adultos inmunocompetentes. Otro factor de riesgo es un estado inmunocomprometido como el de las personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV, *human immunodeficiency virus*), las que reciben un trasplante o las que reciben quimioterapia. Las personas con infección crónica pueden ser portadores asintomáticos o tener una enfermedad crónica con o sin cirrosis. Los pacientes con enfermedad crónica tienen una persistencia positiva de HBsAg en suero. Los pacientes con evidencia de alta replicación viral —DNA del HBV con o sin HBeAg— tienen una mayor probabilidad de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular. La OMS considera que la hepatitis B ocupa, después del tabaco, el segundo lugar entre los carcinógenos humanos. Se ha descubierto que el DNA del HBV es el que mejor correlación guarda con la lesión hepática y el riesgo de progresión de la enfermedad.

Embarazo y hepatitis B

La infección por hepatitis B no es una causa de morbilidad y mortalidad maternas excesivas. A menudo es asintomática y se encuentra sólo en la evaluación prenatal de rutina (Stewart, 2013). Una revisión de los datos de la Muestra Nacional de Pacientes Internos informó un aumento modesto en las tasas de nacimientos prematuros en madres HBV positivas, pero ningún efecto sobre la restricción del crecimiento fetal o las tasas de preeclampsia (Reddick, 2011). Otros han mostrado resultados similares (Chen, 2015). La infección viral transplacentaria no es frecuente, y Towers y colaboradores (2001) informaron que el DNA viral se encuentra pocas veces en el líquido amniótico o en la sangre del cordón umbilical. Curiosamente, el DNA del HBV se ha encontrado en los ovarios de mujeres embarazadas HBV positivas, aunque esto puede que no sea un factor significativo en la transmisión perinatal (Jin, 2016b). Los niveles más altos de DNA del HBV se encontraron en mujeres que transmitieron el virus a sus fetos (Dunkelberg, 2015; Society for Maternal-Fetal Medicine, 2016).

En ausencia de inmunoprofilaxis contra el HBV, entre el 10 y el 20% de las mujeres positivas para HBsAg transmiten una infección viral a su bebé. Esta tasa aumenta a casi el 90% si la madre es HBsAg y HBeAg positiva. La inmunoprofilaxis y la vacuna contra la hepatitis B administradas a los recién nacidos de madres infectadas por el HBV ha disminuido dramáticamente la transmisión y prevenido aproximadamente el 90% de las infecciones (Smith, 2012). Sin embargo, las mujeres con altas cargas virales de HBV (de 10^6 a 10^8 copias/mL) o aquellas que tienen HBeAg positivo todavía tienen una tasa de transmisión vertical de cerca del 10%, independientemente de la inmunoprofilaxis (Yi, 2016).

La Sociedad de Medicina Materno-Fetal (2016) recomienda la terapia antiviral para disminuir la transmisión vertical en mujeres con mayor riesgo debido a los altos niveles de DNA del HBV. Aunque la lamivudina, un análogo del nucleósido de la citidina, reduce significativamente el riesgo de infección fetal por HBV en mujeres con altas cargas virales de HBV, los datos recientes indican que la lamivudina puede ser menos efectiva en el tercer trimestre. Además, se asocia con el desarrollo de mutaciones resistentes y ya no se recomienda como agente de primera línea. Los medicamentos más nuevos incluyen el análogo de nucleósido de adenosina tenofovir y el análogo de timidina, la telbivudina. Ambos se asocian con

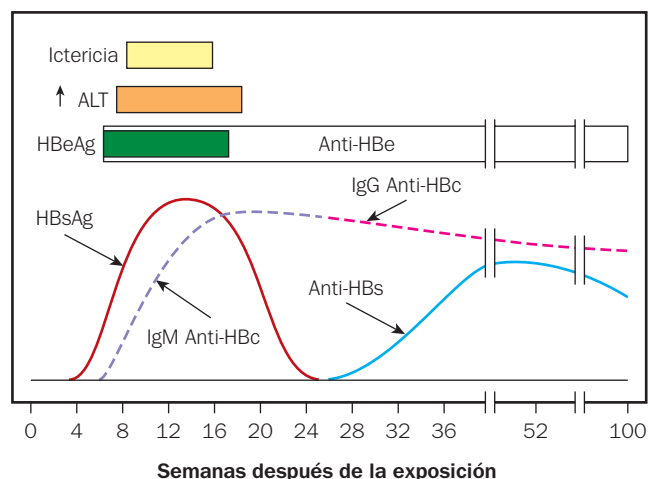


FIGURA 55-2 Secuencia de diversos antígenos y anticuerpos en la hepatitis B aguda. ALT (*alanine transaminase*) = alanina transaminasa; anti-HBc (*antibody to hepatitis B core antigen*) = anticuerpo contra el antígeno del núcleo de la hepatitis B; anti-HBe (*antibody to hepatitis B e antigen*) = anticuerpo contra el antígeno de la hepatitis Be; anti-HBs (*antibody to hepatitis B surface antigen*) = anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B; HBeAg (*hepatitis B e antigen*) = antígeno de la hepatitis Be; HBsAg (*hepatitis B surface antigen*) = antígeno de superficie de la hepatitis B. (Reproducida con permiso de Dienstag JL. *Acute viral hepatitis*. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al. (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.)

un menor riesgo de resistencia que la lamivudina (Ayres, 2014; Yi, 2016). El tenofovir ha sido recomendado como agente de primera línea durante el embarazo por la Sociedad de Medicina Materno-Fetal (2016). Estos medicamentos antivirales parecen seguros en el embarazo y no están asociados con tasas superiores de malformaciones congénitas o resultados obstétricos adversos (Brown, 2016). La inmunoglobulina contra la hepatitis B (HBIG, *Hepatitis B immunoglobulin*) administrada antes del parto a las mujeres con mayor riesgo de transmisión también es rentable (Fan, 2016).

Los recién nacidos de madres seropositivas reciben HBIG muy poco tiempo después del nacimiento. Esto se acompaña de la primera de tres dosis de una vacuna recombinante contra la hepatitis B. Hill y colegas (2002) aplicaron esta estrategia en 369 lactantes e informaron que la tasa de transmisión de 2.4% no aumentaba con la lactancia materna si la vacunación se completaba. Aunque el virus está presente en la leche materna, la incidencia de la transmisión no disminuye con la alimentación con fórmula (Shi, 2011). La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) no consideran que la infección materna por HBV sea una contraindicación para la lactancia materna.

Para las madres en alto riesgo que son seronegativas, la vacuna contra la hepatitis B se puede administrar durante el embarazo. La eficacia es similar a la de las adultas no embarazadas, y las tasas de seroconversión en general se acercan al 95% después de tres dosis (Stewart, 2013). El calendario de vacunación tradicional de 0, 1 y 6 meses puede ser difícil de completar durante el embarazo, y las tasas de cumplimiento disminuyen después del parto. Sheffield y colaboradores (2011) informaron que el régimen de tres dosis administrado antes del nacimiento —inicialmente y a los 1 y 4 meses— produjo tasas de seroconversión de 56, 77 y 90%, respectivamente. Este régimen se completó fácilmente durante la atención prenatal de rutina.

■ Hepatitis D

También llamada *hepatitis delta*, éste es un virus de RNA defectuoso que es una partícula híbrida con una capa de HBsAg y un núcleo delta. El virus debe coinfectarse con la hepatitis B de forma simultánea o secundaria. No puede persistir en el suero por más tiempo que el virus de la hepatitis B. La transmisión es similar a la hepatitis B. La coinfección crónica con hepatitis B y D es más grave y acelerada que con el HBV solo, y hasta 75% de los pacientes afectados desarrollan cirrosis. La infección por HDV se detecta por la presencia de DNA anti-HDV y HDV. La transmisión neonatal es inusual, ya que la vacunación neonatal contra el HBV previene generalmente la hepatitis delta.

■ Hepatitis C

Este es un virus de RNA de una sola hebra, y la transmisión se produce a través de la sangre y los fluidos corporales, aunque la transmisión sexual es ineficaz. Hasta un tercio de las personas positivas contra el HCV no tienen factores de riesgo identificables (Dienstag, 2015b). La detección del HCV se recomienda para personas infectadas por HIV, personas que se inyectaban drogas, pacientes con hemodiálisis, niños nacidos de madres con el HCV, personas que se expusieron a sangre o fluidos corporales positivos para el HCV, personas con elevaciones inexplicables en los valores de transaminasa, y receptores de sangre o trasplantes antes de julio de 1992. Se recomienda la evaluación prenatal para mujeres con alto riesgo, y en Estados Unidos, las tasas de seroprevalencia alcanzan de 1 a 2.4% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016; Arshad, 2011). Es mayor en las mujeres que están infectadas con el VIH. Santiago-Munoz y colaboradores (2005) descubrieron que el 6.3% de las embarazadas infectadas

con HIV en el Parkland Hospital estaban coinfectadas con hepatitis B o C.

La infección aguda por HCV suele ser asintomática o produce síntomas leves. Sólo 10 a 15% desarrolla ictericia. El periodo de incubación varía de 15 a 160 días con una media de 7 semanas. Los niveles de transaminasas se elevan de forma episódica durante la infección aguda. La prueba de RNA de la hepatitis C ahora se prefiere para el diagnóstico de HCV. Los niveles de ARN pueden encontrarse incluso antes de las elevaciones de los niveles de transaminasas y anti-HCV. Específicamente, el anticuerpo anti-HCV no se detecta durante un promedio de 15 semanas y, en algunos casos, hasta un año (Dienstag, 2015a).

Casi 80 a 90% de los pacientes con HCV agudo se infectarán de modo crónico. Aunque la mayoría permanece asintomática, aproximadamente de 20 a 30% progresa a cirrosis dentro de los 20 a 30 años. Los valores de la transaminasa fluctúan, y los niveles de RNA del HCV varían con el tiempo. La biopsia hepática revela enfermedad crónica y fibrosis en hasta un 50%, sin embargo, estos hallazgos suelen ser leves. En general, el pronóstico a largo plazo para la mayoría de los pacientes es excelente.

Embarazo y hepatitis C

Como se esperaba, la mayoría de las mujeres embarazadas diagnosticadas con HCV tienen una enfermedad crónica. Inicialmente se pensó que la infección por HCV tenía efectos limitados en el embarazo. Sin embargo, informes más recientes han documentado un incremento moderado de riesgos fetales que tienen que ver con el bajo peso al nacer, ingreso en la NICU, parto prematuro y ventilación mecánica (Berkley, 2008; Pergam, 2008; Reddick, 2011). En algunas mujeres, estos resultados adversos pueden haber sido influidos por comportamientos concurrentes de alto riesgo asociados con la infección por HCV.

El principal resultado perinatal adverso es la transmisión vertical de la infección por HCV al feto-bebé. Esto ocurre en mayor grado en las madres con viremia (Indolfi, 2014; Joshi, 2010). Airol-di y Berghella (2006) citaron una tasa de 1 a 3% en mujeres HCV positivas y RNA negativas, en comparación con 4 a 6% en aquellas que eran RNA positivas. En un informe de Dublín, la tasa de transmisión vertical en 545 mujeres infectadas por HCV fue de 7.1% en mujeres RNA positivas mientras que las RNA negativas no provocaron la transmisión (McMenamin, 2008). Algunos han encontrado un riesgo aún mayor cuando la madre está coinfectada con HIV (Snidjewind, 2015; Tovo, 2016). No se ha informado que los procedimientos de diagnóstico prenatal invasivos aumenten la transmisión al feto. Sin embargo, Rac y Sheffield (2014) señalan que pocos estudios han abordado esta posibilidad, y recomiendan que se evite atravesar la placenta durante la amniocentesis. Aproximadamente dos tercios de los casos de transmisión prenatal ocurren en el parto. El genotipo del HCV, los procedimientos invasivos prenatales, la lactancia materna y el modo de parto no están asociados con la transmisión de madre a hijo. Dicho esto, se evitan los procedimientos invasivos, como el control electrónico interno del ritmo cardíaco fetal. La infección por HCV no es una contraindicación para amamentar.

No se dispone de una vacuna con licencia para la prevención del HCV. El tratamiento de la infección crónica por HCV ha incluido tradicionalmente el interferón alfa (estándar y pegilado), solo o en combinación con ribavirina. Este régimen está contraindicado en el embarazo debido al potencial teratogénico de la ribavirina en animales (Joshi, 2010). La revisión inicial de 5 años del Registro de Embarazo de Ribavirin no encontró evidencia de teratogenicidad humana. Sin embargo, el registro ha reconocido menos de la mitad de los números necesarios para permitir que se realice una declaración concluyente (Roberts, 2010). El desarrollo

y estudio de los fármacos antivirales dirigidos al huésped y de acción directa en la última década resulta promisorio para el tratamiento de la hepatitis C crónica (Liang, 2013; Lok, 2012; Poordad, 2013). Se están evaluando los regímenes actuales libres de interferón y ribavirina, aunque no hay datos disponibles para mujeres embarazadas.

■ Hepatitis E

Este virus de RNA, presente en el agua se transmite generalmente de manera entérica a través de fuentes de agua contaminada. La hepatitis E es probablemente la causa más común de hepatitis aguda (Hoofnagle, 2012). Provoca brotes epidémicos en países del tercer mundo con tasas importantes de morbilidad y mortalidad. Las mujeres embarazadas tienen una tasa de letalidad más alta que las que no lo están. En un metaanálisis de casi 4 000 individuos de Asia y África, Jin y colaboradores (2016a) informaron tasas de letalidad fetal materna y fetales de 21 y 34%, respectivamente. La hepatitis fulminante, aunque en general poco común, es más frecuente en las embarazadas y contribuye al aumento de las tasas de mortalidad. Una respuesta inmune innata alterada a la infección incipiente por hepatitis E durante el embarazo, que afecta la función de los macrófagos y la señalización del receptor tipo toll, puede ser un factor en el desarrollo de hepatitis fulminante (Sehgal, 2015).

Una vacuna recombinante contra el HEV ha sido desarrollada y autorizada en China. Es >95% efectiva por 12 meses después de la vacunación. La eficacia a largo plazo es de 87%, y las concentraciones protectoras se mantienen hasta 4.5 años (Zhang, 2015). Los datos preliminares de mujeres embarazadas vacunadas de forma inadvertida no muestran eventos adversos maternos ni fetales (Wu, 2012). En este momento, no está claro si esta vacuna con licencia china es efectiva en otras áreas del mundo donde predominan otros genotipos. El genotipo 4 es más frecuente en China, y los tipos 2 y 3 son más comunes en las Américas. En este momento no se encuentra disponible una vacuna aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*).

La hepatitis E se encuentra en todo el mundo y, aunque la prevalencia más alta está en el este de Asia, los CDC (2015) incluyen a México como un país altamente endémico. Las tasas de seroprevalencia varían según la edad y la geografía, pero se han informado tasas generales de seroprevalencia de 10%. El estado de Durango tiene la tasa más alta (37%) (Fierro, 2016).

■ Hepatitis G

La hepatitis G es el nombre anterior de un flavivirus de ARN ahora conocido como HPvG o pegivirus humano. Esta infección sanguínea del hígado, el bazo, la médula ósea y las células mononucleares de la sangre periférica en realidad no causa hepatitis (Chivero, 2015). Se cree que infecta a 750 millones de personas en todo el mundo, y hasta dos veces a aquellos con evidencia de infección pasada. Puede modular la respuesta inmune, particularmente durante la coinfección con HIV. Hoy en día, no se recomienda ningún tratamiento aparte de las precauciones básicas de sangre y líquidos corporales. Se ha descrito la transmisión vertical (al feto/lactante) y la transmisión horizontal (a iguales) (Trinks, 2014).

■ Hepatitis autoinmune

Esta es una hepatitis crónica generalmente progresiva que es importante distinguir de otras formas. La hepatitis autoinmune es más común en las mujeres y frecuentemente coexiste con otros tipos de enfermedades autoinmunes, en particular la enfermedad

tiroidea autoinmune y el síndrome de Sjögren. Los síntomas son típicos de la hepatitis aguda y crónica, pero una cuarta parte puede ser asintomática. Las tasas de cirrosis varían en todo el mundo, pero en los países occidentales la hepatitis autoinmune es más común y se caracteriza por múltiples anticuerpos autoinmunes como los anticuerpos antinucleares (ANA, *antinuclear antibodies*) y el anticuerpo antimúsculo liso. La hepatitis autoinmune tipo 2 tiene un predominio aún mayor en las mujeres y, por lo general, una presentación más intensa. La incidencia alcanza su punto máximo en la infancia y la adolescencia, antes de los años reproductivos máximos. El tratamiento implica el uso de corticosteroides, solos o combinados con azatioprina. La falta de respuesta a estos dos agentes es más frecuente en aquellos con enfermedad tipo 2, y casi todas las mujeres con enfermedad tipo 2 requieren una terapia más intensiva que se mantenga a largo plazo (Vierling, 2015). En algunos pacientes con enfermedad progresiva y cirrosis, se desarrolla un carcinomahepatocelular. En general, la hepatitis autoinmune, especialmente cuando es grave, aumenta el riesgo de resultados adversos del embarazo.

Westbrook y colaboradores (2012) informaron los resultados de 81 embarazos en 53 mujeres. Una tercera parte tuvo un brote, y estos fueron más comunes en aquellas que no tomaron medicamentos y en aquellas con enfermedad activa en el año anterior a la concepción. Las complicaciones maternas y fetales fueron mayores entre las mujeres con cirrosis, en particular con respecto a los riesgos de muerte o necesidad de trasplante de hígado durante el embarazo o dentro de los 12 meses posteriores al parto. Mediante un análisis de la base de datos nacional sueca, se observó que las frecuencias de parto prematuro, bajo peso al nacer y diabetes fueron mayores, pero no las de la preeclampsia o el parto por cesárea (Stokkeland, 2016). Danielsson Borssén (2016) informó una enfermedad estable o leve en 84% de las 58 mujeres que dieron a luz a 100 recién nacidos. En una cuarta parte de los casos se produjo el parto antes de las 38 semanas, y se desarrolló un brote posparto en una tercera. La cirrosis estaba presente en 40%, y estas mujeres experimentaron más complicaciones durante el embarazo.

■ Sobrecarga de hierro y cobre

La hepatitis crónica y la cirrosis pueden ser consecuencia de una sobrecarga de hierro y cobre. La sobrecarga de hierro puede deberse a una causa primaria que generalmente se hereda, como la hemocromatosis hereditaria, o se origina como consecuencia de complicaciones de ciertas hemoglobinopatías. Muchas de las mutaciones genéticas que subyacen a la hemocromatosis hereditaria involucran a la hepcidina y dan como resultado un transporte desregulado de hierro (capítulo 4, p. 58). Algunas de estas mutaciones son más comunes en ciertas poblaciones originarias del norte de Europa (Pietrangelo, 2016; Salgia, 2015). La cardiomiopatía, la diabetes, la enfermedad articular y los cambios en la piel pueden coexistir con la enfermedad hepática. Los resultados del embarazo asociados con la sobrecarga de hierro en la hemocromatosis hereditaria se deben al grado de disfunción hepática, aunque los niveles más altos de hierro pueden afectar el peso al nacer (Dorak, 2009).

Se cree que una forma de hemocromatosis neonatal que no afecta a la madre es aloinmune y se denomina *enfermedad hepática aloinmune gestacional* (Anastasio, 2016). Con esto, los autoanticuerpos maternos se cruzan con el feto y median la disfunción de la homeostasis del hierro, aunque el objetivo antigénico de estos aloanticuerpos sigue sin estar claro. Se relaciona con una significativa morbilidad y mortalidad neonatal, y se repite con frecuencia en embarazos subsiguientes. En estos casos, el tratamiento anteparto con inmunoglobulina intravenosa (IGIV, *intravenous*

immunoglobulin) puede mejorar los resultados (Feldman, 2013; Roumiantsev, 2015).

La sobrecarga de cobre que conduce a la hepatitis crónica y la cirrosis es la enfermedad de Wilson. Esta afección sistémica también puede manifestarse con cardiomiopatía, enfermedad renal, síntomas neuropsiquiátricos y ciertas anomalías endocrinas. Un anillo de Kayser-Fleischer que rodea el iris es muy específico, pero un diagnóstico por sospecha generalmente requiere un análisis genético. Las mutaciones autosómicas recesivas del gen *ATP7B* subyacen a este trastorno. Este gen codifica para la ATPasa de tipo P involucrada en el transporte de cobre a la ceruloplasmina y la bilis (Bandman, 2015).

Con la enfermedad de Wilson puede haber infertilidad, pero la gravedad de la enfermedad influye en los resultados del embarazo entre las mujeres afectadas que sí conciben. Malik y colegas (2013) informaron cuatro casos en el embarazo y tres tenían hipertensión o preeclampsia asociada. Los resultados maternos y neonatales fueron buenos, y los autores revisan la terapia de quelación con penicilamina y sulfato de zinc en el embarazo. El Colegio Americano de Gastroenterología afirma que pocos datos determinan cuál de los diversos agentes quelantes es el mejor (Tran, 2016). Estos incluyen penicilamina, zinc y trientina, y cualquier riesgo hipotético se ve compensado por los riesgos de interrumpir la terapia. Estos últimos incluyen no sólo la descompensación hepática, sino también la lesión de la placenta y el hígado fetal. Por consiguiente, el Colegio Americano de Gastroenterología recomienda que las mujeres embarazadas continúen con su terapia de quelación, aunque se debe considerar una reducción de la dosis de 25 a 50% para estimular la curación de heridas en el caso de un parto quirúrgico. Como recordatorio, los iones de cobre regulan la actividad de las proteínas esenciales para la curación de heridas.

■ Enfermedad del hígado graso no alcohólico

Esta afección es frecuentemente comórbida con la obesidad y es la enfermedad hepática crónica más común en Estados Unidos (Diehl, 2017). Su forma más grave, la *esteatohepatitis no alcohólica* (NASH, *nonalcoholic steatohepatitis*), es una condición cada vez más reconocida que en ocasiones puede progresar a cirrosis hepática. La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*) es una afección macrovesicular del hígado graso que se asemeja al daño hepático provocado por el alcohol, pero se observa sin este abuso de sustancias. La obesidad, la diabetes tipo 2 y la hiperlipidemia —síndrome X— coexisten con frecuencia (capítulo 48, p. 938). La hipótesis actual sugiere que estas afecciones pueden interactuar con otros agentes etiológicos desconocidos para causar múltiples insultos o “golpes” que conducen a una lesión hepática. Por ejemplo, la mitad de las personas con diabetes tipo 2 tienen NAFLD, y se ha presupuesto que la resistencia a la insulina actúa como un posible “golpe” (Buzzetti, 2016). Browning y colegas (2004) utilizaron la espectroscopia MR para determinar la prevalencia de NAFLD en el condado de Dallas y encontraron que aproximadamente un tercio de los adultos estaban afectados. Esto varió según la etnia, con una afectación de 45% en hispanos, 33% en blancos y 24% en negros. La mayoría de las personas, 80%, con esteatosis tenían enzimas hepáticas normales. En un estudio de adolescentes obesos sometidos a cirugía bariátrica, más de un tercio tenía hígado graso sin hepatitis, mientras que un 20% adicional tenía NASH límite o definida (Xanthakos, 2015).

El daño hepático sigue un continuo progresivo de NAFLD a NASH y luego a fibrosis hepática que puede progresar a cirrosis (Goh, 2016). Aun así, en la mayoría de las personas, la enferme-

dad suele ser asintomática, y es una explicación frecuente de los niveles elevados de transaminasas séricas en donantes de sangre y durante otras pruebas de detección de rutina. De hecho, la NAFLD es la causa de niveles elevados de transaminasas asintomáticas en hasta 90% de los casos en los que finalmente se excluye otra enfermedad hepática. También es la causa más común de pruebas hepáticas anormales en adultos en este país. Actualmente, la pérdida de peso junto con el control de la diabetes y la dislipidemia es el único tratamiento recomendado.

La infiltración de hígado graso es probablemente mucho más común que la observada en embarazadas obesas y diabéticas. Durante la última década, nos encontramos con un número creciente de mujeres embarazadas con estos trastornos. Una vez que se excluye la lesión hepática grave, es decir, hígado graso agudo del embarazo, las embarazadas con infiltración de hígado graso no tienen mayores tasas de resultados adversos en relación con la afectación hepática en comparación con las mujeres embarazadas de peso similar. Dicho esto, algunos datos emergentes indican que esta condición puede pronosticar resultados adversos del embarazo. En 110 embarazos con NAFLD de los registros Nacimiento Médico Sueco y Nacional de Pacientes, los riesgos de diabetes gestacional, preeclampsia, parto prematuro y recién nacidos con bajo peso al nacer fueron dos a tres veces mayores que en mujeres no afectadas (Hagström, 2016). Yarrington y colaboradores (2016) informaron una alta tasa de diabetes gestacional entre las mujeres no obesas sin enfermedad hepática, consumo de alcohol o diabetes, y que tenían niveles elevados de transaminasas de alanina en el primer trimestre. A medida que la obesidad endémica empeora, se aclararán los efectos adversos de este trastorno hepático en el embarazo.

■ Cirrosis

La lesión hepática crónica irreversible con fibrosis extensa y nódulos regenerativos es la ruta final común para varios trastornos. La *cirrosis de Laënnec* por exposición crónica al alcohol es la causa más frecuente en la población general. Pero en mujeres jóvenes, incluso en mujeres embarazadas, la mayoría de los casos son causados por *cirrosis posnecrótica* a partir de las hepatitis B y C. Actualmente se sabe que muchos casos de *cirrosis criptogénica* son causados por NAFLD (Goh, 2016). Las manifestaciones clínicas de la cirrosis incluyen ictericia, edema, coagulopatía, anomalías metabólicas e hipertensión portal con várices gastroesofágicas y con esplenomegalia, lo que puede causar trombocitopenia. La incidencia de tromboembolismo venoso profundo aumenta (Søgaard, 2009). El pronóstico es malo y 75% tiene una enfermedad progresiva que conduce a la muerte en 1 a 5 años.

Las mujeres con cirrosis sintomática son frecuentemente infértiles. Las que quedan embarazadas tienen por lo general malos resultados. Las complicaciones comunes incluyen insuficiencia hepática transitoria, hemorragias varicosas, parto prematuro, restricción del crecimiento fetal y muerte materna (Tan, 2008). Los resultados generalmente son peores si coexisten várices esofágicas.

Otra complicación potencialmente mortal de la cirrosis surge de los aneurismas asociados de la arteria esplénica. Hasta 20% de las rupturas se producen durante el embarazo, y 70% de estas rupturas en el tercer trimestre (Palatnik, 2017; Tan, 2008). En una revisión de 32 embarazadas con ruptura de aneurisma, el diámetro medio del aneurisma fue de 2.25 cm, y en la mitad de los casos, el diámetro fue <2 cm (Ha, 2009). La tasa de mortalidad materna de 22% se relacionó probablemente con la presentación emergente de estos eventos. Parrish y colegas (2015) describieron la embolización de un aneurisma de 13 × 9 mm en el tercer trimestre que condujo a un absceso esplénico y sepsis 3 semanas después.

■ Hipertensión portal y várices esofágicas

En mujeres embarazadas, aproximadamente la mitad de los casos de varices esofágicas se originan por cirrosis u obstrucción extrahepática de la vena portal, lo que conduce a la hipertensión del sistema portal. Algunos casos de hipertensión extrahepática se desarrollan después de la trombosis de la vena portal en asociación con uno de los *síndromes de trombofilia* (capítulo 52, p. 1005). Otros siguen la trombosis a partir de la cateterización de la vena umbilical cuando la mujer era recién nacida, especialmente si nació prematura.

Con resistencia intrahepática o extrahepática al flujo, la presión de la vena portal aumenta desde su rango normal de 5 a 10 mmHg, y los valores pueden exceder los 30 mmHg. Se desarrolla una circulación colateral que transporta sangre portal a la circulación sistémica. La sangre drena en las venas gástricas, intercostales y otras al sistema esofágico, donde se desarrollan las várices. El sangrado suele ser de várices cercanas a la unión gastroesofágica, y la hemorragia puede ser torrencial. El sangrado por várices durante el embarazo ocurre en un tercio a la mitad de las mujeres afectadas y es la principal causa de mortalidad materna dentro de este grupo (Tan, 2008).

El pronóstico materno con várices esofágicas depende en gran medida de si estas se rompen. Las tasas de mortalidad son más altas si las várices se asocian con cirrosis en comparación con las tasas de várices sin cirrosis, 18 frente a 2%, respectivamente. Las tasas de mortalidad perinatal son altas en mujeres con várices y empeoran si estas fueron causadas por cirrosis. Se han informado mayores tasas de muerte neonatal, parto prematuro, bajo peso al nacer, preeclampsia y hemorragia posparto (Puljic, 2016).

El tratamiento es el mismo que para las pacientes no embarazadas. Antes de la cirugía, todas las pacientes con cirrosis, incluyendo las embarazadas, deben someterse a un examen endoscópico para identificar la dilatación de las várices (Bacon, 2015). Se administran medicamentos betabloqueadores, como el propranolol, para reducir la presión portal y, por tanto, el riesgo de sangrado (Bissonnette, 2015; Tran, 2016).

Para el sangrado agudo y para la profilaxis, se prefiere la ligadura con banda endoscópica a la escleroterapia, ya que evita cualquier riesgo potencial de inyectar químicos escleroterapéuticos (Bissonnette, 2015; Tan, 2008). El tratamiento médico de urgencia para las várices sangrantes verificadas endoscópicamente incluye los vasoconstrictores intravenosos (IV, *intravenous*) octreotida o somatostatina junto con la banda endoscópica. La vasopresina se usa con menos frecuencia (Bacon, 2015). El *taponamiento con globo* mediante un tubo de triple lumen colocado en el esófago y el estómago para comprimir las várices sangrantes puede salvar la vida si la endoscopia no está disponible. Un procedimiento de radiología de intervención, la *derivación de endoprótesis portosistémica intrahepática transyugular* (TIPSS, *transjugular intrahepatic portosystemic stent shunting*), también puede controlar el sangrado de las várices gástricas que no responde a otras medidas (Bissonnette, 2015; Tan, 2008). Este procedimiento puede realizarse de forma electiva en pacientes con hemorragia de várices previa.

■ Hepatotoxicidad por sobredosis de acetaminofén

Este medicamento es la causa más común de insuficiencia hepática aguda en Estados Unidos (Lee, 2013). El acetaminofén se usa a menudo durante el embarazo, y una sobredosis, ya sea accidental o por intento de suicidio, puede conducir a necrosis hepatocelular e insuficiencia hepática aguda (Bunchorntavakul, 2013). La necrosis masiva causa una tormenta de citocinas y una disfunción multiorgánica. Los síntomas tempranos de sobredosis son náuseas,

vómitos, diaforesis, malestar y palidez. Con una sobredosis aguda, después de un periodo de latencia de 24 a 48 horas, se produce insuficiencia hepática y por lo general comienza a resolverse en 5 días. En un estudio prospectivo en Dinamarca, sólo 35% de los pacientes que fueron tratados por insuficiencia hepática fulminante se recuperaron espontáneamente antes de ser incluidos en la lista para trasplante de hígado (Schmidt, 2007).

El antídoto es la *N-acetilcisteína*, que debe administrarse de inmediato. Se cree que el medicamento aumenta los niveles de glutatión, lo que ayuda al metabolismo del metabolito tóxico, la *N-acetil-p-benzoquinoneimina*. La necesidad de tratamiento se basa en las proyecciones de posibles niveles hepatotóxicos en plasma en función del tiempo desde la ingestión urgente. Para esto, muchos centros de control de envenenamientos usan el nomograma establecido por Rumack y Matthew (1975). Un nivel plasmático se mide 4 horas después de la ingestión y, si este es $>150 \mu\text{g/mL}$, se ofrece un tratamiento (Smilkstein, 1988). Si las determinaciones de plasma no están disponibles, se brinda un tratamiento empírico en caso de que la cantidad ingerida supere los 7.5 g. Una dosis de carga oral de 140 mg/kg de *N-acetilcisteína* es seguida por 17 dosis de mantenimiento de 70 mg/kg cada 4 horas durante 72 horas del tiempo total de tratamiento. Hodgman y Garrard (2012) han revisado el régimen de dosificación oral e IV igualmente eficaz. Se ha informado que el fármaco alcanza concentraciones terapéuticas en el feto (Wiest, 2014).

Después de 14 semanas de gestación, el feto tiene cierta actividad del citocromo P450 necesaria para el metabolismo del acetaminofén hacia el metabolito tóxico. Riggs y colegas (1989) informaron datos de seguimiento del Centro de Drogas y Venenos de las Montañas Rocosas (*Rocky Mountain Poison and Drug Center*) en 60 mujeres que sufrían sobredosis. La probabilidad de supervivencia materna y fetal fue mejor si el antídoto se había administrado poco después de una sobredosis. Al menos un feto de 33 semanas parece haber muerto como resultado directo de la hepatotoxicidad, 2 días después de la ingestión materna. En otro caso, Crowell y colaboradores (2008) informaron un caso de sobredosis de acetaminofén a las 32 semanas de gestación. La mujer había tomado 9.75 gramos de acetaminofén aproximadamente 1.5 horas antes de la llegada. Con tratamiento, la paciente sobrevivió y dio a luz a un recién nacido a término sano.

■ Hiperplasia nodular focal

Esta lesión benigna del hígado se caracteriza en la mayoría de los casos por una acumulación bien delimitada de hepatocitos normales pero desordenados que rodean una cicatriz estrellada central. Por lo general, estos se pueden diferenciar de los adenomas hepáticos por medio de un diagnóstico por imagen de resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*) o tomografía computarizada (CT, *computed tomographic*). Excepto en una situación singular de dolor constante, casi nunca se indica una cirugía y la mayoría de las mujeres permanecen asintomáticas durante el embarazo. En una revisión de 20 casos en Alemania, ninguna mujer tuvo complicaciones relacionadas durante el embarazo (Rifai, 2013). Tres mujeres mostraron un 20% de crecimiento tumoral; en 10 pacientes, el tumor disminuyó de tamaño; y las siete restantes se mantuvieron sin cambios durante el embarazo. Ramírez-Fuentes y colaboradores (2013) estudiaron 44 lesiones con MR en 30 mujeres. De las lesiones, 80% no se modificó en tamaño, y la mayor parte del resto disminuyó en tamaño. Llegaron a la conclusión de que los cambios de tamaño no estaban relacionados con el embarazo, el uso de anticonceptivos orales combinados (COC, *combination oral contraceptive*) o la menopausia. En particular, esta lesión no es una contraindicación para los anticonceptivos que contienen estrógeno (capítulo 38, p. 692).

CUADRO 55-4 Complicaciones del embarazo (%) en 558 embarazos después de un trasplante de hígado

Series	Núm.	Preeclampsia/ hipertensión	Parto por cesárea	Rechazo	Nacidos vivos
Jain (2003)	49	2-8	45	24	100
Nagy (2003)	38	21	46	17	63
Christopher (2006)	71	13-28	28	17	70
Coscia (2010)	281	22-33	32	6	75
Jabiry-Zieniewicz (2011)	39	8-26	79	8	100
Blume (2013)	62	6	30	13	77
Promedio ponderado:	540	16-28	38	10	78

■ Adenoma hepático

Esta es una neoplasia benigna poco frecuente, pero tiene un riesgo de 5% de transformación maligna y un riesgo significativo de hemorragia asociada a la ruptura, especialmente en el embarazo. Como se acaba de explicar, los adenomas pueden diferenciarse generalmente de la hiperplasia nodular focal mediante MR o CT. Los adenomas tienen un predominio de 9:1 entre las mujeres y están fuertemente vinculados con el uso de COC. El riesgo de ruptura progresa con el tamaño de la lesión, y la cirugía se recomienda generalmente para tumores de más de 5 cm (Agrawal, 2015). Tran y colegas (2016) recomiendan la vigilancia ecográfica de los adenomas hepáticos durante el embarazo. En una revisión de 27 casos en el embarazo, 23 aparecieron en el tercer trimestre y en el puerperio (Cobey, 2004). La hemorragia no complicó los tumores que medían <6.5 cm. Sin embargo, 16 de 27 mujeres (60%) con un adenoma presentaron una rotura tumoral que provocó siete muertes maternas y seis muertes fetales. Cabe destacar que 13 de las 27 mujeres presentaron un posparto en el intervalo de 2 meses, y en la mitad, la hemorragia constituyó un aviso de ruptura. Wilson y colaboradores (2011) describieron dos casos de adenoma hepático hemorrágico durante el embarazo. Uno fue tratado mediante resección segmentaria laparoscópica, y otro, que se realizó después de una biopsia de hígado, requirió cirugía abierta. Los autores no estimulan la biopsia durante el embarazo por sospecha de adenomas hepáticos y enfatizan la posibilidad de resección para lesiones problemáticas.

■ Trasplante de hígado

En 2013, en Estados Unidos, se realizaron 5 921 trasplantes de hígado en adultos, y 34% de los pacientes eran mujeres (Kim, 2015b). Actualmente, más de 65 000 receptores de trasplante de hígado viven, y en una revisión de la literatura se mencionaron 450 embarazos en 3 026 mujeres que habían sido sometidas a trasplante (Deshpande, 2012). Aunque la tasa de nacidos vivos de 80% y la tasa de aborto espontáneo se comparan favorablemente con las de la población general, los riesgos de preeclampsia, parto por cesárea y parto prematuro son significativamente elevados. Una cuarta parte de los embarazos se complicó con la hipertensión, aproximadamente un tercio dio lugar a un parto prematuro, y en 10%, hubo uno o más episodios de rechazo (cuadro 55-4). Es importante destacar que 4% de las madres habían muerto en el intervalo de un año después del parto, pero esta tasa es comparable a la de las pacientes con trasplante hepático no embarazadas. Ghazali y colegas (2016) analizaron la base de datos de muestras nacionales de pacientes hospitalizados y encontraron 2.1 trasplantes de hígado por cada 100 000 partos. Los embarazos después del trasplante de hígado tenían riesgos significativamente mayores de complicaciones maternas y fetales, incluidos trastornos hiperten-

sivos, diabetes gestacional y hemorragia posparto. Las tasas de parto prematuro, la restricción del crecimiento fetal y las anomalías congénitas también aumentaron. Mattila y colegas (2017) encontraron que la mitad de las mujeres que atendían tenían complicaciones maternas.

TRASTORNOS DE LA VESÍCULA BILIAR

■ Colelitiasis y colecistitis

En Estados Unidos, 20% de las mujeres mayores de 40 años tienen cálculos biliares. La mayoría de las piedras contienen colesterol, y se cree que su excreción en la bilis es un factor importante en la formación de estas piedras. El riesgo acumulativo de que todas las pacientes con cálculos biliares silenciosos requieran cirugía por síntomas o complicaciones es de 10% a los 5 años, de 15% a los 10 años y de 18% a los 15 años (Greenberger, 2015). Por estas razones, la colecistectomía profiláctica no está justificada para cálculos *asintomáticos*. Para la enfermedad de cálculos biliares *sintomática*, se han utilizado métodos no quirúrgicos como la terapia oral de ácidos biliares con ácido ursodesoxicólico y la litotricia extracorpórea por ondas de choque. Falta experiencia con estos métodos durante el embarazo.

La colecistitis aguda se desarrolla generalmente cuando se obstruye el conducto cístico. La infección bacteriana juega un papel en 50 a 85% de los casos. En más de la mitad de los pacientes con colecistitis aguda, se obtiene un antecedente de dolor previo de colelitiasis en el cuadrante superior derecho. Con la enfermedad aguda, el dolor se acompaña de anorexia, náuseas y vómitos, fiebre baja y leucocitosis leve. Como se muestra en la [figura 55-3](#), la ecografía puede ayudar a visualizar cálculos, y las tasas de falso positivo y falso negativo varían de 2 a 4% (Greenberger, 2015). En los casos agudos, la terapia médica consiste en la administración de líquidos por vía intravenosa, antimicrobianos, analgésicos y, en algunos casos, succión nasogástrica, antes del tratamiento quirúrgico. La colecistectomía laparoscópica es el tratamiento preferido para la mayoría de los pacientes.

■ Enfermedad de la vesícula biliar durante el embarazo

Después del primer trimestre, el volumen en ayuno de la vesícula biliar y el volumen residual después del vaciado posprandial se duplican. El vaciado incompleto puede provocar la retención de cristales de colesterol, un prerrequisito para los cálculos biliares de colesterol. Maringhini y colegas (1993) demostraron que la incidencia de sedimento biliar, que puede ser un precursor de los cálculos biliares, y los cálculos en el embarazo son 31 y 2%, respectivamente. Sin embargo, Ko y colegas (2014), citaron una inci-

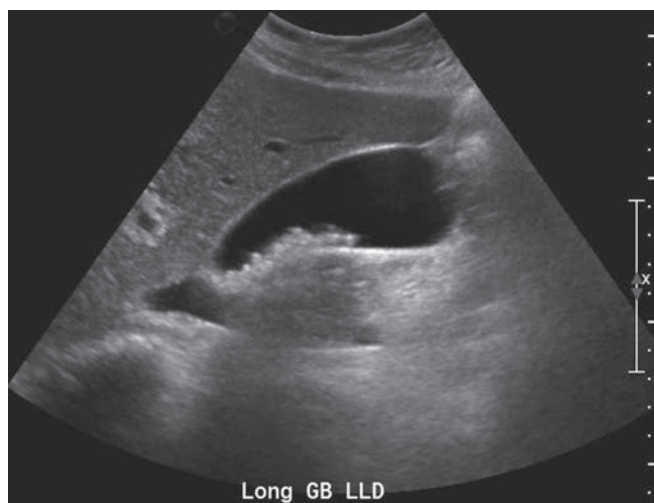


FIGURA 55-3 Esta ecografía muestra múltiples cálculos biliares hiperecoicos que llenan una vesícula biliar anecoica.

dencia combinada de <5%. Otros han identificado cálculos biliares asintomáticos en 2.5 a 10% de más de 1 500 mujeres embarazadas o en periodo posparto (Maringhini, 1993; Valdivieso, 1993).

Después del parto, el sedimento regresa con frecuencia y, en ocasiones, los cálculos biliares se reabsorben. Aun así, dentro de un año después del parto, la hospitalización por enfermedad de la vesícula biliar sigue siendo relativamente común, en particular para las mujeres que tienen un tratamiento conservador durante el embarazo. Jorge y colaboradores (2015) informaron que la mitad de las 53 mujeres con cálculos biliares sintomáticos en el embarazo se sometieron a una colecistectomía posparto. En 80% de estas mujeres, los síntomas recurrentes se desarrollaron antes de la cirugía, lo que requirió el reingreso de la mitad.

■ Tratamiento médico frente a quirúrgico

La colecistitis aguda durante el embarazo o el puerperio es frecuente y generalmente se asocia con cálculos biliares o sedimento biliar. La colecistitis sintomática se trata inicialmente de manera similar a la de las mujeres no embarazadas. En el pasado, fue la terapia médica más favorecida. Sin embargo, la tasa de recurrencia durante el mismo embarazo es alta, y entre 25 y 50% de las mujeres finalmente requirieron colecistectomía para los síntomas persistentes. Además, si la colecistitis se repite más tarde en la gestación, el parto prematuro es más probable y la colecistectomía es técnicamente más difícil.

Por estas razones, las intervenciones quirúrgicas y endoscópicas se favorecen cada vez más sobre las medidas conservadoras. Othman y colaboradores (2012) mostraron que las mujeres tratadas de manera conservadora tenían más dolor, más visitas recurrentes al departamento de emergencias, más hospitalizaciones y una tasa más alta de parto por cesárea. Dhupar y colaboradores (2010) informaron más complicaciones con el tratamiento conservador de la enfermedad de la vesícula biliar en comparación con la colecistectomía laparoscópica en el embarazo. Estas incluyeron admisiones múltiples, nutrición parenteral total prolongada e inducción no planificada del trabajo de parto, las cuales empeoraron los síntomas de la vesícula biliar. La colecistectomía se realizó de forma segura en todos los trimestres. Sólo uno de los 19 pacientes que se sometieron a una colecistectomía laparoscópica tuvo una complicación que no requirió cirugía adicional. Un metaanálisis encontró que la colecistectomía no aumenta el riesgo de parto prematuro o de mortalidad materna o fetal (Athwal, 2016). El tratamiento en el Parkland Hospital ha evolucionado hacia un aborda-

je quirúrgico más intenso, especialmente si hay pancreatitis biliar concomitante, como se explica más adelante. Durante las últimas dos décadas, la colecistectomía laparoscópica se ha convertido en el enfoque quirúrgico preferido y se trata en el capítulo 46 (p. 901).

■ Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

El alivio de los cálculos biliares sintomáticos del conducto biliar durante el embarazo se ha producido en gran medida con la asistencia de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*) (Fogel, 2014; Menees, 2006). El procedimiento se realiza si se sospecha o se demuestra una obstrucción del conducto común. Aproximadamente 10% de los pacientes con enfermedad de cálculos sintomáticos tienen cálculos en los conductos comunes (Stinton, 2012). La ERCP se puede modificar en muchos casos para evitar la exposición a la radiación de la fluoroscopia (Sethi, 2015).

Tang y colegas (2009) informaron los resultados de 68 procedimientos de ERCP realizados en 65 mujeres embarazadas en el Parkland Hospital. Todas menos dos mujeres tenían cálculos biliares, y se realizó una esfinterotomía en todas menos en una mujer. Las piedras del conducto común se identificaron en la mitad de estas 65 mujeres, y en todas menos una, las piedras se eliminaron con éxito. Se colocó un estent biliar en 22% de los casos y se retiró después del parto. Las complicaciones fueron mínimas y la pancreatitis post-ERCP se desarrolló en 16%. Los resultados del embarazo no fueron diferentes a los de la población obstétrica general. Como enfoque menos invasivo, se ha informado que la colangiopancreatografía con MR (MRCP, *MR cholangiopancreatography*) es útil en el embarazo en series de casos pequeños y retrospectivos. Wu y colegas (2014) advierten sobre su uso en el embarazo, en especial para mujeres enfermas de gravedad. Además, la MRCP no está fácilmente disponible, y esto puede llevar a un tratamiento definitivo retrasado.

La *colangitis ascendente* puede complicar la obstrucción biliar aguda. Casi 70% de los pacientes afectados desarrollan la *triada de Charcot*: ictericia, dolor abdominal y fiebre. El diagnóstico es asistido por ecografía y como tratamiento se recomiendan antibióticos de amplio espectro y drenaje biliar por ERCP (Greenberger, 2015).

TRASTORNOS PANCREÁTICOS

■ Pancreatitis

La inflamación pancreática aguda se desencadena por factores que causan la activación del tripsinógeno pancreático seguida de autodigestión. Se caracteriza por la rotura de la membrana celular y proteólisis, edema, hemorragia y necrosis (Conwell, 2015; Fogel, 2014). Hasta 10% de las mujeres desarrollan pancreatitis necrotizante, lo que conduce a un riesgo de mortalidad de 15%. Esta tasa aumenta si se desarrolla una infección (Cain, 2015).

En pacientes no embarazadas, la pancreatitis aguda se asocia casi por igual con cálculos biliares y abuso de alcohol. Durante el embarazo, sin embargo, la colelitiasis es casi siempre la condición predisponente. Otras causas son las hiperlipidemias, generalmente hipertrigliceridemia; hiperparatiroidismo; anomalías ductales congénitas; ERCP; algunos fármacos y en raras ocasiones pancreatitis autoinmune (Cain, 2015; Ducarme, 2014). La pancreatitis no biliar se desarrolla ocasionalmente después de la operación, o se asocia con traumatismos, medicamentos o algunas infecciones virales. Ciertas condiciones metabólicas, como el hígado graso agudo del embarazo y la hipertrigliceridemia familiar, también pre-

disponen a la pancreatitis (Nelson, 2013). Los casos de pancreatitis aguda y crónica se han relacionado con numerosas mutaciones del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (Chang, 2015).

La incidencia de pancreatitis varía según la población estudiada. En el Parkland Hospital, donde predomina la población mexicanoamericana, la pancreatitis aguda complicó aproximadamente 1 de cada 3 300 embarazos (Ramin, 1995). En el Brigham and Women's Hospital, con una población étnica más diversa, Hernández y colegas (2007) informaron una incidencia de 1 en 4 450. En una revisión en múltiples instituciones de tres estados en el Medio Oeste, la incidencia de pancreatitis aguda fue de 1 en 3 450 (Eddy, 2008). En contraste, según los datos de los certificados de nacimiento de California, la incidencia se aproximó a sólo un caso en 6 000 embarazos (Hacker, 2015).

Diagnóstico

La pancreatitis aguda se caracteriza por dolor epigástrico leve a incapacitante, náuseas y vómitos y distensión abdominal. Los pacientes suelen estar angustiados y tienen fiebre baja, taquicardia, hipotensión y sensibilidad abdominal. Hasta 10% tiene síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*), el cual causa activación endotelial y puede provocar síndrome de dificultad respiratoria aguda (capítulo 47, p. 921).

Según las pruebas de laboratorio, los niveles de amilasa sérica generalmente miden tres veces los valores de los que se consideran el límite superior de lo normal. En 173 mujeres embarazadas con pancreatitis, el valor medio de amilasa se aproximó a 2 000 UI/L, y el valor medio de lipasa se acercó a 3 000 UI/L (**cuadro 55-5**). Es importante destacar que el grado de elevación de la enzima y la gravedad de la enfermedad no se correlacionan de manera confiable. De hecho, de 48 a 72 horas, los niveles de amilasa pueden volver a la normalidad a pesar de otras pruebas de pancreatitis continua. La actividad de la lipasa sérica también aumenta y generalmente permanece elevada con la inflamación continua. Por lo general, se encuentra leucocitosis y 25% de los pacientes tiene hipocalcemia. Los niveles elevados de bilirrubina sérica y de aspartato transaminasa pueden significar enfermedad de cálculos biliares.

Se han utilizado varios sistemas de puntuación para el pronóstico con el objetivo de clasificar la gravedad de la pancreatitis, pero no todos estos son útiles en el embarazo. Por ejemplo, dos de los cinco criterios de Ranson determinados al momento del ingreso incluyen variables específicas para pacientes no embarazadas. De manera similar, ciertos criterios para el sistema de puntuación de Apache II no tienen en cuenta los cambios en la fisiología del embarazo. En contraste, la *Atlanta Classification* incorpora el grado de

insuficiencia orgánica como medida de gravedad y puede ser más aplicable en el embarazo (Banks, 2013; Cain, 2015).

Tratamiento

El tratamiento médico refleja medidas para pacientes no embarazadas. Esto incluye analgésicos, hidratación IV y medidas para disminuir la secreción pancreática mediante la prohibición de la ingesta oral. Aparte de la terapia de apoyo, los antibióticos cuando sea apropiado y las intervenciones quirúrgicas dirigidas en el caso de la pancreatitis por cálculos biliares, ningún esquema de tratamiento particular ha mejorado los resultados. En una serie de Ramin y colegas (1995), las 43 mujeres embarazadas afectadas respondieron a un tratamiento conservador y fueron hospitalizadas durante una media de 8.5 días. La succión nasogástrica no mejora los resultados de la enfermedad leve a moderada, pero la alimentación enteral puede ser útil una vez que el dolor mejora y el íleo asociado se resuelve. Para las mujeres con pancreatitis más grave y un curso de enfermedad prolongado, la nutrición enteral total con alimentación nasoyeyunal es superior a la nutrición parenteral total (Cain, 2015; Conwell, 2015). Si hay una sobreinfección bacteriana de pancreatitis necrotizante, sepsis o colangitis, se administran antimicrobianos de amplio espectro. Si se encuentran cálculos en los conductos comunes, se indica ERCP (Fogel, 2014; Tang, 2010). La colecistectomía se considera después de que cede la inflamación porque las mujeres con pancreatitis biliar tienen un mayor riesgo de pancreatitis recurrente (Cain, 2015).

Los resultados del embarazo se ven afectados por la gravedad de la pancreatitis aguda. Eddy y colegas (2008) informaron una tasa de parto prematuro de 30%, y 11% se produjo antes de las 35 semanas de gestación. Hubo dos muertes maternas relacionadas con la pancreatitis. Es importante destacar que casi un tercio de las 73 mujeres tuvieron pancreatitis recurrente durante el embarazo. De los 342 embarazos complicados por pancreatitis en el estudio de California, el parto prematuro y las tasas de mortalidad fetal aumentaron (Hacker, 2015). Además, el riesgo de preeclampsia se multiplicó por cuatro.

Trasplante pancreático

Pocos informes describen el embarazo después del trasplante de páncreas. De los 44 embarazos en 73 mujeres después del trasplante de páncreas y riñón, los resultados son alentadores y se ha descrito el parto vaginal (Mastrobattista, 2008). Aunque la incidencia de hipertensión, preeclampsia, parto prematuro y restricción del crecimiento fetal son altas, sólo hubo una muerte perinatal. Cuatro episodios de rechazo se desarrollaron durante el embarazo y fueron tratados con éxito. Se puede realizar una autotrasplante de islotes pancreáticos para prevenir la diabetes después de una pancreatectomía, y se han informado al menos tres embarazos exitosos (Jung, 2007).

REFERENCIAS

- Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T, et al. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology* 2016;63:1287.
- Agrawal S, Agarwal S, Arnason T, et al. Management of hepatocellular adenoma: recent advances. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1221.
- Airolidi J, Berghella V. Hepatitis C and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(10):666.
- American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Perinatal Care*. 8ª ed. Elk Grove Village, AAP; 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Upper gastrointestinal tract, biliary, and pancreatic disorders. *Clinical Updates in Women's Health Care*. Vol. XI, Nro. 4, 2012, Reaffirmed 2015.

CUADRO 55-5 Valores de laboratorio en 173 embarazadas con pancreatitis aguda

Análito	Media	Rango	Normal
Amilasa sérica (IU/L)	1 980	111-8 917	28-100
Lipasa sérica (IU/L)	3 076	36-41 824	7-59
Bilirrubina total (mg/dL)	1.7	0.1-8.71	0.2-1.3
Aspartato transferasa (U/L)	115	11-113	10-35
Leucocitos (por μ L)	10 700	1 000-27 200	3 900-10 700

De Ramin, 1995; Tang, 2010; Turhan, 2010.

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Viral hepatitis in pregnancy. Practice Bulletin Nro. 86, October 2007, Reaffirmed 2016.
- Anastasio HB, Gruncy M, Birsner ML, *et al.* Gestational alloimmune liver disease. A devastating condition preventable with maternal intravenous immunoglobulin. *Obstet Gynecol* 2016;128:1092.
- Anzivino C, Odoardi MR, Meschiari E, *et al.* ABCB4 and ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy in an Italian population. *Dig Liver Dis* 2013;45(3):226.
- Arshad M, El-Kamary SS, Jhaveri R, *et al.* Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period—are they opportunities for treatment? *J Viral Hepat* 2011;18(4):229.
- Athwal R, Bhogal RH, Hodson J, *et al.* Surgery for gallstone disease during pregnancy does not increase fetal or maternal mortality: a metaanalysis. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016;5:53.
- Ayres A, Yuen L, Jackson KM, *et al.* Short duration of lamivudine for the prevention of hepatitis B virus transmission in pregnancy: lack of potency and selection of resistance mutations. *J Viral Hepat* 2014;21:809.
- Bacon BR. Cirrhosis and its complications. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19^a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, *et al.* Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a metaanalysis. *Gastroenterology* 2012;143(6):1492.
- Bandman O, Weiss KH, Kaler SG, *et al.* Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol* 2015;14:103.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, *et al.* Acute pancreatitis classification working group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102.
- Baskin B, Geraghty M, Ray PN. Paternal isodisomy of chromosome 2 as a cause of long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency. *Am J Med Genet A* 2010;152A(7):1808.
- Berkley EM, Leslie KK, Arora S, *et al.* Chronic hepatitis C in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;192(2 Pt 1):304.
- Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013;369(26):2525.
- Bissonnette J, Durand F, de Raucourt E, *et al.* Pregnancy and vascular liver disease. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5:41.
- Blume C, Sensoy A, Gross MM, *et al.* A comparison of the outcome of pregnancies after liver and kidney transplantation. *Transplantation* 2013;95(1):222.
- Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, *et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:100.
- Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, *et al.* Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and metaanalysis. *Hepatology* 2016;63(1):319.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, *et al.* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40(6):1387.
- Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, *et al.* Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:115.
- Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2013;17:587.
- Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA, *et al.* The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016;65(8):1038.
- Cain MA, Ellis J, Vengrove MA, *et al.* Gallstone and severe hypertriglyceride-induced pancreatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2015;70:577.
- Castro MA, Ouzounian JG, Colletti PM, *et al.* Radiologic studies in acute fatty liver of pregnancy. A review of the literature and 19 new cases. *J Reprod Med* 1996;41:839.
- Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis E FAQs for health professionals. 2015. Available at: <http://www.cdc.gov/hepatitis/hev/hevfaq.htm>. Accessed 2016 May 2.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommended vaccines for healthcare workers. 2016a. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/hcw.html>. Consultado en 2016 September 30.
- Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for Viral Hepatitis—United States, 2014. 2016b. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2014surveillance/index.htm>. Consultado en 2016 September 30.
- Centers for Disease Control and Prevention. Yellow book: table of contents. 2016c. Disponible en: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/table-of-contents>. Consultado en 2016 September 30.
- Chang MC, Jan IS, Liang PC, *et al.* Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene variants are associated with autoimmune pancreatitis and slow response to steroid treatment. *J Cyst Fibros* 2015;14:661.
- Chen HL, Lee CN, Chang CH, *et al.* Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 2015;62(2):375.
- Chivero ET, Stapleton JT. Tropism of human pegivirus (formerly known as GB virus C/hepatitis G virus) and host immunomodulation: insights into a highly successful viral infection. *J Gen Virol* 2015;96:1521.
- Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, *et al.* Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002;51(6):876.
- Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, *et al.* Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006;12:1037.
- Cobey FC, Salem RR. A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. *Am J Surg* 2004;187(2):181.
- Conwell DL, Banks P, Greenberger NJ. Acute and chronic pancreatitis. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19^a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, *et al.* Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2010;2010:65.
- Crowell C, Lye RV, Givens M, *et al.* Caring for the mother, concentrating on the fetus: intravenous N-acetylcysteine in pregnancy. *Am J Emerg Med* 2008;26:735.
- Cunningham FG, Lowe TW, Guss S, *et al.* Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:358.
- Daudi N, Shouval D, Stein-Zamir C, *et al.* Breastmilk hepatitis A virus DNA in nursing mothers with acute hepatitis A virus infection. *Breastfeed Med* 2012;7:313.
- Daniels D, Grytdal S, Wasley A, *et al.* Surveillance for acute viral hepatitis—United States, 2007. *MMWR* 2009;58(3):1.
- Danielsson Borssén Å, Wallerstedt S, Nyhlin N, *et al.* Pregnancy and childbirth in women with autoimmune hepatitis is safe, even in compensated cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:479.
- Davit-Spraul A, Gonzales E, Jacquemin E. NR1H4 analysis in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis, drug-induced cholestasis or intrahepatic cholestasis of pregnancy unrelated to ATP8B1, ABCB11 and ABCB4 mutations. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36(6):569.
- Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, *et al.* Pregnancy outcomes of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18(6):621.
- Dhupar R, Smaldone GM, Hamad GG. Is there a benefit to delaying cholecystectomy for symptomatic gallbladder disease during pregnancy? *Surg Endosc* 2010;24(1):108.
- Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2017;377:2063.
- Dienstag JL. Acute viral hepatitis. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19^a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015a.
- Dienstag JL. Chronic hepatitis. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19^a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015b.
- Dixon PH, Wadsworth CA, Chambers J, *et al.* A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2014;109:76.
- Dorak MT, Mackay RK, Relton CL, *et al.* Hereditary hemochromatosis gene (HFE) variants are associated with birth weight and childhood leukemia risk. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1242.
- Ducarme G, Maire F, Chatel P, *et al.* Acute pancreatitis during pregnancy: a review. *J Perinatol* 2014;34:87.
- Dunkelberg JC, Berkley EM, Thiel KW, *et al.* Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care. *J Perinatol* 2014;34:882.
- Eddy JJ, Gideonsen MD, Song JY, *et al.* Pancreatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;112:1075.
- Egan N, Bartels A, Khashan AS, *et al.* Reference standard for serum bile acids in pregnancy. *BJOG* 2012;119:493.
- Fan L, Owusu-Eusei K Jr, Schillie SF, *et al.* Cost-effectiveness of active-passive prophylaxis and antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent perinatal hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2016;63:1471.
- Feldman AG, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatology* 2013;3:313.
- Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, *et al.* Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1416.
- Fierro NA, Realpe M, Meraz-Medina T, *et al.* Hepatitis E virus: an ancient hidden enemy in Latin America. *World J Gastroenterol* 2016;22:2271.

- Fogel EL, Sherman S. ERCP for gallstone pancreatitis. *N Engl J Med* 2014; 370:150.
- Franco J, Newcomer J, Adams M, *et al.* Auxiliary liver transplant in acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;95:1042.
- Gao H, Chen LJ, Luo QQ, *et al.* Effect of cholic acid on fetal cardiac myocytes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2014;34:736.
- Ghazali S, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, *et al.* Pregnancy outcomes in liver transplant patients, a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;25:1.
- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, *et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42(6):1399.
- Glantz A, Marschall H, Mattsson L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467.
- Goh GB, McCullough AJ. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2016;61:1226.
- Greenberger NJ, Paumgartner G. Disease of the gallbladder and bile ducts. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a. ed. New York: McGraw-Hill Education.
- Ha JF, Phillips M, Faulkner K. Splenic artery aneurysm rupture in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146(2):133.
- Hacker FM, Whalen PS, Lee VR, *et al.* Maternal and fetal outcomes of pancreatitis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:568.
- Hagström H, Höijer J, Ludvigsson JF, *et al.* Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2016;36:268.
- Hernandez A, Petrov MS, Brooks DC, *et al.* Acute pancreatitis and pregnancy: a 10-year single center experience. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1623.
- Herrera CA, Manuck TA, Stoddard GJ, *et al.* Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017 June 5. [Epub ahead of print]
- Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, *et al.* Risk of hepatitis B transmission in breastfed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002;99(6):1049.
- Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin* 2012;28(4):499.
- Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012;367:13.
- Indolfi G, Azzari C, Resti M. Hepatitis: immunoregulation in pregnancy and perinatal transmission of HCV. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:6.
- Isoherranen N, Thummel KE. Drug metabolism and transport during pregnancy: how does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? *Drug Metab Dispos* 2013; 41(2):256.
- Jabiry-Zieniewicz Z, Szpotanska-Sikorska M, Pietrzak B, *et al.* Pregnancy outcomes among female recipients after liver transplantation: further experience. *Transplant Proc* 2011;43(8):3043.
- Jain AB, Reyes J, Marcos A, *et al.* Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus immunosuppression: a single center's experience update at 13 years. *Transplantation* 2003;76(5):827.
- Jin H, Zhao Y, Zhang X, *et al.* Case-fatality risk of pregnant women with acute viral hepatitis type E: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect* 2016a;144(10):2098.
- Jin L, Nie R, Li Y, *et al.* Hepatitis B surface antigen in oocytes and embryos may not result in vertical transmission to offspring of hepatitis B virus carriers. *Fertil Steril* 2016b;105:1010.
- Jorge AM, Keswani RN, Veerappan A, *et al.* Non-operative management of symptomatic cholelithiasis in pregnancy is associated with frequent hospitalizations. *J Gastrointest Surg* 2015;19:598.
- Joshi D, James A, Quaglia A, *et al.* Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375(9714):594.
- Jung HS, Choi SH, Noh JH, *et al.* Healthy twin birth after autologous islet transplantation in a pancreatctomized patient due to a benign tumor. *Transplant Proc* 2007;39(5):1723.
- Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, *et al.* Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:570.
- Kim DK, Bridges CB, Harriman HK, *et al.* Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2015. *Ann Intern Med* 2015a;162:214.
- Kim WR, Lake JR, Smith JM, *et al.* OPTN/SRTR 2013 annual data report: liver. *Am J Transplant* 2015b;15 Suppl 2:1.
- Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, *et al.* A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut* 2008;57(7):951.
- Ko CW, Napolitano PG, Lee SP, *et al.* Physical activity, maternal metabolic measures, and the incidence of gallbladder sludge or stones during pregnancy: a randomized trial. *Am J Perinatol* 2014;31:39.
- Kondrackiene JI, Beuers U, Kupcinskys L, *et al.* Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005;129:894.
- Lausman AY, Al-Yaseen E, Sam E, *et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy in women with a multiple pregnancy: an analysis of risks and pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(11):1008.
- Lee RH, Goodwin TM, Greenspoon J, *et al.* The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol* 2006;26(9):527.
- Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, *et al.* Sudden death in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113(2):528.
- Lee WM. Drug-induced acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2013;17:575.
- Liang CM, Hu TH, Lu SN, *et al.* Role of hepatitis C virus substitutions and interleukin-28B polymorphism on response to peginterferon plus ribavirin in a prospective study of response-guided therapy. *J Viral Hepat* 2013;20(11):761.
- Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, *et al.* Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012;366(3):216.
- Luo XL, Zhang WY. Obstetrical disease spectrum in China: an epidemiological study of 111,767 cases in 2011. *Chin Med J (Engl)* 2015;128:1137.
- Malik A, Khawaja A, Sheikh L, *et al.* Wilson's disease in pregnancy: case series and review of literature. *BMC Res Notes* 2013;6:421.
- Maringhini A, Ciambra M, Baccelliere P, *et al.* Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. *Ann Intern Med* 1993;119(2):116.
- Marschall HU, Shemer EW, Ludvigsson JF, *et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population based cohort study. *Hepatology* 2013;58(4):1385.
- Martin JN Jr, Briery CM, Rose CH, *et al.* Postpartum plasma exchange as adjunctive therapy for severe acute fatty liver of pregnancy. *J Clin Apher* 2008;23(4):138.
- Mastrobattista JM, Gomez-Lobo V. Pregnancy after solid organ transplantation. *Obstet Gynecol* 2008;112:919.
- Mattila, M, Kempainen H, Isoniemi H, *et al.* Pregnancy outcomes after liver transplantation in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:1106.
- Matos A, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, *et al.* Antepartum fetal cerebral hemorrhage not predicted by current surveillance methods in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;89:803.
- McMenamin MB, Jackson AD, Lambert J, *et al.* Obstetric management of hepatitis C-positive mothers: analysis of vertical transmission in 559 mother-infant pairs. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:315.e1.
- Menees S, Elta G. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography during pregnancy. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2006;16:41.
- Nagy S, Bush MC, Berkowitz R, *et al.* Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol* 2003;102(1):121.
- Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected durations of recovery. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(5):456.e1.
- Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Hemostatic dysfunction with acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;124:40.
- Othman MO, Stone E, Hashimi M, *et al.* Conservative management of cholelithiasis and its complications in pregnancy is associated with recurrent symptoms and more emergency department visits. *Gastrointest Endosc* 2012;76(3):564.
- Palatnik A, Rinella ME. Medical and obstetric complications among pregnant women with liver cirrhosis. *Obstet Gynecol* 2017;129:1118.
- Parrish J, Maxwell C, Beecroft JR, *et al.* Splenic artery aneurysm in pregnancy. *J Obstet Gynecol Can* 2015;37:816.
- Pereira SP, O'Donohue J, Wendon J, *et al.* Maternal and perinatal outcome in severe pregnancy-related liver disease. *Hepatology* 1997;26:1258.
- Pergam SA, Wang CC, Gardella CM, *et al.* Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003–2005 Washington state birth cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:38.e1.
- Pietrangelo A. Iron and the liver. *Liver Int* 2016;36:116.
- Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, *et al.* Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368(1):45.
- Puljic A, Salati J, Doss A, *et al.* Outcomes of pregnancies complicated by liver cirrhosis, portal hypertension, or esophageal varices. *J Matern Fetal Med* 2016;29:506.
- Rac MW, Sheffield JS. Prevention and management of viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;41:573.
- Ramin KD, Ramin SM, Richey SD, *et al.* Acute pancreatitis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:187.
- Ramírez-Fuentes C, Martí-Bonmati L, Torregrosa A, *et al.* Variations in the size of focal nodular hyperplasia on magnetic resonance imaging. *Radiologia* 2013;55(6):499.

- Reddick KLB, Jhaveri R, Gandhi M, *et al.* Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2011;18(7):e394.
- Reyes H. What have we learned about intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Hepatology* 2016;63:4.
- Rifai K, Mix H, Krusche S, *et al.* No evidence of substantial growth progression or complications of large focal nodular hyperplasia during pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 2013;48(1):88.
- Riggs BS, Bronstein AC, Kulig K, *et al.* Acute acetaminophen overdose during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;74:247.
- Roberts SS, Miller RK, Jones JK, *et al.* The Ribavirin Pregnancy Registry: findings after 5 years of enrollment, 2003–2009. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(7):551.
- Rodríguez M, Moreno J, Márquez R, *et al.* Increased PR interval in fetuses of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2016;40(4):298.
- Rook M, Vargas J, Caughey A, *et al.* Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. *PLoS One* 2012;7(3):e28343.
- Roumiantsev S, Shah U, Westra SJ, *et al.* Case records of the Massachusetts general hospital. Case 20–2015. A newborn girl with hypotension coagulopathy, anemia, and hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2015;372:2542.
- Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55:871.
- Sadler LC, Lane M, North R, *et al.* Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BJOG* 1995;102:169.
- Salgia RJ, Brown K. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis. *Clin Liver Dis* 2015;19:187.
- Santiago-Munoz P, Roberts S, Sheffield J, *et al.* Prevalence of hepatitis B and C in pregnant women who are infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1270.
- Santos L, Patterson A, Moreea SM, *et al.* Acute liver failure in pregnancy associated with maternal MCAD deficiency. *J Inher Metab Dis* 2007;30(1):103.
- Schmidt LE, Larsen FS. MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2007;45(3):789.
- Sehgal R, Patra S, David P, *et al.* Impaired monocyte-macrophage functions and defective Toll-like receptor signaling in hepatitis E virus-infected pregnant women with acute liver failure. *Hepatology* 2015;62:1683.
- Sethi S, Thosani N, Banerjee S, *et al.* Radiation-free ERCP in pregnancy: a “sound” approach to leaving no stone unturned. *Dig Dis Sci* 2015;60:2604.
- Sheffield JS, Hickman A, Tang J, *et al.* Efficacy of an accelerated hepatitis B vaccination program during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;117(5):1130.
- Sheiner E, Ohel I, Levy A, *et al.* Pregnancy outcome in women with pruritus gravidarum. *J Reprod Med* 2006;51:394.
- Shi Z, Tang Y, Wang H, *et al.* Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: a meta-analysis and systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165(9):837.
- Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007;109:956.
- Sims HF, Brackett JC, Powell CK, *et al.* The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:841.
- Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, *et al.* Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988;319:1557.
- Smith EA, Jacques-Carroll L, Walker TY, *et al.* The National Perinatal Hepatitis B Prevention Program, 1994–2008. *Pediatrics* 2012;129(4):609.
- Snidjwind IJ, Smit C, Schutten M, *et al.* Low mother-to-child-transmission rate of hepatitis C virus in cART treated HIV-1 infected mothers. *J Clin Virol* 2015;68:11.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dionne-Odom J, Tita AT, *et al.* #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:6.
- Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønback H, *et al.* Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104(1):96.
- Stewart RD, Sheffield JS. Hepatitis B vaccination in pregnancy in the United States. *Vaccines* 2013;1:167.
- Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver* 2012;6:172.
- Stokkeland K, Ludvigsson JF, Hultcrantz R, *et al.* Increased risk of preterm birth in women with autoimmune hepatitis—a nationwide cohort study. *Liver Int* 2016;36:76.
- Strehlow SL, Pathak B, Goodwin TM, *et al.* The mechanical PR interval in fetuses of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:455.e1.
- Tan J, Surti B, Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl* 2008;14(8):1081.
- Tang S, Mayo MJ, Rodriguez-Frias E, *et al.* Safety and utility of ERCP during pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2009;69:453.
- Tang SJ, Rodriguez-Frias E, Singh S, *et al.* Acute pancreatitis during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(1):85.
- Tovo PA, Calitri C, Scolfaro C, *et al.* Vertically acquired hepatitis C virus infection: correlates of transmission and disease progression. *World J Gastroenterol* 2016;22:1382.
- Towers CV, Asrat T, Rumney P, *et al.* The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1514.
- Tran TT, Ahn J, Reau NS, *et al.* ACG clinical guideline: Liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016;111:176.
- Trinks J, Maestri M, Oliveto F, *et al.* Human pegivirus molecular epidemiology in Argentina: potential contribution of Latin America migration to genotype 3 circulation. *J Med Virol* 2014;86:2076.
- Turhan AN, Gönenç M, Kapan S, *et al.* Acute biliary pancreatitis related with pregnancy: a 5-year single center experience. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010;16(2):160.
- Urganci N, Arapoglu M, Akyildiz B, *et al.* Neonatal cholestasis resulting from vertical transmission of hepatitis A infection. *Pediatr Infect Dis* 2003;22(4):381.
- Usta IM, Barton JR, Amon EA, *et al.* Acute fatty liver of pregnancy: an experience in the diagnosis and management of fourteen cases. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1342.
- Valdivieso V, Covarrubias C, Siegel F, *et al.* Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium. *Hepatology* 1993;17:1.
- Victor JC, Monto AS, Surdina TY, *et al.* Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med* 2007;357:1685.
- Vierling JM. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2088.
- Vigil-de Gracia P, Montufar-Rueda C. Acute fatty liver of pregnancy: diagnosis, treatment, and outcome based on 35 consecutive cases. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(9):1143.
- Wang PH, Yang MJ, Lee WL, *et al.* Acetaminophen poisoning in late pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 1997;42:367.
- Webb GJ, Elsharkawy AM, Hirschfield G, *et al.* Editorial: the etiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy: towards solving a monkey puzzle. *Am J Gastroenterol* 2014;109:85.
- Westbrook RH, Yeoman AD, Kriesse S, *et al.* Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012;38(2–3):J239.
- Wiest DB, Chang E, Fanning D, *et al.* Antenatal pharmacokinetics and placental transfer of N-acetylcysteine in chorioamnionitis for fetal neuroprotection. *J Pediatr* 2014;165:672.
- Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, *et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 2013;120(6):717.
- Wilson CH, Manas DM, French JJ, *et al.* Laparoscopic liver resection for hepatic adenoma in pregnancy. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:828.
- World Health Organization. Hepatitis B vaccines. *Weekly Epidemiological Record* 2009;84(40):405.
- Wu T, Zhu FC, Huang SJ, *et al.* Safety of the hepatitis E vaccine for pregnant women: a preliminary analysis. *Hepatology* 2012;55(6):2038.
- Wu W, Faigel DO, Sun G, *et al.* Non-radiation endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of choledocholithiasis during pregnancy. *Dis Endosc* 2014;26:691.
- Xanthakos SA, Jenkins TM, Kleiner DE, *et al.* Teen-LABS consortium. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in adolescents undergoing bariatric surgery. *Gastroenterology* 2015;149:623.
- Xiong HF, Liu JY, Guo LM, *et al.* Acute fatty liver of pregnancy: over six months follow-up study of twenty-five patients. *World J Gastroenterol* 2015;21(6):1927.
- Yarrington CD, Cantonwine DE, Seely EW, *et al.* The association of alanine aminotransferase in early pregnancy with gestational diabetes. *Metab Syndr Relat Disord* 2016;14(5):254.
- Yi P, Chen R, Huang Y, *et al.* Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: propositions and challenges. *J Clin Virol* 2016;77:32.
- Ylitalo K, Vanttinen T, Halmesmaki E, *et al.* Serious pregnancy complications in a patient with previously undiagnosed carnitine palmitoyltransferase 1 deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:2060.
- Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, *et al.* Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2015;372:914.
- Zhang YP, Kong WQ, Zhou SP, *et al.* Acute fatty liver of pregnancy: a retrospective analysis of 56 cases. *Chin Med J (Engl)* 2016;129(10):1208.

CAPÍTULO 56

Trastornos hematológicos

ANEMIAS	1075
POLICITEMIAS	1081
HEMOGLOBINOPATÍAS	1081
SÍNDROMES DE TALASEMIA	1084
TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS	1086
DEFECTOS DE LA COAGULACIÓN HEREDADOS	1089
TROMBOFILIAS	1091

En los últimos meses del embarazo hay un ligero aumento en la cantidad de hemoglobina y glóbulos rojos y un ligero incremento en la cantidad de glóbulos blancos, que se acentúan notablemente durante los primeros días del puerperio.

—J. Whitridge Williams (1903)

No hay prácticamente nada de la primera edición del libro de texto de Williams de 1903 que aborde las anemias comunes del embarazo. Sólo se dedican dos párrafos a la anemia perniciosa, para decir que aparece de forma ocasional en el embarazo. Hoy en día es bien sabido que las mujeres embarazadas son susceptibles a anomalías hematológicas que pueden afectar a cualquier mujer en edad fértil. Estas incluyen trastornos crónicos, entre ellos anemias hereditarias, trombocitopenia inmunológica y tumores malignos como leucemias y linfomas. Otros trastornos surgen durante el embarazo debido a las demandas inducidas en esta etapa. Dos ejemplos son la deficiencia de hierro y las anemias megaloblásticas. El embarazo también puede desenmascarar trastornos hematológicos subyacen-

tes. Por último, durante el embarazo, puede surgir, por primera vez, cualquier enfermedad hematológica. Es importante destacar que el embarazo induce cambios fisiológicos que, a menudo, confunden el diagnóstico de estos trastornos hematológicos y la evaluación de su tratamiento (capítulo 4, p. 57).

ANEMIAS

■ Definición e incidencia

Los valores normales para las concentraciones de muchos elementos celulares durante el embarazo se enumeran en el Apéndice (p. 1255). Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (1998) definieron la anemia en mujeres embarazadas que recibieron 11 g/dL, en el primer y tercer trimestres, y 10.5 g/dL, en el segundo trimestre, de suplementos de hierro utilizando un punto de corte del percentil 5 (figura 56-1). La caída moderada en los niveles de hemoglobina y los valores de hematócrito durante el embarazo es causada por una expansión relativamente mayor del volumen de plasma, en comparación con el aumento en el volumen de glóbulos rojos. La desproporción entre las tasas a las que el plasma y los eritrocitos se agregan a la circulación materna es mayor durante el segundo trimestre. Al final del embarazo, la expansión del plasma esencialmente cesa, mientras que la masa de hemoglobina continúa aumentando.

Las causas más comunes de las anemias encontradas en el embarazo se enumeran en el cuadro 56-1. Su frecuencia depende de múltiples factores, como la geografía, el origen étnico, el nivel socioeconómico, la nutrición, el estado de hierro preexistente y la suplementación prenatal de hierro (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a). En Estados Unidos, la prevalencia de anemia en el embarazo es de 3 a 38% (Centers for Disease Control and Prevention, 1989). En América Latina y el Caribe, la prevalencia de anemia varía de 5 a 45% entre las mujeres en edad fértil (Mujica-Coopman, 2015). Las tasas también son altas en Israel, China, India, el sur de Asia y África (Azulay, 2015; Kumar, 2013, Stevens, 2013). En la figura 56-2 se destacan las tendencias

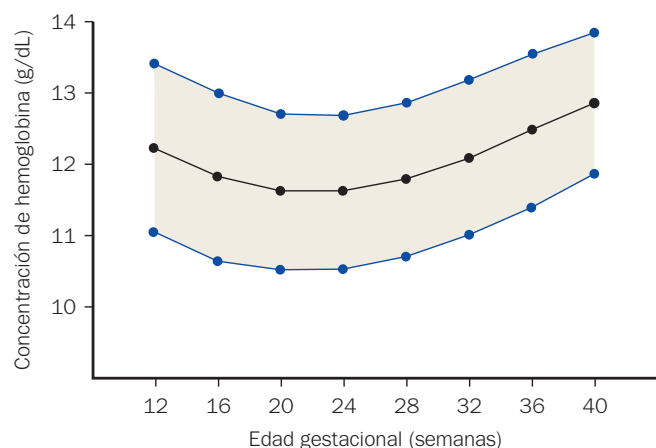


FIGURA 56-1 Concentraciones medias de hemoglobina (línea negra) y percentiles 5 y 95 (líneas azules) para mujeres embarazadas sanas que toman suplementos de hierro. (Datos tomados de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 1989.)

mundiales en las concentraciones de hemoglobina y umbrales de anemia en mujeres embarazadas y no embarazadas.

■ Efectos sobre los resultados del embarazo

La mayoría de los estudios de anemia durante el embarazo describen grandes poblaciones y tratan las anemias nutricionales. La anemia se asocia con varios resultados adversos del embarazo, incluido el parto prematuro (Kidanto, 2009; Kumar, 2013; Rukuni, 2016). Los niños nacidos de mujeres con deficiencia de hierro y sin suplementos de hierro tienen puntuaciones de desarrollo mental más bajas (Drassinower, 2016; Tran, 2014).

Un hallazgo, en apariencia paradójico, es que las mujeres embarazadas sanas, con una mayor concentración de hemoglobina, también tienen un mayor riesgo de resultados perinatales adversos (Murphy, 1986; von Tempelhoff, 2008). Esto puede deberse a una expansión de volumen de plasma inferior a la media del embarazo, concurrente con la acumulación normal de masa de glóbulos rojos. Scanlon y colaboradores (2000) estudiaron la relación entre los niveles de hemoglobina materna y las tasas de recién nacidos prematuros o con crecimiento intrauterino retardado en 173 031 embarazos. Las mujeres, cuya concentración de hemoglobina era tres desviaciones estándar por encima de la media a las 12 o 18 semanas de gestación, tuvieron una incidencia de creci-

CUADRO 56-1 Causas de la anemia durante el embarazo

Adquirida

- Anemia por deficiencia de hierro
- Anemia causada por la pérdida aguda de sangre
- Anemia de inflamación o malignidad
- Anemia megaloblástica
- Anemia hemolítica adquirida
- Anemia aplásica o hipoplásica

Hereditaria

- Talasemias
- Hemoglobinopatías falciformes
- Otras hemoglobinopatías
- Anemias hemolíticas hereditarias

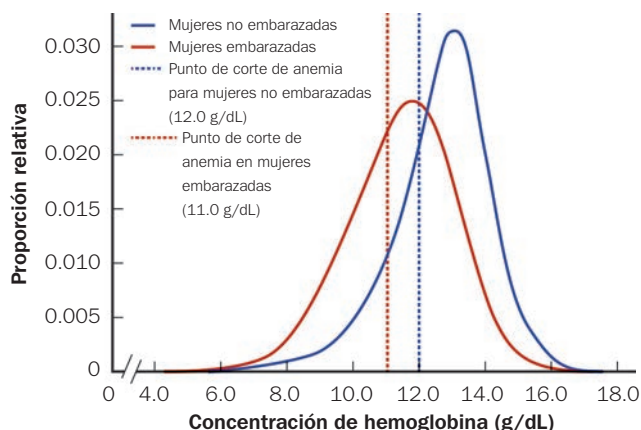


FIGURA 56-2 Tendencias globales en las concentraciones de hemoglobina en mujeres embarazadas y no embarazadas. (Reproducido con permiso de Stevens GA, Finucane MM, De-Régil LM, et al. Global, regional and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health* 2013 Jul;1(1):e16-25.)

miento intrauterino retardado de 1.3 a 1.8 veces mayor. El peso placentario se correlaciona de manera negativa con la concentración materna de hemoglobina (Larsen, 2016). Estos hallazgos han llevado a algunos a la conclusión ilógica de que la suspensión de los suplementos de hierro, para atender la anemia por deficiencia de este mineral, mejorará los resultados del embarazo (Ziaei, 2007).

■ Anemia por deficiencia de hierro

Las dos causas más comunes de anemia durante el embarazo y el puerperio son la deficiencia de hierro y la pérdida aguda de sangre. En un estudio de más de 1 300 mujeres, 21% tenía anemia en el tercer trimestre y 16% anemia por deficiencia de hierro (Vandevijvere, 2013). En una gestación única típica, la necesidad materna de hierro promedia cerca de 1 000 mg. Los requisitos de la gestación multifetal son considerablemente más altos (Ru, 2016). Estas cantidades exceden las reservas de hierro de la mayoría de las mujeres y dan como resultado anemia por deficiencia de hierro, a menos que se administren suplementos.

La deficiencia de hierro a menudo se manifiesta por una disminución apreciable en la concentración de hemoglobina. En el tercer trimestre, se necesita hierro adicional para aumentar la hemoglobina materna y para el transporte al feto. Debido a que la cantidad de hierro desviada al feto es similar entre una madre normal y una deficiente en hierro, el recién nacido de una madre severamente anémica no sufre de anemia por deficiencia de hierro. Las reservas de hierro neonatal están relacionadas con el estado del hierro materno y con el momento de la ligadura del cordón.

Diagnóstico

La evidencia morfológica clásica de anemia por deficiencia de hierro es la hipocromía y la microcitosis de eritrocitos (figura 56-3). Esto puede ser menos prominente en la mujer embarazada. Los niveles de ferritina sérica son más bajos. Y los niveles de *hepcidina*, el regulador principal de la disponibilidad de hierro, disminuyen normalmente en el embarazo. Con la deficiencia de hierro, los niveles de *hepcidina* siguen los de la ferritina sérica (Camaschella, 2015; Koenig, 2014).

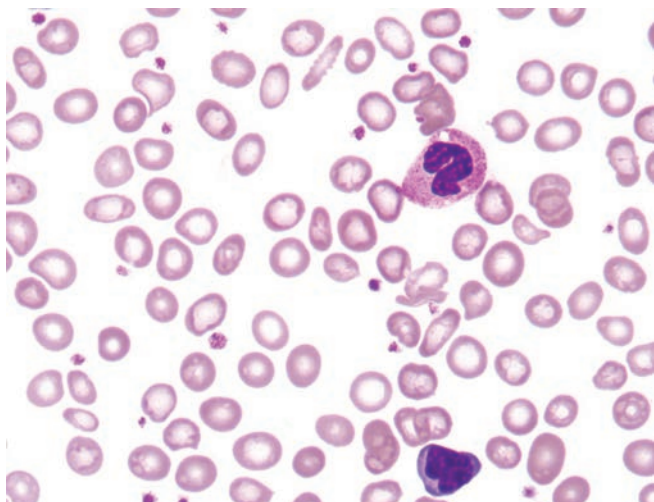


FIGURA 56-3 Este frotis de sangre periférica de una mujer con anemia por deficiencia de hierro contiene muchos glóbulos rojos microcíticos e hipocrómicos dispersos con palidez central característica. Estos presentan una anisopoikilocitosis moderada, a saber, tamaños y formas variables que incluyen eliptocitos ocasionales, que pueden ser ovalados o en forma de lápiz. (Reproducido con permiso de Werner CL, Richardson DL, Chang SY, *et al.* (eds.). *Perioperative Considerations*. In: *Williams Gynecology Study Guide*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016. Colaborador de foto: Dr. Weina Chen.)

La evaluación inicial de una mujer embarazada con anemia moderada incluye mediciones de los índices de hemoglobina, hematócrito y glóbulos rojos; examen cuidadoso de un frotis de sangre periférica; una preparación de células falciformes, si la mujer tiene origen africano; y la evaluación de los niveles séricos de hierro o ferritina, o ambos (Apéndice, p. 1255). Por lo común, los niveles séricos de ferritina disminuyen durante el embarazo, y los niveles <10 a 15 mg/L confirman la anemia por deficiencia de hierro.

Cuando las mujeres embarazadas con anemia por deficiencia de hierro moderada reciben una terapia de hierro adecuada, se detecta una respuesta hematológica por un recuento elevado de reticulocitos. La velocidad de aumento de la concentración de hemoglobina o hematócrito suele ser más lenta que en las mujeres no embarazadas, debido al aumento y a mayores volúmenes de sangre durante el embarazo.

Tratamiento

Constituye una rutina durante el embarazo que se recomienden suplementos orales diarios con 30 a 60 mg de hierro elemental y 400 µg de ácido fólico (World Health Organization, 2012). Una revisión Cochrane encontró que la suplementación oral intermitente con hierro también puede ser apropiada (Peña-Rosas, 2015). Para la anemia por deficiencia de hierro, la resolución y la restitución de las reservas de hierro se pueden lograr con sales de hierro simples que proporcionan alrededor de 200 mg diarios de *hierro elemental*. Estos incluyen sulfato ferroso, fumarato o gluconato. Si una mujer no puede, o no quiere, tomar preparaciones orales de hierro, se administra terapia parenteral. Aunque ambos se administran por vía intravenosa, la sacarosa ferroso es más segura que el hierro-dextrano (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a; Camaschella, 2015; Shi, 2015). Los niveles de hemoglobina y ferritina muestran aumentos equivalentes en mu-

jes tratadas con terapia de hierro oral o parenteral (Breyman, 2017; Daru, 2016).

Anemia por pérdida aguda de sangre

En el embarazo temprano, la anemia causada por pérdida aguda de sangre es frecuente con el aborto, el embarazo ectópico y la mola hidatidiforme. En el posparto, la anemia casi siempre se debe a una hemorragia obstétrica. La hemorragia masiva exige un tratamiento inmediato, como se describe en el capítulo 41 (p. 788). Si una mujer moderadamente anémica, definida por un valor de hemoglobina de cerca de 7 g/dL, es hemodinámicamente estable, puede deambular sin síntomas adversos y no está séptica, no se indican las transfusiones de sangre. En cambio, la terapia de hierro oral se administra durante, al menos, 3 meses (Krafft, 2005).

Anemia asociada a enfermedad crónica

Varios trastornos, como la insuficiencia renal crónica, el cáncer y la quimioterapia, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) y la inflamación crónica dan como resultado una anemia moderada y, a veces, grave, por lo general, con eritrocitos microcíticos y ligeramente hipocrómicos. Es la segunda forma más frecuente de anemia en el mundo (Weiss, 2005).

Durante el embarazo, las mujeres con trastornos crónicos pueden desarrollar anemia por primera vez. En aquellas con anemia preexistente, esta puede intensificarse, a medida que se expande el volumen de plasma. Las causas incluyen insuficiencia renal crónica, enfermedad inflamatoria intestinal y trastornos del tejido conectivo. Otras son infecciones granulomatosas, neoplasias malignas, artritis reumatoide y afecciones supurativas crónicas.

La insuficiencia renal crónica es el trastorno más común que hemos encontrado como causa de este tipo de anemia durante el embarazo. Algunos casos se acompañan de deficiencia de eritropoyetina. Como se discutió en el capítulo 53 (p. 1034), durante el embarazo, en mujeres con insuficiencia renal crónica leve, el grado de expansión de la masa de glóbulos rojos está inversamente relacionado con la insuficiencia renal. Al mismo tiempo, la expansión del volumen plasmático suele ser normal y, por tanto, se intensifica la anemia (Cunningham, 1990).

Para el tratamiento, deben garantizarse reservas adecuadas de hierro. La *eritropoyetina recombinante* se ha utilizado con éxito para tratar la anemia derivada de una enfermedad crónica (Weiss, 2005). En embarazos complicados por insuficiencia renal crónica, la eritropoyetina recombinante generalmente se considera cuando el hematócrito se aproxima a 20% (Cyganek, 2011; Ramin, 2006). Un efecto secundario preocupante de este agente es la hipertensión, que ya prevalece en mujeres con enfermedad renal. También se han informado la aplasia de los glóbulos rojos y los anticuerpos antieritropoyetina (Casadevall, 2002; McCoy, 2008).

Anemia megaloblástica

Estas anemias se caracterizan por anomalías en la sangre y en la médula ósea derivadas de una síntesis deficiente de DNA. Esto conduce a células grandes con una maduración nuclear detenida, mientras que el citoplasma madura con más normalidad. En todo el mundo, la prevalencia de anemia megaloblástica durante el embarazo varía considerablemente. Es rara en Estados Unidos.

Deficiencia de ácido fólico

La anemia megaloblástica que se desarrolla durante el embarazo casi siempre se debe a una deficiencia de ácido fólico. En el pasado, esta condición se denominaba *anemia perniciosa del embarazo*.

Por lo general, se encuentra en mujeres que no consumen vegetales de hojas verdes frescas, legumbres o proteínas animales. A medida que la deficiencia de folato y la anemia empeoran, la anorexia a menudo se vuelve intensa y agrava aún más la deficiencia de la dieta. Las drogas y el consumo excesivo de etanol causan o contribuyen a esto (Hesdorffer, 2015).

En mujeres no embarazadas, el requerimiento de ácido fólico es de 50 a 100 µg/d. Durante el embarazo, los requisitos aumentan y se recomiendan 400 µg/d. La evidencia bioquímica más temprana es la baja concentración de ácido fólico en el plasma (Apéndice, p. 1255). Los cambios morfológicos tempranos, por lo común, incluyen neutrófilos que son hipersegmentados y eritrocitos recién formados que son macrocíticos. Con una deficiencia de hierro preexistente, los eritrocitos macrocíticos no pueden detectarse mediante la medición del volumen corpuscular medio. El examen cuidadoso de un frotis de sangre periférica, sin embargo, generalmente muestra algunos macrocitos. A medida que la anemia se vuelve más intensa, aparecen eritrocitos nucleados periféricos, y el examen de la médula ósea revela eritropoyesis megaloblástica. La anemia puede volverse grave y desarrollarse trombocitopenia, leucopenia o ambas. El feto y la placenta extraen folato de la circulación materna de manera tan efectiva, que el feto no es anémico, a pesar de la anemia materna grave.

Para el tratamiento, el ácido fólico se administra junto con el hierro y se recomienda una dieta nutritiva. De 4 a 7 días después de comenzar el tratamiento con ácido fólico, aumenta el recuento de reticulocitos y se corrigen la leucopenia y la trombocitopenia.

Para prevenir la anemia megaloblástica, la dieta debe contener suficiente ácido fólico. Se ha estudiado bien el papel de la deficiencia de folato en la génesis de los defectos del tubo neural (capítulo 13, p. 270). Desde principios de la década de 1990, los expertos en nutrición y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a) han recomendado que todas las mujeres en edad fértil consuman, al menos, 400 µg de ácido fólico a diario. Se administra más ácido fólico con el embarazo multifetal, la anemia hemolítica, la enfermedad de Crohn, el alcoholismo y los trastornos inflamatorios de la piel. Las mujeres con antecedentes familiares de cardiopatías congénitas también pueden beneficiarse de dosis más altas (Huhta, 2015). Las mujeres que antes han tenido bebés con defectos en el tubo neural tienen una tasa de recurrencia más baja, si se administra un suplemento diario de ácido fólico de 4 mg.

Deficiencia de vitamina B₁₂

Durante el embarazo, los niveles de vitamina B₁₂ son más bajos que los valores en las no embarazadas, debido a la disminución de los niveles de proteínas de unión, es decir, las transcobalaminas. Durante el embarazo, la anemia megaloblástica es rara, a causa de la deficiencia de vitamina B₁₂, es decir, cianocobalamina. Sin embargo, un ejemplo típico es la *anemia perniciosa de Addison*, que resulta de la ausencia del factor intrínseco, que es un requisito para la absorción de vitamina B₁₂ en la dieta. Este trastorno autoinmune generalmente comienza después de los 40 años (Stabler, 2013).

En nuestra limitada experiencia, la deficiencia de vitamina B₁₂ en el embarazo es más probable que se encuentre después de la resección gástrica. Aquellos que se han sometido a una gastrectomía total requieren 1 000 µg de vitamina B₁₂ por vía intramuscular cada mes. Las personas con una gastrectomía parcial, por lo común, no necesitan suplementos, pero deben asegurarse niveles adecuados de vitamina B₁₂ en el suero (Apéndice, p. 1258). Otras causas de anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B₁₂ incluyen la enfermedad de Crohn, la resección ileal, algunos fár-

macos y el crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado (Hesdorffer, 2015; Stabler, 2013).

Anemia hemolítica

Varias condiciones caracterizan la destrucción acelerada de eritrocitos. El daño puede ser estimulado por una anomalía congénita de los glóbulos rojos o, en otros casos, por anticuerpos dirigidos contra proteínas de membrana de los glóbulos rojos. La hemólisis puede ser el trastorno primario, y son ejemplos la enfermedad de células falciformes y la esferocitosis hereditaria. En otros casos, la hemólisis se desarrolla como consecuencia de una afección subyacente, como el lupus eritematoso sistémico o la preeclampsia. Se ha notificado en el embarazo anemia hemolítica microangiopática debida a malignidad (Happe, 2016).

Hemólisis autoinmune

Se desconoce la causa de la producción aberrante de anticuerpos. Por lo general, las pruebas de antiglobulina directa e indirecta (Coombs) son positivas. Las anemias causadas por estos factores pueden deberse a autoanticuerpos activos calientes (80 a 90%), anticuerpos activos fríos o una combinación. Estos síndromes también pueden clasificarse como primarios (idiopáticos) o secundarios, debido a enfermedades subyacentes u otros factores. Los ejemplos de estos últimos incluyen linfomas y leucemias, enfermedades del tejido conectivo, infecciones, enfermedades inflamatorias crónicas y anticuerpos inducidos por fármacos (Provan, 2000). La *enfermedad de la aglutinina fría* puede ser inducida por etiologías infecciosas como *Mycoplasma pneumoniae* o mononucleosis viral de Epstein-Barr (Dhingra, 2007). Los resultados de las pruebas de hemólisis y antiglobulina positiva pueden ser la consecuencia de los anticuerpos de antieritrocitos inmunoglobulina M (IgM, *immunoglobulin M*) o inmunoglobulina G (IgG, *immunoglobulin G*). Cuando la trombocitopenia es comórbida, se denomina *síndrome de Evans* (Wright, 2013).

En el embarazo, la hemólisis puede acelerarse de manera notable. Rituximab, junto con prednisona, es un tratamiento de primera línea (Luzzatto, 2015). La trombocitopenia accidental generalmente se corrige con la terapia. La transfusión de glóbulos rojos se complica por los anticuerpos antieritrocitos, pero el calentamiento de las células del donante a temperatura corporal puede disminuir su destrucción por aglutininas frías.

Hemólisis inducida por fármacos

Estas anemias hemolíticas deben diferenciarse de otras causas de hemólisis autoinmune. En la mayoría de los casos, la hemólisis es leve, se resuelve con la retirada del fármaco y se evita la recurrencia evitando el fármaco. Un mecanismo es la hemólisis inducida a través del daño inmunológico mediado por fármacos a los glóbulos rojos. El medicamento puede actuar como un hapteno de alta afinidad, cuando se une a una proteína de los glóbulos rojos, a la que se unen los anticuerpos antifármacos, por ejemplo, los anticuerpos antipenicilina IgM o anticefalosporina. Algunos otros fármacos actúan como haptenos de baja afinidad y se adhieren a las proteínas de la membrana celular. Los ejemplos incluyen probenecid, quinidina, rifampicina y tiopental. Un mecanismo más frecuente para la hemólisis inducida por fármacos está relacionado con un defecto enzimático eritrocítico congénito. Un ejemplo es la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, común en las mujeres afroamericanas, que se analiza más adelante (p. 1080).

La hemólisis inducida por fármacos suele ser crónica y de leve a moderada, pero, en ocasiones, la hemólisis aguda es grave. Garratty y sus colegas (1999) describieron a siete mujeres con hemó-

lisis severa con Coombs positivo estimulado por cefotetan administrado como profilaxis para procedimientos obstétricos. La alfametildopa puede causar hemólisis similar (Grigoriadis, 2013). Además, se ha informado hemólisis materna, después de la terapia con inmunoglobulina intravenosa (Rink, 2013). La retirada del fármaco causal con frecuencia detiene la hemólisis.

Hemólisis inducida por el embarazo

Una anemia hemolítica grave sin explicación aparente puede desarrollarse durante el embarazo temprano, y se resuelve dentro de los meses posteriores al parto. Un mecanismo inmune claro o defectos de los glóbulos rojos no son contribuyentes (Starksen, 1983). Debido a que el feto-neonato también puede mostrar hemólisis transitoria, se sospecha una causa inmunológica. El tratamiento con corticosteroides maternos es, a menudo, pero no siempre, eficaz (Kumar, 2001). Hemos atendido a una mujer que durante cada embarazo desarrolló hemólisis severa intensa con anemia controlada por prednisona. Sus fetos no se vieron afectados y, en todos los casos, la hemólisis disminuyó, de manera espontánea, después del parto.

Hemólisis asociada al embarazo

En algunos casos, la hemólisis es inducida por condiciones únicas del embarazo. La hemólisis microangiopática leve con trombocitopenia es relativamente frecuente con la preeclampsia severa y la eclampsia (Cunningham, 2015; Kenny, 2015). Este síndrome de HELLP (*hemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count*), es decir *hemólisis, niveles elevados de enzimas hepáticas, bajo recuento de plaquetas*, se describe en el capítulo 40 (p. 719). Otro es el hígado graso agudo del embarazo, que se asocia con anemia hemolítica de moderada a grave (Nelson, 2013). Se discute en el capítulo 55 (p. 1060).

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Aunque comúnmente se considera una anemia hemolítica, este trastorno de las células madre hematopoyéticas se caracteriza por la formación de plaquetas, granulocitos y eritrocitos defectuosos. La hemoglobinuria paroxística nocturna se adquiere y surge de un clon anormal de células, muy parecido a una neoplasia (Luzzatto, 2015). Un gen mutado ligado a X responsable de esta afección se denomina PIG-A, porque codifica la proteína A del fosfatidilinositol glucano. Las proteínas anormales ancladas resultantes de la membrana de los eritrocitos y granulocitos hacen que estas células sean, de manera inusual, susceptibles a la lisis por el complemento (Provan, 2000). La complicación más grave es la trombosis, que aumenta en el estado hipercoagulable del embarazo.

La hemólisis crónica tiene un inicio insidioso y su gravedad varía de leve a letal. La hemoglobinuria se desarrolla a intervalos irregulares y no es necesariamente nocturna. La hemólisis puede iniciarse por transfusiones, infecciones o cirugía. Casi 40% de los pacientes sufren trombosis venosa y también pueden experimentar insuficiencia renal, hipertensión y síndrome de Budd-Chiari. Debido al riesgo trombótico, se recomienda la anticoagulación profiláctica (Parker, 2005). El tratamiento de elección es eculizumab, un anticuerpo que inhibe la activación del complemento (Kelly, 2015). La supervivencia media después del diagnóstico es de 10 años, y el trasplante de médula ósea es el tratamiento definitivo.

Durante el embarazo, la hemoglobinuria paroxística nocturna puede ser grave e impredecible. Se han informado complicaciones en hasta tres cuartos de las mujeres afectadas, y la tasa de mortalidad materna en el pasado fue de 10 a 20% (De Gramont, 1987; de Guibert, 2011). Las complicaciones se desarrollan, con más

frecuencia, después del parto, y la mitad de las mujeres afectadas desarrolla trombosis venosa (Fieni, 2006; Ray, 2000). Kelly y sus colegas (2015) describieron 75 embarazos en 61 mujeres afectadas tratadas con eculizumab. En la mitad de estos, la dosis se aumentó durante el embarazo. No se describieron muertes maternas, sino 4% de muerte fetal.

Toxinas bacterianas

La anemia hemolítica adquirida más fulminante que se presenta durante el embarazo es causada por la exotoxina de *Clostridium perfringens* o por el estreptococo beta hemolítico del grupo A (capítulo 47, p. 922). La endotoxina de las bacterias gramnegativas, es decir, el lipopolisacárido, puede ir acompañado de hemólisis y anemia de leve a moderada (Cox, 1991). Por ejemplo, la anemia a menudo acompaña a la pielonefritis aguda. Con la producción normal de eritropoyetina, la masa de glóbulos rojos se restaura después de la resolución de la infección, a medida que avanza el embarazo (Cavenee, 1994; Dotters-Katz, 2013).

Defectos heredados de la membrana eritrocítica

El eritrocito normal es un disco bicóncavo flexible que permite numerosos ciclos de deformaciones reversibles. Varios genes codifican la expresión de las proteínas de membrana estructurales de los eritrocitos o de las enzimas intraeritrocíticas. Varias mutaciones de estos genes pueden dar como resultado defectos hereditarios de la membrana o deficiencias enzimáticas que desestabilizan la bicapa lipídica. La pérdida de lípidos de la membrana de los eritrocitos provoca una deficiencia en el área de la superficie y células poco deformables que se someten a hemólisis. La severidad de la anemia depende del grado de rigidez o disminución de la distensibilidad. La morfología de los eritrocitos también depende de estos factores, y estos trastornos suelen recibir el nombre de la forma más dominante de glóbulos rojos característica del trastorno. Tres ejemplos son la *esferocitosis hereditaria*, la *piropoiquilocitosis* y la *ovalocitosis*.

Esferocitosis hereditaria. Las anemias hemolíticas que componen este grupo de defectos hereditarios de la membrana se encuentran entre las anemias hemolíticas más frecuentes que presentan las grávidas. Las mutaciones suelen ser autosómicas dominantes, con una deficiencia de *espectrina* con penetrancia variable. Otras son mutaciones autosómicas recesivas o mutaciones genéticas *de novo* que resultan de la deficiencia de anquirina, proteína 4.2, banda 3 moderada o combinaciones de estas (Gallagher, 2010; Rencic, 2017; Yawata, 2000). Los grados de anemia e ictericia varían, y el diagnóstico se confirma mediante la identificación de esferocitos en el frotis periférico y el aumento de la fragilidad osmótica.

Las anemias esferocíticas se pueden asociar a una llamada crisis que se caracteriza por anemia grave por hemólisis acelerada y se desarrolla en pacientes con un bazo aumentado de tamaño. La infección también puede acelerar la hemólisis o suprimir la eritropoyesis para empeorar la anemia. Un ejemplo de esto último es la infección por parvovirus B19 (capítulo 64, p. 1216). En los casos graves, la esplenectomía reduce la hemólisis, la anemia y la ictericia.

Embarazo. En general, las mujeres con defectos hereditarios de la membrana de los glóbulos rojos toleran bien el embarazo. La administración de suplementos de ácido fólico de 4 mg al día se administra por vía oral para mantener la eritropoyesis. Las mujeres con esferocitosis hereditaria atendidas en el Hospital Parkland tenían hematocritos que oscilaban entre 23 y 41% en volumen, es

decir, media de 31 (Maberry, 1992). Los recuentos de reticulocitos oscilaron entre 1 y 23%. Entre 50 embarazos en 23 mujeres, ocho de ellas abortaron. Cuatro de los 42 bebés nacieron prematuros, pero ninguno tuvo un crecimiento intrauterino retardado. La infección en cuatro mujeres intensificó la hemólisis y tres de ellas requirieron transfusiones. Pajor y colaboradores informaron resultados similares (1993).

Debido a que estos trastornos son hereditarios, el recién nacido puede verse afectado. Celkan y Alhaj (2008) informan sobre el diagnóstico prenatal, a través de la cordocentesis a las 18 semanas de gestación y pruebas de fragilidad osmótica. Los recién nacidos con esferocitosis hereditaria pueden manifestar hiperbilirrubinemia y anemia poco después del nacimiento.

Deficiencias de enzimas de eritrocitos

Una deficiencia intraeritrocítica de enzimas que permiten el metabolismo anaeróbico de la glucosa puede causar *anemia no esferocítica hereditaria*. La mayoría de estas mutaciones son rasgos autosómicos recesivos. Como se mencionó antes (p. 1078), la mayoría de los episodios de anemia grave con deficiencias de enzimas son inducidos por medicamentos o infecciones.

La deficiencia de *piruvato quinasa* se asocia con anemia variable y complicaciones hipertensivas (Wax, 2007). Debido a las transfusiones recurrentes en portadores homocigotos, la sobrecarga de hierro es frecuente y la disfunción miocárdica asociada debe monitorizarse (Dolan, 2002). El feto que es homocigoto para esta mutación puede desarrollar *hidropesía fetal* por anemia e insuficiencia cardíaca (capítulo 15, p. 309).

La deficiencia de *glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* (G6PD, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*) es compleja, porque hay más de 400 variantes de enzimas conocidas. La más común se debe a una sustitución de las bases que conduce a un reemplazo de aminoácidos y una amplia gama de severidad fenotípica (Luzzatto, 2015; Puig, 2013). En la variante homocigótica o A, ambos cromosomas X se ven afectados y los eritrocitos son marcadamente deficientes en la actividad de la G6PD. Alrededor de 2% de las mujeres afroamericanas están afectadas, y la variante heterocigótica se encuentra en 10 a 15% (Mockenhaupt, 2003). En ambos casos, la inactivación aleatoria del cromosoma X (*lionización*) da como resultado una actividad enzimática variable.

Durante el embarazo, las infecciones o los fármacos pueden inducir hemólisis en las heterocigotas u homocigotas con deficiencia de G6PD, y la gravedad está relacionada con la actividad de la enzima. La anemia suele ser episódica, aunque algunas variantes inducen hemólisis no esferocítica crónica. Debido a que los eritrocitos jóvenes contienen más actividad enzimática, la anemia finalmente se estabiliza y se corrige poco después de que se elimina la causa incitante. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos no recomienda la búsqueda de deficiencia de G6PD en recién nacidos (2016b).

■ Anemia aplásica e hipoplásica

La anemia aplásica es una complicación grave que se caracteriza por pancitopenia y médula ósea marcadamente hipocelular (Young, 2015). Existen múltiples etiologías, y al menos una está relacionada con enfermedades autoinmunes (Stalder, 2009). La causa desencadenante puede identificarse en alrededor de un tercio de los casos. Entre ellas se incluyen medicamentos y otras sustancias químicas, infección, irradiación, leucemia, trastornos inmunológicos y afecciones hereditarias como la *anemia de Fanconi* y el *síndrome de Diamond-Blackfan* (Green, 2009; Lipton, 2009). El defecto funcional parece ser una disminución marcada en las células madre comprometidas de la médula ósea.

El trasplante de células madre hematopoyéticas es una terapia óptima en un paciente joven (Killick, 2016). Se administra terapia inmunosupresora y, en algunos pacientes que no responden, el *eltrombopag* ha tenido éxito (Olmes, 2012; Townsley, 2017). El tratamiento definitivo es el trasplante de médula ósea, y aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes tienen una buena respuesta y supervivencia a largo plazo (Rosenfeld, 2003). Las células madre derivadas de la sangre del cordón umbilical también pueden servir como una posible fuente de trasplante (Moise, 2005; Pinto, 2008). Las transfusiones de sangre anteriores e, incluso, el embarazo aumentan el riesgo de rechazo del injerto (Young, 2015).

Embarazo

La anemia hipoplásica o aplásica que complica el embarazo es rara. Un estudio de 60 embarazos complicados por anemia aplásica encontró que la mitad se diagnosticó durante el embarazo (Bo, 2016). Hay algunos casos bien documentados de *anemia hipoplásica inducida por el embarazo*, y la anemia y otras citopenias mejoran o remiten después del parto o la interrupción del embarazo (Bourantas, 1997; Choudhry, 2002). En algunos casos, la anemia se repitió en un embarazo posterior.

La *anemia de Diamond-Blackfan* es una forma rara de hipoplasia pura de glóbulos rojos. Alrededor de 40% de los casos son familiares y tienen herencia autosómica dominante (Orfali, 2004). La respuesta a la terapia con glucocorticoides suele ser buena. El tratamiento continuo es necesario, y la mayoría se vuelve, al menos, parcialmente dependiente de la transfusión (Vlachos, 2008). En 64 embarazos complicados por este síndrome, Faivre y colaboradores (2006) informaron que dos tercios tenían problemas relacionados con las etiologías vasculares placentarias que incluían aborto espontáneo, preeclampsia, parto prematuro, crecimiento intrauterino retardado o muerte fetal.

La *enfermedad de Gaucher* es una deficiencia enzimática lisosomal autosómica recesiva caracterizada por una actividad deficiente de la *betaglucosidasa ácida*. Las mujeres afectadas tienen anemia y trombocitopenia que, por lo general, empeora con el embarazo (Granovsky-Grisaru, 1995). Elstein y sus colegas (1997) describieron a seis mujeres embarazadas cuya enfermedad mejoró cuando recibieron el reemplazo de la enzima *alglucerasa*. La terapia con *imiglucerasa*, que es terapia de reemplazo enzimático humano recombinante, ha estado disponible desde 1994. Las directrices europeas recomiendan el tratamiento durante el embarazo, mientras que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) dice que puede administrarse con "indicaciones claras" (Granovsky-Grisaru, 2011).

Los principales riesgos de la anemia hipoplásica son la hemorragia y la infección. Los índices de trabajo de parto prematuro, preeclampsia, crecimiento intrauterino retardado y muerte fetal aumentan (Bo, 2016). El manejo depende de la edad gestacional, y la atención de apoyo incluye vigilancia continua de infecciones y terapia antimicrobiana rápida. Las transfusiones de granulocitos se administran sólo durante las infecciones. Los glóbulos rojos se transfunden para mejorar la anemia sintomática y, de manera rutinaria, para mantener el hematócrito en o por encima de 20% en volumen. Se pueden necesitar transfusiones de plaquetas para controlar la hemorragia. Las tasas de mortalidad materna registradas desde 1960 han promediado casi 50%; sin embargo, se han informado mejores resultados más recientemente (Choudhry, 2002; Kwon, 2006).

Embarazo después del trasplante de médula ósea

Varios informes describen embarazos exitosos en mujeres que se han sometido a un trasplante de médula ósea (Borgna-Pignatti,

1996; Eliyahu, 1994). En su revisión, Sanders y colaboradores (1996) informaron 72 embarazos en 41 mujeres que se habían sometido a un trasplante. En los 52 embarazos que resultaron en un recién nacido vivo, casi la mitad se complicó con parto prematuro e hipertensión. Nuestras experiencias con algunas de estas mujeres indican que tienen eritropoyesis aumentada normal del embarazo y expansión del volumen sanguíneo total.

POLICITEMIAS

■ Policitemia secundaria

La eritrocitosis excesiva durante el embarazo suele estar relacionada con la hipoxia crónica causada por una cardiopatía congénita materna o un trastorno pulmonar crónico. Fumar cigarrillos de manera inusitada puede causar policitemia. Nos hemos encontrado con mujeres embarazadas sanas que fumaban mucho, tenían bronquitis crónica y hematocritos de 55 a 60% en volumen. Si la policitemia es grave, la probabilidad de un embarazo exitoso es baja.

■ Policitemia vera

Se trata de un trastorno primario mieloproliferativo de las células madre hematopoyéticas primarias clonadas, que se caracteriza por una proliferación excesiva de precursores eritroides, mieloides y megacariocíticos (Spivak, 2015; Vannucchi, 2015). Prácticamente todos los pacientes tienen una mutación en el gen 12 de *JAK2V617F* o *JAK2* (Harrison, 2009). Los síntomas están relacionados con el aumento de la viscosidad de la sangre y las complicaciones trombóticas son comunes. El tratamiento de las pacientes no embarazadas es con hidroxiurea o ruxolitinib (Vannucchi, 2015).

Las tasas de pérdida fetal son altas en mujeres con policitemia vera, y el resultado del embarazo puede mejorar con la terapia con ácido acetilsalicílico (Griesshammer, 2006; Robinson, 2005; Tefferi, 2000). A las mujeres con antecedentes de trombosis venosa se les administra profilaxis con heparina de bajo peso molecular. Si se requiere citorreducción durante el embarazo, se puede considerar el alfainterferón (Kreher, 2014).

HEMOGLOBINOPATÍAS

■ Hemoglobinopatías falciformes

La hemoglobina A es el tetramero de hemoglobina más común y consta de dos cadenas α y dos β . En contraste, la hemoglobina falciforme (hemoglobina S) se origina a partir de una sola sustitución de la betacadena del ácido glutámico por la valina, que se deriva de una sustitución A por T en el codón 6 del gen de la betaglobina. Las hemoglobinopatías que pueden resultar en características clínicas del *síndrome de células falciformes* incluyen anemia de células falciformes (Hb SS), enfermedad de la hemoglobina C de células falciformes (Hb SC), enfermedad de células falciformes (ya sea Hb S/B⁰ o Hb S/B⁺) de betatalasemia, y enfermedad de células falciformes E (Hb SE) (Benz, 2015). Todas están asociadas también con un aumento de la morbilidad del embarazo.

La anemia de células falciformes se debe a la herencia del gen para la hemoglobina S de cada progenitor. En Estados Unidos, 1 de cada 12 afroamericanos tiene un rasgo de células falciformes, que resulta de la herencia de un gen para la hemoglobina S y otro para la hemoglobina A normal. La incidencia calculada de anemia de células falciformes entre los afroamericanos es de 1 en 576 ($1/12 \times 1/12 \times 1/4 = 1/576$). Pero la enfermedad es menos común en adultos, debido a una mortalidad más temprana. La hemoglobina C se

origina a partir de una única sustitución del ácido glutámico por la lisina de la betacadena, que se deriva de una sustitución T por C en el codón 6 del gen de la betaglobina. Aproximadamente 1 de cada 40 afroamericanos tiene el gen para la hemoglobina C. Por tanto, la incidencia teórica de herencia conjunta del gen para la hemoglobina S y un gen alélico para la hemoglobina C en un niño afroamericano es alrededor de 1 en 2 000 ($1/12 \times 1/40 \times 1/4$). La betatalasemia menor es de cerca de 1 en 40, por lo que la betatalasemia S también se encuentra en aproximadamente 1 en 2 000 ($1/12 \times 1/40 \times 1/4$).

Fisiopatología

Los glóbulos rojos con hemoglobina S se deforman cuando se desoxigenan y la hemoglobina se agrega. Estas deformaciones y conformaciones constantes causan daño a la membrana y la célula puede adquirir, permanentemente, la forma característica de hoz o medialuna de esta patología. Los eventos que desaceleran el tránsito de eritrocitos a través de la microcirculación incluyen la adhesión a células endoteliales, deshidratación eritrocítica y desregulación vasomotora. Desde el punto de vista clínico, las características distintivas de los episodios de enfermedad son periodos durante los cuales hay isquemia e infarto en varios órganos. La *crisis de células falciformes* produce síntomas clínicos, predominantemente dolor, que a menudo son graves. Puede haber crisis aplásicas, megaloblásticas, de secuestro y hemolíticas.

Los cambios crónicos y agudos de la enfermedad incluyen anomalías óseas, como osteonecrosis de las cabezas femoral y humeral, daño medular renal, autopsplenectomía en pacientes homocigotos con SS y esplenomegalia en otras variantes, hepatomegalia, hipertrofia ventricular, infartos pulmonares, hipertensión pulmonar, accidentes cerebrovasculares, úlceras en miembros inferiores y una propensión a la infección y la sepsis (Benz, 2015; Gladwin, 2004). Otras secuelas son los aneurismas cerebrovasculares y la vasculopatía de células falciformes (Buonanno, 2016). La hipertensión pulmonar puede desarrollarse y se encuentra en 20% de los adultos con hemoglobina SS (Gladwin, 2008).

Tratamiento

Un buen cuidado de apoyo es esencial para prevenir la mortalidad. Las terapias específicas están evolucionando y muchas aún son experimentales. Un tratamiento es la inducción de la hemoglobina F con fármacos que estimulan la síntesis de la gammacadena. Esto aumenta la hemoglobina F, que inhibe la polimerización de la hemoglobina S. Un ejemplo es la *hidroxiurea*, que aumenta la producción de hemoglobina F y reduce el número de episodios de enfermedad (Platt, 2008). La hidroxiurea es teratogénica en animales, aunque una vigilancia preliminar de 17 años de niños con exposición prenatal a la hidroxiurea fue tranquilizadora (Ballas, 2009; Briggs, 2015; Italia, 2010). Un estudio con diseño aleatorio no mostró beneficios con el tratamiento con *prasugrel*, un inhibidor plaquetario (Henney, 2016). El tratamiento con *crizanlizumab*, un anticuerpo contra la selectina P, disminuyó significativamente la incidencia de eventos adversos (Ataga, 2017).

Varias formas de trasplante de células hemopoyéticas están surgiendo como "curas" para los síndromes de células falciformes y las talasemias graves (Hsieh, 2009). Oringanje y colaboradores (2013) realizaron una revisión Cochrane y encontraron que sólo se han informado estudios observacionales. El *trasplante de médula ósea* tiene tasas de supervivencia a los 5 años que exceden 90% (Dalle, 2013). El *trasplante de células madre de cordón umbilical* de donantes relacionados también es una gran promesa (Shenoy, 2013). Por último, la terapia genética exitosa se ha logrado mediante la adición mediada por un vector lentiviral de un gen de la betaglobina en las células madre (Ribeil, 2017).

CUADRO 56-2 Morbilidad del embarazo con enfermedad de hemoglobina SS y SC

Resultado	Índice de probabilidades	
	Hb SS	Hb SC
Preeclampsia	2-3.1	2.0
Muerte fetal	6.5	3.2
Parto prematuro	2-2.7	1.5
Crecimiento intrauterino retardado	2.8-3.9	1.5
Mortalidad materna	11-23	11

Datos tomados de metaanálisis de Boافر, 2016; Oteng-Ntim, 2015.

Embarazo y síndromes de células falciformes

El embarazo es una carga grave para las mujeres con cualquiera de las principales hemoglobinopatías falciformes, en particular las que tienen enfermedad de la hemoglobina SS. Varios grandes estudios han definido esta relación. Villers y sus colegas (2008) estudiaron 17 952 nacimientos en mujeres con síndromes de células falciformes. Chakravarty y asociados (2008) estudiaron 4 352 embarazos. Un estudio de cohorte más reciente de 1 526 mujeres fue informado por Boulet y colaboradores (2013). Por último, un estudio de cohorte tomado de más de 2 millones de mujeres comparó a las que padecían enfermedad de células falciformes con las de los controles normales (Kuo, 2016). En el **cuadro 56-2** se muestran las complicaciones obstétricas y médicas comunes y sus riesgos relativos, de un compuesto de la mayoría de estos estudios.

La morbilidad materna común en el embarazo incluye necrosis isquémica de múltiples órganos, en especial de la médula ósea que causa episodios de dolor severo. La pielonefritis, la neumonía y las complicaciones pulmonares son frecuentes. Aunque la tasa de mortalidad materna ha mejorado, las tasas de morbilidad y mortalidad perinatal siguen siendo elevadas (Boga, 2016; Lesage, 2015; Yu, 2009). Los resultados perinatales incluyen un mayor riesgo de parto prematuro, crecimiento intrauterino retardado y mortalidad perinatal.

Hemoglobina SC

En mujeres no embarazadas, las tasas de morbilidad y mortalidad por enfermedad de SC son sensiblemente más bajas que las de la anemia de células falciformes. De hecho, menos de la mitad de estas mujeres tienen síntomas antes del embarazo. En nuestras experiencias, las personas grávidas afectadas sufren ataques de dolor óseo intenso, episodios de infarto pulmonar y embolización con más frecuencia que cuando no están embarazadas (Cunningham, 1983). Algunos resultados adversos del embarazo se muestran en el cuadro 56-2.

Manejo durante el embarazo

Las mujeres con hemoglobinopatías de células falciformes requieren una observación prenatal cercana. Cualquier factor que perjudique la eritropoyesis o aumente la destrucción de los glóbulos rojos agrava la anemia. Se necesita un suplemento de ácido fólico prenatal con 4 mg diarios para apoyar el recambio rápido de glóbulos rojos.

Resulta peligroso que se pueda considerar, categóricamente, que una mujer sintomática sufre de una "crisis sicklémica". Como

resultado, es posible que se pasen por alto problemas obstétricos o médicos graves que causan dolor, anemia o ambos. Algunos ejemplos son el embarazo ectópico, desprendimiento de placenta, pielonefritis o apendicitis. Por tanto, un diagnóstico de crisis de células falciformes debe aplicarse sólo después de que se hayan excluido todas las demás causas posibles. El dolor con los síndromes de células falciformes es causado por un secuestro intenso de eritrocitos falciformes e infarto en varios órganos, especialmente en la médula ósea. Estos episodios pueden desarrollarse de manera aguda, en particular al final del embarazo, durante el trabajo de parto y el parto, y al principio del puerperio.

Rees y sus colegas (2003) han subrayado adecuadamente las pautas para la atención de estas mujeres. Marti-Carvajal y colaboradores (2009) realizaron una revisión Cochrane e informaron que ningún estudio con diseño aleatorio ha evaluado el tratamiento durante el embarazo. Como mínimo, se administran líquidos por vía intravenosa y los opioides se administran con rapidez para el dolor intenso. El oxígeno, a través de la cánula nasal, puede disminuir la intensidad de la enfermedad a nivel capilar. Hemos encontrado que las transfusiones de glóbulos rojos, después del inicio del dolor intenso, no mejoran de manera eficaz la intensidad del dolor y pueden no acortar su duración. A la inversa, como se explica más adelante, las transfusiones profilácticas casi siempre evitan más episodios vasooclusivos y crisis de dolor. Informes recientes sugieren beneficios de la analgesia epidural (Verstraete, 2012; Winder, 2011). A largo plazo, las mujeres afectadas pueden acostumbrarse a los narcóticos. Este problema se destaca por el aumento de las tasas de síndrome de abstinencia neonatal, que es una constelación de síntomas de abstinencia (Shirel, 2016).

Las tasas de bacteriuria encubierta y pielonefritis aguda se elevan sustancialmente, y el examen y el tratamiento para la bacteriuria son esenciales. Si se desarrolla pielonefritis, las células falciformes son susceptibles en extremo a la endotoxina bacteriana, lo que puede causar una destrucción drástica y rápida de los glóbulos rojos, al tiempo que suprime la eritropoyesis. La neumonía, en especial debida a *Streptococcus pneumoniae*, es frecuente. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan la vacunación específica para las personas con enfermedad de células falciformes y todos los pacientes esplenectomizados (Kim, 2016). Estas son vacunas polivalentes neumocócicas, *Haemophilus influenzae* tipo B y meningocócicas, y las pautas de administración se encuentran en el cuadro 9-7 (p. 172).

Las complicaciones pulmonares son frecuentes. De estas, el *síndrome torácico agudo* se caracteriza por dolor pleurítico en el pecho, fiebre, tos, infiltrados pulmonares e hipoxia, y, generalmente, también por dolor en huesos y articulaciones (Vichinsky, 2000). Además de los síntomas, las radiografías muestran un nuevo infiltrado pulmonar. Hay cuatro precipitantes: infección, émbolos medulares, tromboembolismo y atelectasia (Medoff, 2005). La infección bacteriana o viral causa alrededor de la mitad de los casos. Cuando se desarrolla el síndrome torácico agudo, la duración media de la hospitalización es de 10.5 días. Se requiere ventilación mecánica en cerca de un 15%, y la tasa de mortalidad se aproxima a 3% (Gladwin, 2008). Al menos en el caso de las adultas no embarazadas, algunos recomiendan transfusiones rápidas y sencillas para eliminar el "desencadenante" de los síndromes torácicos agudos (Gladwin, 2008). En un estudio de pacientes no embarazadas, Turner y sus colegas (2009) informaron que no hubo mayores beneficios de intercambio en comparación con las transfusiones simples, y las primeras se asociaron con un aumento en el uso de sangre cuatro veces mayor.

Las mujeres con enfermedad de células falciformes suelen tener algún grado de *disfunción cardíaca* por hipertrofia ventricular. La hipertensión crónica empeora la disfunción (Gandhi, 2000). Durante el embarazo, se aumenta el estado hemodinámico basal

caracterizado por un alto gasto cardíaco y un aumento del volumen sanguíneo (Veille, 1994). Aunque la mayoría de las mujeres toleran el embarazo sin problemas, las complicaciones como la pre-eclampsia severa o las infecciones graves pueden provocar un fallo ventricular (Cunningham, 1986). También se debe considerar la insuficiencia cardíaca causada por la hipertensión pulmonar (Chakravarty, 2008).

En 4 352 embarazos en mujeres con síndromes de células falciformes, Chakravarty y colaboradores (2008) informaron tasas de complicaciones del embarazo significativamente más altas. En comparación con los controles, las mujeres con trastornos de la enfermedad tuvieron una tasa de 63% de admisiones no relacionadas con el parto. Tenían una incidencia 1.8 veces mayor de trastornos hipertensivos (19%), una tasa 2.9 veces mayor de crecimiento intrauterino retardado (6%), y una tasa de parto por cesárea 1.7 veces mayor (45%).

Transfusiones profilácticas de glóbulos rojos. La terapia de transfusión crónica previene los accidentes cerebrovasculares en niños de alto riesgo (DeBaun, 2014). Durante el embarazo, el beneficio más importante de las transfusiones profilácticas ha sido en las tasas de morbilidad materna (Benites, 2016). En un estudio prospectivo observacional de 10 años en el Hospital Parkland, ofrecimos transfusiones profilácticas a todas las mujeres embarazadas con síndromes de células falciformes. Las transfusiones se administraron durante todo el embarazo para mantener el hematócrito por encima de 25% del volumen y la porción de hemoglobina S <60% (Cunningham, 1979). La morbilidad materna fue mínima y la supresión eritropoyética no fue problemática. Sus resultados se compararon con los grupos de control históricos que no se transfundieron de forma rutinaria. En general, las tasas de morbilidad y hospitalización se redujeron significativamente en el grupo transfundido (Asma, 2015; Cunningham, 1983; Grossetti, 2009). Sin embargo, prevalecen los resultados perinatales adversos (Ngô, 2010).

En un estudio multicéntrico, Koshy y colaboradores (1988) asignaron al azar a 72 mujeres embarazadas con síndromes de células falciformes a transfusiones profilácticas o indicadas. Informaron una disminución significativa en la incidencia de crisis dolorosas de células falciformes con transfusiones profilácticas, pero no hubo diferencias en los resultados perinatales. Debido a los riesgos inherentes a la administración de sangre, concluyeron que las transfusiones profilácticas no estaban indicadas. Un metaanálisis de 12 estudios encontró que las transfusiones profilácticas mejoraron las tasas de algunos resultados adversos maternos y neonatales, incluida la mortalidad materna, las complicaciones pulmonares y la mortalidad perinatal (Malinowski, 2015).

Sin lugar a dudas, la morbilidad por transfusiones múltiples es significativa. Hasta 10% de las mujeres tuvieron una reacción de transfusión hemolítica tardía, y las infecciones son las principales preocupaciones. Garratty (1997) revisó 12 estudios y descubrió que la aloinmunización se desarrolló en una cuarta parte de las mujeres. Por último, en las biopsias de hígado en estas mujeres, no encontramos evidencia de sobrecarga de hierro relacionada con la transfusión, hemocromatosis o hepatitis crónica (Yeomans, 1990).

Debido a lo que algunos consideran beneficios marginales, las transfusiones profilácticas de rutina durante el embarazo siguen siendo controvertidas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015; Okusayna, 2013). El consenso actual es que su uso debe ser individualizado.

Evaluación fetal. Debido a la alta incidencia del crecimiento intrauterino retardado y la mortalidad perinatal, se recomienda la

evaluación fetal en serie con ecografía y vigilancia anteparto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015). An-yaegbunam y sus colegas (1991) informaron pruebas de estrés no reactivas durante las crisis de la enfermedad, que se reactivaron con la resolución de la crisis. Llegaron a la conclusión de que los efectos transitorios de la crisis de células falciformes no comprometen el flujo de sangre umbilical.

Trabajo de parto y parto

El manejo es, en esencia, idéntico al de las mujeres con enfermedad cardíaca (capítulo 49, p. 953). Las mujeres deben mantenerse cómodas, pero no muy sedadas. La analgesia de conducción es ideal (Camous, 2008). La sangre compatible debe estar disponible. Si se contempla un parto vaginal o cesárea dificultosa, y el hematócrito es <20% en volumen, se administran transfusiones de concentrados de eritrocitos. No existe una contraindicación categórica para el parto vaginal, y el parto por cesárea se reserva para indicaciones obstétricas (Rogers, 2010).

Anticoncepción y esterilización

Muchos médicos no recomiendan la combinación de anticoncepción hormonal, debido a los posibles efectos adversos vasculares y trombóticos. Sin embargo, en su revisión sistemática, Haddad y colaboradores (2012) encontraron que las tasas de complicaciones no eran más altas con su uso en mujeres con síndromes de células falciformes. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades clasifican sólo la anticoncepción hormonal combinada, los dispositivos intrauterinos, los implantes y la anticoncepción de progestágeno que no tienen ningún riesgo o tienen ventajas que generalmente superan los riesgos teóricos o probados (Curtis, 2016).

El rasgo de células falciformes

La frecuencia del rasgo de células falciformes entre los afroamericanos es de 8%. Los portadores tienen hematuria ocasional, necrosis papilar renal e hipoestenuria, que es orina de gravedad específica baja (Tsaras, 2009). Y, aunque controvertido, el rasgo de células falciformes no parece estar asociado con mayores tasas de aborto, mortalidad perinatal, bajo peso al nacer o hipertensión inducida por el embarazo (Pritchard, 1973; Tita, 2007; Tuck, 1983). Una relación incuestionable es el doble aumento de la incidencia de bacteriuria asintomática e infección urinaria. El rasgo de células falciformes no debe considerarse un impedimento para el embarazo o la anticoncepción hormonal.

La herencia es una preocupación para el feto de una madre con rasgo de células falciformes, cuando el padre porta un gen para hemoglobinas anormales que incluyen S, C y D o para el rasgo de betatalasemia. El diagnóstico prenatal se analiza en el capítulo 14 (p. 290).

Hemoglobina C y C-betatalasemia

Un aproximado de 2% de los afroamericanos son heterocigotos para la hemoglobina C, pero incluso si son homocigotos, la hemoglobina C es inocua (Nagel, 2003). Sólo cuando el rasgo de células falciformes para producir hemoglobina SC es coheredado, el rasgo es problemático. El embarazo en mujeres con hemoglobina CC homocigótica o C-betatalasemia conlleva asociaciones relativamente benignas. El **cuadro 56-3** muestra nuestras experiencias del Hospital Parkland (Maberry, 1990). Aparte de la anemia leve a moderada, los resultados del embarazo no fueron anormales. Está indicada la suplementación con ácido fólico y hierro.

CUADRO 56-3 Resultados en 72 embarazos complicados por hemoglobina CC y C-betatalasemia

	Hemoglobina CC	C-betalasemia
Mujeres (núm.)	15	5
Embarazos (núm.)	49	23
Hematócritos (rango)	27 (21-33)	30 (28-33)
Peso al nacer (g)		
Media	2 990	2 960
Rango	1 145-4 770	2 320-3 980
Muertes perinatales	1	2
Bebés sobrevivientes	42	20

Datos de Maberry, 1990.

■ Hemoglobina E

Aunque es poco común en Estados Unidos, la hemoglobina E es la segunda variante de hemoglobina más frecuente en todo el mundo. El rasgo heterocigoto E es común en el sudeste asiático. Hurst y colaboradores (1983) identificaron hemoglobina E homocigótica, hemoglobina E más betatalasemia o rasgo de hemoglobina E en 36% de los camboyanos y 25% de los laosianos. La hemoglobina EE se asocia con poca o ninguna anemia, hipocromía, microcitosis marcada o focalización de eritrocitos. Kemthong y sus colegas (2016) estudiaron 1 073 mujeres y 2 146 controles y encontraron que el rasgo de hemoglobina E no aumenta los riesgos del embarazo, aparte de la bacteriuria asintomática. Por el contrario, la E-betatalasemia doblemente heterocigótica es una causa común de anemia grave infantil en el sudeste asiático (DeLoughery, 2014). En un estudio de cohorte de 54 mujeres con embarazos únicos, Luewan y colaboradores (2009) informaron un riesgo tres veces mayor de parto prematuro y crecimiento intrauterino retardado en las mujeres afectadas. No está claro si la enfermedad de la hemoglobina SE es ominosa durante el embarazo.

■ Hemoglobinopatía en el recién nacido

Los recién nacidos con enfermedad homocigótica SS, SC y CC pueden identificarse con precisión al nacer mediante electrofore-

sis de sangre de cordón. El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos recomienda que a todos los recién nacidos se le realicen pruebas para detectar la enfermedad de células falciformes (Lin, 2007). En la mayoría de los estados, tal examen es obligatorio por ley y se realiza de manera rutinaria (capítulo 32, p. 614).

■ Diagnóstico prenatal

Hay muchas pruebas disponibles para detectar la enfermedad de células falciformes antes del parto. La mayoría se basa en el DNA y utiliza muestras de vellosidades coriónicas o muestras de líquido amniótico (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015). Varias mutaciones que codifican la hemoglobina S y otras hemoglobinas anormales se pueden detectar mediante análisis de mutación dirigida y técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (capítulo 13, p. 270).

SÍNDROMES DE TALASEMIA

Cientos de mutaciones afectan a los genes que controlan la producción de hemoglobina. Algunas de estas alteran la síntesis de una o más de las cadenas peptídicas de globina normales y pueden provocar un síndrome clínico que se caracteriza por diversos grados de eritropoyesis inefectiva, hemólisis y anemia (Benz, 2015). Las talasemias se clasifican de acuerdo con la cadena de globina que es deficiente. Las dos formas principales implican un deterioro en la producción o inestabilidad de las cadenas de alfa péptido, para causar alfatalasemia, o de las betacadenas, para causar betatalasemia. Estas pueden formarse a partir de mutaciones puntuales, deleciones o translocaciones que involucran el gen de la globina α o no α (Leung, 2012).

■ Alfatalasemias

Debido a que existen cuatro genes de alfa globina, la herencia de alfatalasemia es más complicada que para betatalasemia (Piel, 2014). Los posibles genotipos y fenotipos se muestran en el cuadro 56-4. La gravedad clínica se correlaciona estrechamente con el grado de deterioro de la síntesis de las cadenas de alfa globina. En la mayoría de las poblaciones, el “grupo” de la cadena de alfa globina o los loci de los genes se duplican en el cromosoma 16. De manera similar, las gammacadenas se duplican. Por tanto, el genotipo normal para las células diploides se puede expresar como

CUADRO 56-4 Genotipos y fenotipos de los síndromes de alfatalasemia

Genotipo	Genotipo	Fenotipo
Normal	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	Normal
α^+ -talasemia heterocigótico	$-\alpha/\alpha\alpha$ $\alpha\alpha/-\alpha$ }	Normal; portador silencioso
α^+ -talasemia homocigótico ^a	$-\alpha/-\alpha$ }	α -talasemia menor: anemia microcítica hipocrómica leve
α^0 -talasemia heterocigótico ^b	$---/\alpha\alpha$ }	
Compuesto heterocigótico α^0/α^+	$---/-\alpha$	Hgb H (β_4) con anemia hemolítica de moderada a grave
α -talasemia homocigótico	$---/---$	Enfermedad de Hgb Bart (γ_4), hidropesía fetal

^a Más común en los afroamericanos.

^b Más común en los asiáticos americanos.

$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ y $\gamma\gamma/\gamma\gamma$. Hay dos grupos principales de determinantes de alfafalasemia: α^0 -talasemia es la eliminación de ambos *loci* de un cromosoma ($--/\alpha\alpha$), mientras que α^+ -talasemia es la pérdida de un solo *locus* de un alelo ($-\alpha/\alpha\alpha$ heterocigoto) o una pérdida de cada alelo (homocigoto $-\alpha/-\alpha$).

Hay dos fenotipos principales. La eliminación de los cuatro genes de la cadena alfa globina ($--/--$) caracteriza a la alfafalasemia homocigótica. Debido a que las alfacadenas están contenidas en la hemoglobina fetal, el feto se ve afectado. Cuando no se expresa ninguno de los cuatro genes, no se producen cadenas de alfa globina, y en su lugar, la hemoglobina Bart (γ_4) y la hemoglobina H (β_4) se forman como tetrámeros anormales que no pueden transportar oxígeno (cap. 7, p. 131).

Frecuencia

La frecuencia relativa de alfafalasemia menor, enfermedad de hemoglobina H y hemoglobina Bart varía notablemente entre los grupos raciales. Todas estas variantes se encuentran en los asiáticos. En los afrodescendientes, aunque la alfafalasemia menor tiene una frecuencia aproximada de 2%, la enfermedad por hemoglobina H es rara y la hemoglobina Bart no se ha informado. Esto se debe a que es usual que los asiáticos tengan α^0 -talasemia menor heredada con ambas deleciones genéticas típicamente del mismo cromosoma ($--/\alpha\alpha$), mientras que la raza negra es usual que tenga α^+ -talasemia menor, en la cual se elimina un gen de cada cromosoma ($-\alpha/-\alpha$).

El diagnóstico de la betatalasemia menor y la alfafalasemia mayor en el feto se puede realizar mediante análisis de DNA con técnicas moleculares (Piel, 2014). El diagnóstico fetal de la hemoglobina Bart se ha descrito mediante electroforesis capilar o técnicas de cromatografía líquida de alto rendimiento (Sirichotiyakul, 2009; Srivorakun, 2009). Las pruebas genéticas moleculares para *HBA1* y *HBA2* identifican 90% de las deleciones y 10% de las mutaciones puntuales en los individuos afectados (Galanello, 2011b).

Embarazo

Los aspectos obstétricos importantes de algunos síndromes de alfafalasemia dependen del número de deleciones de genes en una mujer determinada. El estado de portador silencioso con la eliminación de un gen no tiene ninguna consecuencia. La deleción de dos genes que resultan en alfafalasemia menor se caracteriza por una anemia microcítica hipocromática de mínima a moderada. Esto se debe a un rasgo de α^0 o α^+ -talasemia, por lo que los genotipos pueden ser $-\alpha/-\alpha$ o $--/\alpha\alpha$. La diferenciación es posible sólo mediante análisis de DNA (Piel, 2014). Debido a que ninguna otra anomalía clínica acompaña a ninguna forma de alfafalasemia menor, a menudo no se reconoce y, por lo general, no tiene consecuencias maternas (Hanprasertpong, 2013). El feto con estas formas de talasemia menor tendrá hemoglobina Bart al nacer, pero a medida que disminuyan sus niveles, no se reemplazará por hemoglobina H. Los glóbulos rojos son hipocrómicos y microcíticos, y la concentración de hemoglobina es normal o ligeramente deprimida.

La enfermedad de hemoglobina H (β_4) resulta del estado heterocigoto compuesto para α^0 - más α^+ -talasemia con deleción de tres de cuatro genes alfa ($--/-\alpha$). Con un solo gen funcional de alfa globina por genoma diploide, el recién nacido tendrá glóbulos rojos anormales que contienen una mezcla de hemoglobina Bart (γ_4), hemoglobina H (β_4) y hemoglobina A. El neonato parece normal, pero pronto desarrolla anemia hemolítica, a medida que la mayoría de la hemoglobina Bart es reemplazada por hemoglobina H. En los adultos, la anemia es de moderada a grave y, casi siempre, empeora durante el embarazo.

La herencia de los cuatro genes anormales α causa una alfafalasemia homocigótica con una producción predominante de hemoglobina Bart, que tiene una afinidad apreciablemente mayor

por el oxígeno. Esto es incompatible con la vida. Hsieh y sus colegas (1989) informaron que la sangre obtenida mediante funopuntura de 20 fetos hidrópicos contenía entre 65 y 98% de hemoglobina Bart. Estos fetos nacieron muertos, o son hidrópicos y, por lo general, mueren poco después del nacimiento.

La medición ecográfica de la relación cardiotorácica fetal a las 12 a 13 semanas de gestación se puede utilizar para identificar los fetos afectados (Lam, 1999; Zhen, 2015). Se realizó la evaluación ecográfica del rendimiento miocárdico, el *índice de Tei*, en la primera mitad del embarazo. Los cambios son anteriores a la hidropesía en los fetos afectados (Luewan, 2013). La anemia grave se puede detectar mediante la velocimetría Doppler de la arteria cerebral media. El trasplante de células hemopoéticas se ha descrito para el tratamiento (Galanello, 2011a).

Betatalasemias

Las betatalasemias son las consecuencias del deterioro de la producción de la cadena de beta globina o la inestabilidad de la alfacadena. Los genes que codifican el control de la síntesis de beta globina se encuentran en el "grupo" del gen $\delta\gamma\beta$ ubicado en el cromosoma 11 (capítulo 7, p. 131). Se han descrito más de 150 mutaciones puntuales en el gen de la beta globina (Weatherall, 2010). En la betatalasemia, la producción de la betacadena disminuye y el exceso de alfacadenas precipita para causar daño a la membrana celular. Otras formas de betatalasemias son causadas por la inestabilidad de la alfacadena (Kihm, 2002).

El rasgo heterocigoto es betatalasemia menor, y los más comúnmente encontrados tienen niveles elevados de hemoglobina A2. Esta hemoglobina está compuesta por dos alfacadenas y dos globina δ , y las concentraciones suelen ser de más de 3.5%. La hemoglobina F, compuesta de dos cadenas de alfa globina y dos gamma, también suele tener concentraciones aumentadas que exceden 2%. Algunos pacientes con betatalasemia heterocigótica menor no tienen anemia, y otros tienen anemia de leve a moderada caracterizada por hipocromía y microcitosis.

La betatalasemia homocigótica, también llamada betatalasemia mayor o *anemia de Cooley*, es un trastorno grave y, con frecuencia, mortal. La hemólisis es intensa y conduce a anemia severa. Muchos pacientes se vuelven dependientes de la transfusión, y la carga de hierro posterior, junto con un aumento anormal de la absorción de hierro gastrointestinal, conduce a la hemocromatosis, que es letal en muchos casos. El trasplante de células madre se ha utilizado para tratar la betatalasemia mayor (Jagannath, 2014). Una forma heterocigótica de betatalasemia que se manifiesta clínicamente como *talasemia intermedia* produce anemia moderada.

Embarazo

Durante el embarazo, las mujeres con betatalasemia menor pueden tener anemia leve (Charoenboon, 2016). Se dan suplementos de hierro y folato. En algunas mujeres, la anemia empeorará, porque la expansión del volumen plasmático normal puede estar acompañada de eritropoyesis ligeramente subnormal.

La talasemia mayor y algunas de las otras formas graves se encontraron con poca frecuencia durante el embarazo, antes del advenimiento de la terapia de transfusión y hierro quelante. Con este tratamiento, se informaron 63 embarazos que no sufrieron complicaciones graves (Aessopos, 1999; Daskalakis, 1998). El embarazo se considera razonablemente seguro, si la función cardíaca materna es normal. Las transfusiones se administran durante el embarazo para mantener la concentración de hemoglobina en 10 g/dL. Esto se combina con la vigilancia del crecimiento fetal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015; Sheiner, 2004).

Diagnóstico prenatal

Debido a que la betatalasemia mayor es causada por numerosas mutaciones, el diagnóstico prenatal es difícil. Para un individuo dado, se realiza un análisis de mutación dirigido que requiere una identificación previa de la mutación familiar. El análisis se realiza utilizando muestras de vellosidades coriónicas y otras técnicas que se analizan en el capítulo 14 (p. 293). Se han descrito pruebas no invasivas de ácidos nucleicos fetales circulantes en plasma materno para el diagnóstico de betatalasemia (Leung, 2012; Xiong, 2015).

TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS

Trombocitopenia

Las anomalías plaquetarias pueden preceder al embarazo, desarrollarse durante el embarazo por coincidencia o ser inducidas por el embarazo. La trombocitopenia, definida por un recuento de plaquetas <150 000/μL, se identifica en casi 10% de las personas grávidas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c). De estos casos, 75% son *trombocitopenia gestacional*, mientras que 25% se debe a otras causas diferentes. Otra causa común es el síndrome de HELLP. La trombocitopenia puede ser hereditaria o idiopática, aguda o crónica, y primaria o asociada con otros trastornos. Los ejemplos se muestran en el **cuadro 56-5**.

Trombocitopenia gestacional

Burrows y Kelton (1993) informaron que 6.6% de 15 471 mujeres embarazadas tenía un recuento de plaquetas <150 000/μL, y en un 1.2%, era <100 000/μL. También señalaron que se encontró que casi 75% de las 1 027 mujeres, cuyos recuentos de plaquetas eran <150 000/μL, tenían trombocitopenia incidental de variante normal. Del resto, 21% tenía un trastorno hipertensivo del embarazo y 4% tenía un trastorno inmunológico. Un recuento de plaquetas de <80 000/μL debe desencadenar una evaluación para distintas etiologías de la trombocitopenia incidental o gestacional, que es poco probable que tenga un recuento de plaquetas <50 000/μL (Gernsheimer, 2013).

CUADRO 56-5 Algunas causas de trombocitopenia en el embarazo
Trombocitopenia gestacional: 75%
Síndromes de preeclamsia y HELLP: 20%
Coagulopatías obstétricas: DIC, MTP
Púrpura trombocitopénica inmune
Lupus eritematoso sistémico y APAS
Infecciones: síndrome vírico y sepsis
Fármacos
Anemias hemolíticas
Microangiopatías trombóticas
Malignidades

APAS (*antiphospholipid antibody syndrome*) = síndrome de anticuerpo antifosfolípido; DIC (*disseminated intravascular coagulopathy*) = coagulopatía intravascular diseminada; HELLP (*hemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count*) = hemólisis, niveles elevados de enzimas hepáticas, bajo recuento de plaquetas; MTP (*massive transfusion protocol*) = protocolo de transfusión masiva. Datos del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, 2016c; Aster, 2007; Diz-Küçükkaya, 2016.

La disminución fisiológica en la concentración de plaquetas observada con la trombocitopenia gestacional suele ser evidente en el tercer trimestre y se cree que se debe principalmente a la hemodilución. El aumento normal característico de la masa esplénica del embarazo también puede ser contribuyente (Maymon, 2006). La mayoría de la evidencia muestra que la vida de las plaquetas no cambia en el embarazo normal (Kenny, 2015).

Trombocitopenias hereditarias

El *síndrome de Bernard-Soulier* se caracteriza por la falta de glucoproteína de la membrana plaquetaria (GPIb/IX) y causa una disfunción grave. Además, las mujeres expuestas a las plaquetas fetales que llevan esta glucoproteína pueden desarrollar anticuerpos contra este antígeno GPIb/IX fetal para causar trombocitopenia fetal aloinmune (Fujimori, 1999; Peng, 1991). Una revisión sistemática de 30 embarazos en 18 mujeres informó una tasa de 33% de hemorragia posparto primaria, y la mitad de las mujeres con sangrado requirió transfusión de sangre (Peitsidis, 2010). Los revisores también describieron seis casos de trombocitopenia aloinmune neonatal y dos muertes perinatales. El monitoreo cercano durante todo el embarazo y 6 semanas después del parto es fundamental, debido a la posibilidad de hemorragia potencialmente mortal (Prabu, 2006).

La *anomalía de May-Hegglin* es un trastorno autosómico dominante caracterizado por trombocitopenia, plaquetas gigantes e inclusiones de leucocitos (Chatwani, 1992). Urato y Repke (1998) describieron a una mujer de este tipo que tuvo un parto vaginal. A pesar de un recuento de plaquetas de 16 000/μL, no sangró en exceso. El neonato heredó la anomalía, pero tampoco tuvo sangrado, a pesar de un recuento de plaquetas de 35 000/μL. Una revisión sistemática de 26 estudios con 75 embarazos en 40 mujeres reportó cuatro casos de hemorragia posparto, 34 casos de trombocitopenia neonatal y dos muertes fetales (Hussein, 2013).

Púrpura trombocitopénica inmune

La forma primaria, también denominada *púrpura trombocitopénica idiopática* (ITP, *idiopathic thrombocytopenic purpura*), generalmente es causada por un grupo de anticuerpos IgG dirigidos contra una o más glucoproteínas plaquetarias (Konkle, 2015). Las plaquetas recubiertas con anticuerpos se destruyen de forma prematura en el sistema reticuloendotelial, en especial en el bazo. Aunque no está probado, es posible que el trastorno esté mediado por autoanticuerpos dirigidos contra inmunoglobulinas asociadas a las plaquetas PAIgG, PAIgM y PAIgA. En los adultos, la trombocitopenia inmunitaria es, con mayor frecuencia, una enfermedad crónica que rara vez se resuelve de manera espontánea.

Como se muestra en el cuadro 56-5, las formas secundarias de trombocitopenia crónica mediada por el sistema inmunitario aparecen asociadas con lupus eritematoso sistémico, linfomas, leucemias y varias enfermedades sistémicas. Alrededor de 2% de los pacientes con trombocitopenia tienen pruebas serológicas positivas para el lupus y, en algunos casos, los niveles de anticuerpos anticardiolipina son altos. Por último, aproximadamente 10% de los pacientes con HIV tienen trombocitopenia asociada (Scaradavou, 2002).

Diagnóstico y manejo. Sólo unos pocos adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria se recuperan de manera espontánea, y para aquellos que no lo hacen, los recuentos de plaquetas, por lo general, oscilan entre 10 000 y 100 000/μL (George, 2014). La evidencia no sugiere que el embarazo aumente el riesgo de recaída en mujeres con enfermedad previamente diagnosticada o que

empeore la trombocitopenia en mujeres con enfermedad activa. Dicho esto, es cierto que no es inusual que las mujeres que han estado en remisión clínica durante varios años tengan trombocitopenia recurrente durante el embarazo. Aunque esto puede deberse a una vigilancia más estrecha, la hiperestrogenemia también se ha implicado.

Si el recuento de plaquetas está por debajo de 30 000 a 50 000/ μL , se considera la terapia (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c). El tratamiento primario incluye corticosteroides o inmunoglobulina intravenosa (IVIG, *intravenous immune globulin*) (Neunert, 2011). Inicialmente, se administra prednisona, 1 mg/kg al día, para suprimir la actividad fagocítica del sistema esplénico de monocitos-macrófagos. La IVIG administrada en una dosis total de 2 g/kg durante 2 a 5 días también es eficaz.

En mujeres embarazadas sin respuesta al tratamiento con corticosteroides o IVIG, la esplenectomía abierta o laparoscópica puede ser efectiva. Al final del embarazo, el parto por cesárea puede ser necesario para la exposición quirúrgica. Es común una mejoría que sigue a la esplenectomía en 1 a 3 días y alcanza un máximo en alrededor de 8 días. Los agentes citotóxicos generalmente se evitan en el embarazo, debido a los riesgos de teratogenicidad. Sin embargo, la azatioprina y el rituximab, que se usan en personas no embarazadas con ITP, se han utilizado para otras afecciones durante el embarazo. Por último, el agonista de trombopoyetina *romiplostim* ha estimulado las respuestas en algunos pacientes (DeCrooq, 2014; Imbach, 2011; Kuter, 2010).

Efectos fetales y neonatales. Las complicaciones del embarazo que se incrementan con la ITP incluyen muerte fetal, pérdida fetal y parto prematuro (Wyszynski, 2016). Los anticuerpos IgG asociados a las plaquetas atraviesan la placenta y la muerte fetal por hemorragia ocurre de manera ocasional (Webert, 2003). El feto severamente trombocitopénico tiene un mayor riesgo de hemorragia intracraneal con el trabajo de parto y el parto, pero, afortunadamente, esto es inusual. Payne y asociados (1997) revisaron estudios de ITP maternas publicados desde 1973. De 601 recién nacidos, 12% tenía trombocitopenia grave con recuentos $<50\,000/\mu\text{L}$. Seis bebés tuvieron hemorragia intracraneal, y en tres, su recuento plaquetario inicial fue $>50\,000/\mu\text{L}$. Esto es consistente con un estudio de 127 embarazos en mujeres con ITP, en el cual 10 a 15% de los neonatos tuvieron ITP transitoria (Koyama, 2012).

Los investigadores coinciden en que los recuentos de plaquetas fetales y maternos carecen de una fuerte correlación (George, 2009; Hachisuga, 2014). Debido a esto, se han evaluado los niveles de anticuerpos plaquetarios libres de IgG materna y los niveles de anticuerpos asociados a plaquetas, para predecir los recuentos de plaquetas fetales. Una vez más, sin embargo, hay poca concordancia con estos.

Los investigadores también han examinado la asociación entre la causa específica de la trombocitopenia y el riesgo de un feto trombocitopénico. Cuatro causas investigadas incluyen trombocitopenia gestacional, trombocitopenia asociada a hipertensión, trombocitopenia inmune y trombocitopenia aloinmune. Burrows y Kellon (1993) informaron recuentos de plaquetas en el cordón umbilical neonatal que midieron $<50\,000/\mu\text{L}$ en 19 de 15 932 recién nacidos consecutivos (0.12%). Sólo una de las 756 madres con trombocitopenia gestacional tuvo un recién nacido afectado. De 1 414 mujeres hipertensas con trombocitopenia, cinco recién nacidos tuvieron trombocitopenia. En contraste, de 46 madres con trombocitopenia inmunológica, cuatro bebés tuvieron trombocitopenia. La trombocitopenia aloinmune se asoció con trombocitopenia profunda y recuentos de plaquetas del cordón $<20\,000/\mu\text{L}$. Uno de estos fetos murió y otros dos tuvieron hemorragia intracraneal.

Detección de trombocitopenia fetal. Debido a que ninguna prueba predice con precisión los recuentos de plaquetas fetales, es necesario realizar un muestreo directo de sangre fetal. Scott y colaboradores (1983) obtuvieron muestras de sangre intraparto del cuero cabelludo y recomendaron el parto por cesárea para fetos con recuentos de plaquetas $<50\,000/\mu\text{L}$. Daffos y sus colegas (1985) informaron que el muestreo percutáneo de sangre del cordón umbilical (PUBS, *percutaneous umbilical cord blood sampling*) para esta indicación tenía una alta tasa de complicaciones (capítulo 14, p. 294). A la inversa, Berry y colaboradores (1997) no informaron complicaciones y describieron una confiabilidad deficiente para predecir la trombocitopenia grave, pero observaron un alto valor predictivo negativo. Payne y colaboradores (1997) resumieron seis estudios en los que se realizó un muestreo de sangre fetal para la estimación de plaquetas. Del total de 195 fetos, se encontró trombocitopenia neonatal grave $<50\,000/\mu\text{L}$ en 7%. Pero las complicaciones graves de la cordocentesis se observaron en 4.6%. Debido a la baja incidencia de trombocitopenia neonatal grave y morbilidad, no se recomiendan las determinaciones plaquetarias fetales ni el parto por cesárea (Neunert, 2011).

Trombocitopenia aloinmune. La disparidad entre los antígenos plaquetarios maternos y fetales puede estimular la producción materna de anticuerpos antiplaquetarios. Dicha aloinmunización plaquetaria puede ser grave y su fisiopatología es idéntica a la causada por los antígenos de glóbulos rojos (capítulo 15, p. 307).

■ Trombocitosis

También llamada *trombocitemia*, la trombocitosis generalmente se define como recuentos plaquetarios persistentes $>450\,000/\mu\text{L}$. Las causas comunes de la *trombocitosis secundaria* o *reactiva* son la deficiencia de hierro, la infección, las enfermedades inflamatorias y los tumores malignos (Deutsch, 2013). Los recuentos de plaquetas rara vez superan los $800\,000/\mu\text{L}$ en estos trastornos secundarios, y el pronóstico depende de la enfermedad subyacente. Por otro lado, la *trombocitosis primaria* o *esencial* es la causa de la mayoría de los casos en los que los recuentos de plaquetas superan 1 millón/ μL . Es un trastorno clonal que se debe con frecuencia a una mutación adquirida en el gen JAK2 (Konkle, 2015). La trombocitosis, por lo común, es asintomática, pero pueden desarrollarse trombosis arterial y venosa, y la trombosis se asocia con complicaciones del embarazo (Rabinerson, 2007; Randi, 2014). Estos casos deben diferenciarse del *síndrome de plaquetas pegajosas*, que también se asocia con trombosis (Rac, 2011).

Se han descrito embarazos normales en mujeres cuyo recuento plaquetario medio era >1.25 millones/ μL (Beard, 1991; Randi, 1994). Otros reportan resultados más adversos. Niittyvuopio y asociados (2004) describieron 40 embarazos en 16 mujeres con trombocitemia esencial. Casi la mitad tuvo un aborto espontáneo, muerte fetal o preeclampsia. En 63 embarazos en 36 mujeres atendidas en la Clínica Mayo, un tercio tuvo un aborto espontáneo, pero otras complicaciones del embarazo fueron poco frecuentes (Gangat, 2009). En este estudio observacional, la terapia con ácido acetilsalicílico se asoció con una tasa de aborto significativamente menor que en mujeres no tratadas, 1 *versus* 75%, respectivamente.

Los tratamientos recomendados durante el embarazo incluyen ácido acetilsalicílico, heparina de bajo peso molecular y alfa interferón (Finazzi, 2012). La terapia con alfa interferón durante el embarazo fue exitosa en 11 mujeres en la revisión de Delage y colaboradores (1996). Una de estas mujeres tenía ceguera transitoria en la mitad del embarazo, cuando su recuento de plaquetas era de 2.3 millones/ μL .

■ Microangiopatías trombóticas

Aunque no es un trastorno plaquetario primario, cierto grado de trombocitopenia acompaña a las microangiopatías trombóticas, que incluyen la *púrpura trombocitopénica trombótica* (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) y el *síndrome urémico hemolítico* (HUS, *hemolytic uremic syndrome*). Estos síndromes tienen una incidencia de 2 a 6 por millón de personas al año (Miller, 2004). Sus similitudes con el síndrome de HELLP aluden a sus ramificaciones obstétricas (George, 2014).

Etiopatología

Aunque diferentes causas explican los hallazgos variables dentro de estos síndromes, desde el punto de vista clínico, con frecuencia son indistinguibles. Se cree que la mayoría de los casos de TTP son causados por anticuerpos o por una deficiencia de ADAMTS13 en plasma (Ganesan, 2011; Sadler, 2010). Esta proteasa derivada de endotelio escinde el factor von Willebrand (vWF, *von Willebrand factor*) para disminuir su actividad. A la inversa, el HUS, por lo general, se debe al daño endotelial provocado por infecciones virales o bacterianas y se observa, principalmente, en niños (Ardissino, 2013; George, 2014).

Con la TTP, la agregación plaquetaria intravascular estimula una cascada de eventos que conducen a la insuficiencia de un órgano terminal. Hay activación y daño endotelial, pero no está claro si esto es una consecuencia o una causa. Los niveles elevados de multímeros inusualmente grandes de vWF se identifican con TTP activa. Varios defectos en el gen *ADAMTS13* crean diferentes presentaciones clínicas de microangiopatía trombótica (Camilleri, 2007; Moake, 2002, 2004). En otro esquema, los anticuerpos generados contra ADAMTS13 neutralizan su acción para escindir multímeros de vWF durante un episodio agudo. El resultado final es microtrombos de material hialino formado por plaquetas y pequeñas cantidades de fibrina dentro de las arteriolas y los capilares. Cuando son suficientes en número o tamaño, estos agregados producen isquemia o infartos en diversos órganos.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

Las microangiopatías trombóticas se caracterizan por trombocitopenia, hemólisis por fragmentación y disfunción orgánica variable. La TTP se caracteriza por la pentada de trombocitopenia, fiebre, anomalías neurológicas, insuficiencia renal y anemia hemolítica. El HUS normalmente tiene un compromiso renal más profundo y menos aberraciones neurológicas.

La trombocitopenia suele ser grave, pero, por fortuna, incluso con recuentos plaquetarios muy bajos, la hemorragia espontánea grave es poco frecuente. La hemólisis microangiopática se asocia con anemia moderada a marcada, y con frecuencia son necesarias las transfusiones de eritrocitos. El frotis de sangre se caracteriza por la fragmentación de eritrocitos con esquizocitosis. Los reticulocitos y los glóbulos rojos nucleados aumentan, los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH, *lactate dehydrogenase*) son altos y las concentraciones de haptoglobina disminuyen. La coagulopatía de consumo, aunque común, suele ser sutil y clínicamente insignificante.

Tratamiento

La piedra angular del tratamiento es la plasmaféresis con reemplazo de plasma fresco congelado. El intercambio de plasma elimina los inhibidores y reemplaza la enzima ADAMTS13 (George, 2014; Michael, 2009). El tratamiento con caplacizumab, la inmunoglobulina anti-vWF, inhibe la interacción entre multímeros

y plaquetas ultragrandes de vWF (Peyandi, 2016). Estos tratamientos han mejorado de manera notable los resultados en pacientes con estos síndromes antes fatales. Las transfusiones de glóbulos rojos son imprescindibles para la anemia potencialmente mortal. El tratamiento, por lo general, se continúa hasta que el recuento de plaquetas es $>150\,000/\mu\text{L}$. Desafortunadamente las recaídas son comunes. Además, puede haber secuelas a largo plazo, como insuficiencia renal (Dashe, 1998; Vesely, 2015). El tratamiento para el HUS asociado al embarazo, que está mediado por el complemento, utiliza el anticuerpo monoclonal humanizado anti-C5 eculizumab (Ardissino, 2013; Cañigral, 2014; Fakhouri, 2016).

Embarazo

Como se muestra en el Apéndice (p. 1256), la actividad de la enzima ADAMTS13 disminuye durante el embarazo hasta en un 50% (Sánchez-Luceros, 2004). Los niveles descienden aún más con el síndrome de preeclampsia. Esto concuerda con las opiniones prevalentes de que la TTP se ve con mayor frecuencia durante el embarazo. Dashe y sus colegas (1998) describieron las experiencias del Hospital Parkland, donde identificaron 11 embarazos complicados por estos síndromes entre casi 275 000 pacientes obstétricas, una frecuencia de 1 en 25 000.

Parece probable que parte de la incidencia más alta y desigual en el embarazo reportada por otros se deba a la inclusión de mujeres con preeclampsia grave y eclampsia (Hsu, 1995; Magann, 1994). Las diferencias que, por lo general, permiten un diagnóstico apropiado se enumeran en el [cuadro 56-6](#). Por ejemplo, la hemólisis moderada a grave es una característica bastante constante de las microangiopatías trombóticas. Pero esto rara vez es grave con el síndrome de preeclampsia, incluso cuando se complica por el síndrome de HELLP (capítulo 40, p. 719). Y, aunque hay deposición de microtrombos hialinos en el hígado con microangiopatía trombótica, la necrosis hepatocelular con niveles séricos elevados de aminotransferasa hepática característicos de la preeclampsia no es una característica común (Ganesan, 2011; Sadler, 2010). Es importante destacar que, si bien el parto es imprescindible para revertir el síndrome de preeclampsia, no hay evidencia de que la microangiopatía trombótica mejore con el parto (Dashe, 1998; Letsky, 2000). Finalmente, los síndromes microangiopáticos suelen ser recurrentes y con frecuencia no están asociados con el embarazo. Por ejemplo, siete de las 11 mujeres descritas por Dashe y sus colegas (1998) tuvieron una enfermedad recurrente cuando no estaban embarazadas o durante el primer trimestre o un embarazo posterior. George (2009) informó TTP recurrente en sólo 5 de los 36 embarazos posteriores. Dicho esto, el riesgo de preeclampsia en estas mujeres aumenta (Jiang, 2014).

A menos que el diagnóstico sea, de manera inequívoca, una de estas microangiopatías trombóticas, en lugar de la preeclampsia grave, la respuesta al embarazo debe evaluarse antes de recurrir a la plasmaféresis y al intercambio de transfusiones, la terapia con glucocorticoides a dosis masivas u otra terapia. Desafortunadamente, recuerde que la determinación de la actividad de la enzima ADAMTS13 puede ser difícil de interpretar con el síndrome HELLP (Franchini, 2007). *La plasmaféresis no está indicada para la preeclampsia-eclampsia complicada por hemólisis y trombocitopenia.*

Durante las últimas dos décadas, y coincidiendo con la plasmaféresis y el intercambio de plasma, las tasas de supervivencia materna de la microangiopatía trombótica han mejorado sustancialmente (Dashe, 1998). Aunque antes eran fatales en hasta la mitad de las madres, con tal tratamiento, Egerman y sus colegas (1996) informaron dos muertes maternas y tres fetales en 11 embarazos. Hunt y asociados (2013) informaron que la TTP representó 1% de las muertes maternas en el Reino Unido desde 2003 hasta 2008.

CUADRO 56-6 Algunos factores diferenciales entre el síndrome de HELLP y las microangiopatías trombóticas^a

	Síndrome HELLP	Microangiopatías trombóticas
Trombocitopenia	Leve/moderada	Moderada/grave
Hemólisis microangiopática (esquizocitosis)	Leve	Grave
Deficiencia de ADAMTS13	Leve/moderada	Grave
DIC	Leve	Leve
Transaminitis (AST, ALT)	Moderada/grave	Ninguno/leve
Tratamiento	Parto	Plasmaféresis

^a Incluye púrpura trombocitopénica trombótica (TT) y síndrome urémico hemolítico (HUS). ADAMTS13 (*ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif*) = ADAM metalopeptidasa con trombospodina en el motivo tipo 1, 13; AST (*aspartate transaminase*) = aspartato transaminasa; ALT (*alanine transaminase*) = alanina transaminasa; def (*deficiency*) = deficiencia; DIC = coagulopatía intravascular diseminada; HELLP = hemólisis, niveles elevados de enzimas hepáticas, bajo recuento de plaquetas.

Pronóstico a largo plazo

Las mujeres que reciben un diagnóstico de microangiopatía trombótica durante el embarazo corren el riesgo de sufrir complicaciones graves a largo plazo (Egerman, 1996). Las experiencias de Parkland incluyeron un periodo de vigilancia promedio de 9 años (Dashe, 1998). Estas mujeres tuvieron múltiples recurrencias; enfermedad renal que requiere diálisis, trasplante, o ambos; hipertensión crónica severa; y enfermedades infecciosas adquiridas por transfusión. Dos mujeres murieron mucho después del embarazo, una por complicaciones de la diálisis y otra por infección de HIV adquirida por transfusión.

En mujeres no embarazadas que se han recuperado de microangiopatías trombóticas, se han informado defectos cognitivos persistentes y discapacidades físicas (Kennedy, 2009; Lewis, 2009). Curiosamente, como se analizó en el capítulo 40 (p. 745), estos defectos cognitivos son muy similares a los encontrados en los estudios de vigilancia a largo plazo de mujeres con eclampsia (Aukes, 2009, 2012; Wiegman, 2012).

DEFECTOS DE LA COAGULACIÓN HEREDADOS

■ Hemofilias A y B

La hemorragia obstétrica puede ser, con poca frecuencia, la consecuencia de un defecto hereditario en una proteína que controla la coagulación. Los dos tipos de hemofilia son ejemplos de esto. La gravedad refleja los niveles del factor plasmático y se clasifica como leve, niveles de 6 a 30%; moderado, 2 a 5%; o grave, menos de 1% (Arruda, 2015).

La *hemofilia A* es un trastorno de transmisión recesiva ligado a X que se caracteriza por una marcada deficiencia del factor VIII. Es raro entre las mujeres, en comparación con los hombres, en quienes el estado heterocigoto es responsable de la enfermedad. Las mujeres heterocigotas tienen disminuidos los niveles de factor VIII, pero casi invariablemente el estado homocigoto es un requisito para la hemofilia A. En algunos casos, aparece de manera espontánea en mujeres, a partir de un gen recientemente mutado. La hemofilia A adquirida asociada con el embarazo a causa de los anticuerpos puede provocar una morbilidad grave relacionada con el sangrado (Tengborn, 2012). La *enfermedad de la Navidad* o la *hemofilia B* es causada por una deficiencia grave de factor IX y tiene características genéticas y clínicas similares.

Embarazo

El riesgo de hemorragia obstétrica con estos está directamente relacionado con los niveles de factor VIII o IX. Las mujeres afectadas tienen un rango de actividad que está determinado por la inactivación aleatoria del cromosoma X, la lyonización, aunque se espera que la actividad alcance un promedio de 50% (Letsky, 2000). Los niveles por debajo de 10 a 20% poseen riesgos de hemorragia. Si los niveles caen cerca de cero, este riesgo es sustancial. Sin embargo, el embarazo brinda cierta protección, porque las concentraciones de ambos factores de coagulación aumentan apreciablemente durante el embarazo normal (Apéndice, p. 1256). El tratamiento con desmopresina también puede estimular la liberación del factor VIII. Los riesgos se reducen aún más al evitar laceraciones, minimizar el uso de episiotomía y maximizar las contracciones uterinas posparto. Se deben evitar los partos vaginales quirúrgicos.

Hay pocas experiencias publicadas durante el embarazo. Kadir y colaboradores (1997) informaron que 20% de los portadores tenía hemorragia posparto. Guy y asociados (1992) revisaron cinco embarazos en mujeres con hemofilia B y, en general, los resultados fueron favorables. Recomendaron la administración de factor IX, si los niveles están por debajo de 10%. Se ha demostrado que la desmopresina en casos seleccionados reduce las complicaciones hemorrágicas obstétricas (Trigg, 2012).

Si un feto masculino tiene hemofilia, el riesgo de hemorragia aumenta después del parto en el neonato. Esto es especialmente cierto si se intenta la circuncisión.

Herencia

Si una madre tiene hemofilia A o B, todos sus hijos tendrán la enfermedad y todas sus hijas serán portadoras. Si ella es portadora, la mitad de sus hijos heredarán la enfermedad y la mitad de sus hijas serán portadoras. El diagnóstico prenatal de hemofilia es posible en algunas familias mediante biopsia de vellosidades coriónicas (capítulo 14, p. 293). El diagnóstico genético de preimplantación de la hemofilia fue revisado por Lavery (2009).

Inhibidores del factor VIII o IX

En raras ocasiones, los anticuerpos dirigidos contra el factor VIII o IX se adquieren y pueden llevar a una hemorragia en potencia mortal. Los pacientes con hemofilia desarrollan con mayor frecuencia anticuerpos, y su adquisición en pacientes sin hemofilia es extraordinaria. Se ha identificado raramente en mujeres durante el puerperio (Santoro, 2009). La característica clínica prominente es una hemorragia del tracto reproductivo severa, prolongada, repetitiva, que comienza alrededor de una semana después de un parto aparentemente sin complicaciones (Gibson, 2016). El tiempo parcial de tromboplastina activada se prolonga de manera notable. El tratamiento ha incluido múltiples transfusiones de com-

ponentes sanguíneos, terapia inmunosupresora e intentos de diversos procedimientos quirúrgicos, en especial curetaje e histerectomía. Un factor VII activado recombinante (NovoSeven) detiene el sangrado en hasta 75% de los pacientes con estos inhibidores (Arruda, 2015; Gibson, 2016).

■ Enfermedad de Von Willebrand

Hay, al menos, 20 trastornos clínicos heterogéneos que involucran aberraciones del complejo del factor VIII y disfunción plaquetaria, denominadas colectivamente *enfermedad de von Willebrand (VWD, von Willebrand disease)*. Estas anomalías son los trastornos hemorrágicos hereditarios más frecuentes y su prevalencia es tan alta como de 1 a 2% (Arruda, 2015; Pacheco, 2010). La mayoría de las variantes de von Willebrand se heredan como rasgos autosómicos dominantes, y los tipos I y II son los más comunes. En particular, el tipo I representa 75% de las variantes de von Willebrand. El tipo III, que es el más grave, es un rasgo recesivo. Aunque la mayoría de los casos de vWD adquirido se desarrolla después de los 50 años, algunos se han reportado en mujeres embarazadas (Lipkind, 2005).

Patogénesis

El *factor de von Willebrand* es una serie de glucoproteínas multiméricas plasmáticas grandes que forman parte del complejo del factor VIII. Es esencial para la adhesión plaquetaria normal al colágeno subendotelial y la formación de un tapón hemostático primario. También desempeña un papel importante en la estabilización de las propiedades coagulantes del factor VIII. El componente procoagulante es el factor VIII, una glucoproteína sintetizada por el hígado. A la inversa, el precursor de von Willebrand, que está presente en las plaquetas y en el plasma, se sintetiza por el endotelio y los megacariocitos. El antígeno del factor von Willebrand (vWF:Ag) es el determinante antigénico medido por inmunoensayos.

Presentación clínica

Las pacientes sintomáticas suelen presentarse con moretones fáciles, epistaxis, hemorragia de la mucosa y sangrado excesivo con el trauma, incluida la cirugía. Las formas autosómicas dominantes clásicas suelen causar síntomas en el estado heterocigoto. Con la vWD, las características de laboratorio a menudo incluyen un tiempo de sangramiento prolongado, tiempo parcial de tromboplastina prolongado, niveles disminuidos de antígeno vWF, actividad inmunológica y estimulante de la coagulación del factor VIII disminuida, y la incapacidad de las plaquetas de una persona afectada para reaccionar a diversos estímulos.

Embarazo

Durante el embarazo normal, los niveles maternos tanto del factor VIII como del antígeno vWF aumentan sustancialmente (Apéndice, p. 1256). Debido a esto, las mujeres embarazadas con vWD a menudo desarrollan niveles normales de actividad coagulante del factor VIII y antígeno vWF, aunque su tiempo de sangrado medido aún puede prolongarse. Si la actividad del factor VIII es muy baja o si hay sangrado, se recomienda el tratamiento. La desmopresina por infusión aumenta transitoriamente los niveles de factor VIII y de vWF (Arruda, 2015; Kujovich, 2005). Con sangrado significativo, se transfunden 15 o 20 unidades de crioprecipitado cada 12 horas. De manera alternativa, se pueden administrar concentrados de factor VIII (alfanato, hemato-P) que contienen múltiples de vWF de alto peso molecular. Lubetsky y sus colegas (1999) describieron la infusión continua con hemato-P en una mujer durante un parto vaginal. Según Chi y colaboradores (2009), la

analgesia de conducción se puede proporcionar de manera segura, si los defectos de la coagulación se han normalizado o si los agentes hemostáticos se administran de manera profiláctica.

Los resultados del embarazo en mujeres con vWD son generalmente buenos, pero la hemorragia posparto se presenta hasta en la mitad de los casos. En una cuarta parte de los 38 casos resumidos por Conti y colaboradores (1986), el sangrado se informó con aborto, parto o en el puerperio. Kadir y colaboradores (1998) reportaron sobre sus experiencias con 84 embarazos. Describieron una incidencia de 20% de hemorragia posparto inmediata y otra incidencia de 20% de hemorragia tardía. La mayoría de los casos se asociaron con niveles bajos de vWF en mujeres no tratadas, y ninguna de las pacientes tratadas en el periparto tuvo hemorragia. Más recientemente, Stoof y sus colegas (2015) revisaron 185 partos en 154 mujeres afectadas y encontraron que el riesgo de hemorragia posparto es mayor en partos con niveles más bajos de factores.

Herencia

Aunque la mayoría de las pacientes con vWD tienen variantes heterocigotas y complicaciones hemorrágicas menores asociadas, la enfermedad puede ser grave. Además, los hijos homocigotos desarrollan una grave disfunción de la coagulación. Se han descrito muestras de vellosidades coriónicas con análisis de DNA para detectar los genes faltantes. Algunas autoridades recomiendan el parto por cesárea, para evitar traumas en un feto posiblemente afectado, si la madre tiene una enfermedad grave.

■ Otros factores deficientes

En general, la actividad de la mayoría de los factores procoagulantes aumenta durante el embarazo (Apéndice, p. 1256). La *deficiencia de factor VII* es un trastorno autosómico recesivo raro. Los niveles de este factor, por lo común, se incrementan durante el embarazo, pero estos pueden aumentar ligeramente en las mujeres con deficiencia de factor VII (Fadel, 1989). Una revisión sistemática de 94 nacimientos no encontró diferencias en las tasas de hemorragia posparto con o sin profilaxis con factor recombinante VIIa (Baumann Kreuziger, 2013).

La deficiencia de *factor X* o *Stuart-Prower* es rara y se hereda como un rasgo autosómico recesivo. Los niveles de factor X generalmente aumentan en un 50% durante el embarazo normal. Konje y sus colegas (1994) describieron a una mujer que tenía una actividad del factor de 2%. Recibió tratamiento profiláctico con factor X derivado del plasma, que elevó sus niveles plasmáticos a 37%. A pesar de esto, sufrió un desprendimiento placentario intraparto. Bofill y colaboradores (1996) administraron plasma fresco congelado intraparto a una mujer con menos de 1% de actividad del factor X. Ella parió espontáneamente sin incidentes. Beksac y sus asociados (2010) describieron a una mujer con deficiencia grave de factor X que fue tratada con éxito con concentrado de complejo de protrombina profiláctica. Nance y sus colegas (2012) informaron sobre 24 embarazos, de los cuales 18 dieron como resultado un bebé sano.

La *deficiencia del factor XI, antecedente de tromboplastina plasmática*, se hereda como un rasgo autosómico. Se manifiesta como una enfermedad grave en los homocigotos, pero sólo como un defecto menor en los heterocigotos. Es más frecuente en los judíos Ashkenazi y rara vez se ve en el embarazo. Musclow y colaboradores (1987) informaron 41 partos en 17 mujeres afectadas y ninguna requirió transfusión. En 105 embarazos de 33 mujeres afectadas, Myers y sus colegas (2007) reportaron un embarazo y parto sin complicaciones en 70%. Recomendaron el tratamiento periparto con concentrado de factor XI, si se realiza un parto por cesárea y se aconseja contra la analgesia epidural a menos que se

administre el factor XI. De su revisión, Martin-Salces y colaboradores (2010) encontraron que los niveles de factor XI y la severidad del sangrado se correlacionaban pobremente en mujeres con deficiencia severa. Wiewel-Verschueren y sus colegas (2015) realizaron una revisión sistemática de 27 estudios con 372 mujeres e informaron que 18% tenía hemorragia posparto.

La deficiencia de factor XII es otro trastorno autosómico recesivo que rara vez complica el embarazo. Una mayor incidencia de tromboembolismo se encuentra en pacientes no embarazadas con esta deficiencia. Lao y colaboradores (1991) informaron sobre una mujer embarazada afectada en la que se desarrolló desprendimiento de la placenta a las 26 semanas de gestación.

La deficiencia del factor XIII es un rasgo autosómico recesivo y puede asociarse con hemorragia intracraneal materna (Letsky, 2000). En su revisión, Kadir y asociados (2009) mencionaron un mayor riesgo de aborto espontáneo recurrente y desprendimiento de placenta. También se ha informado que causa sangrado del cordón umbilical (Odame, 2014). El tratamiento es plasma fresco congelado. Naderi y sus colegas (2012) describieron 17 embarazos exitosos en mujeres que recibieron profilaxis semanal con concentrado de factor XIII.

Las anomalías del fibrinógeno, ya sean cualitativas o cuantitativas, también pueden causar anomalías en la coagulación. Las anomalías de herencia autosómica, por lo general, implican la formación de un fibrinógeno funcionalmente defectuoso, por lo común denominado *disfibrinogenemia* (Edwards, 2000). La *hipofibrinogenemia* familiar y, a veces, la *afibrinogenemia* son trastornos recesivos poco frecuentes. En algunos casos, se encuentran ambos: *hipodisfibrinogenemia* (Deering, 2003). Nuestra experiencia sugiere que la hipofibrinogenemia representa un estado autosómico dominante heterocigoto. El nivel de proteína coagulable de la trombina en estos pacientes por lo general varía de 80 a 110 mg/dL cuando no está embarazada, y esto aumenta en un 40 o 50% en el embarazo normal. Aquellas complicaciones del embarazo que dan lugar a hipofibrinogenemia adquirida, como desprendimiento de la placenta, son más comunes con la deficiencia de fibrinógeno. Trehan y Ferguson (1991) y Funai y colaboradores (1997) describieron resultados exitosos en dos mujeres afectadas en las que se administraron infusiones de fibrinógeno o plasma durante todo el embarazo.

Conducción de la analgesia con trastornos hemorrágicos

Los trastornos hemorrágicos más graves excluirían lógicamente el uso de analgesia epidural o espinal para el trabajo de parto o el parto. Sin embargo, si se controla el trastorno hemorrágico, se puede considerar una analgesia de conducción. Chi y sus colegas (2009) revisaron los resultados intraparto en 80 embarazos en 63 mujeres con un trastorno hemorrágico hereditario. Entre estas se incluyeron aquellas con deficiencia de factor XI, estado de portador de hemofilia, vWD, trastornos plaquetarios o una deficiencia de factor VII, XI o X. El bloqueo regional se utilizó en 41 pacientes. De estas, 35 tuvieron disfunción hemostática normalizada espontáneamente, y otras recibieron terapia de reemplazo profiláctica. Los revisores no reportaron complicaciones inusuales. Singh y asociados (2009) revisaron a 13 mujeres con deficiencia de factor XI. Nueve recibieron analgesia neuroaxial sin complicaciones, pero sólo después de que se transfundió plasma fresco congelado a la mayoría, para corregir el tiempo parcial de tromboplastina activada.

TROMBOFILIAS

Varias proteínas reguladoras importantes actúan como inhibidores en los sitios estratégicos de la cascada de coagulación para mantener la fluidez de la sangre. Las deficiencias hereditarias de estas

proteínas inhibitorias son causadas por mutaciones genéticas. Debido a que pueden estar asociadas con tromboembolismo recurrente, se les conoce colectivamente como *trombofilias*. Estas se discuten en el capítulo 52 (p. 1005) y son revisadas por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b).

REFERENCIAS

- Aessopos A, Karabatsos F, Farmakis D, *et al.* Pregnancy in patients with well-treated β -thalassemia: outcome for mothers and newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:360.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Hemoglobinopathies in pregnancy. *Practice Bulletin* Nro. 78, January 2007, Reaffirmed 2015.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Neural tube defects. *Practice Bulletin* Nro. 44, July 2003, Reaffirmed 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. *Practice Bulletin* Nro. 162, May 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Thrombocytopenia in pregnancy. *Practice Bulletin* Nro. 166, September 2016c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Anemia in pregnancy. *Practice Bulletin* Nro. 95, July 2008, Reaffirmed 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Inherited thrombophilias in pregnancy. *Practice Bulletin* Nro. 138, September 2013, Reaffirmed 2017b.
- Anyagbunam A, Morel MI, Merkatz IR. Antepartum fetal surveillance tests during sickle cell crisis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1081.
- Ardissino G, Ossola MW, Baffero GM, *et al.* Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122(2):487.
- Arruda VR, High KA. Coagulation disorders. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Asma S, Kozanoglu I, Tarim E, *et al.* Prophylactic red blood cell exchange may be beneficial in the management of sickle cell disease in pregnancy. *Transfusion* 2015;55(1):36.
- Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;357:580.
- Ataga LJ, Kutlar A, Kanter J, *et al.* Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017;376:1796.
- Aukes AM, de Groot JC, Aarnoudse JG, *et al.* Brain lesions several years after eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:504.e1.
- Aukes AM, de Groot JC, Wiegman MJ, *et al.* Long-term cerebral imaging after preeclampsia. *BJOG* 2012;119(9):1117.
- Azulay CE, Pariente G, Shoham-Vardi I, *et al.* Maternal anemia during pregnancy and subsequent risk for cardiovascular disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(15):1762.
- Ballas SK, McCarthy WF, Guo N, *et al.* Multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia. Exposure to hydroxyurea and pregnancy outcomes in patients with sickle cell anemia. *J Natl Med Assoc* 2009;101(10):1046.
- Baumann Kreuziger LM, Morton CT, Reding MT. Is prophylaxis required for delivery in women with factor VII deficiency? *Haemophilia* 2013;19(6):827.
- Beard J, Hillmen P, Anderson CC, *et al.* Primary thrombocythaemia in pregnancy. *Br J Haematol* 1991;77:371.
- Beksaç MS, Atak Z, Ozlü T. Severe factor X deficiency in a twin pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281(1):151.
- Benites BD, Benevides TC, Valente IS, *et al.* The effects of exchange transfusion for prevention of complications during pregnancy of sickle hemoglobin C disease patients. *Transfusion* 2016;56(1):119.
- Benz EJ. Disorders of hemoglobin. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Berry SM, Leonardi MR, Wolfe HM, *et al.* Maternal thrombocytopenia. Predicting neonatal thrombocytopenia with cordocentesis. *J Reprod Med* 1997;42:276.
- Bo L, Mei-Ying L, Yang Z, *et al.* Aplastic anemia associated with pregnancy: maternal and fetal complications. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(7):1120.
- Boafor TK, Olayemi E, Galadanci N, *et al.* Pregnancy outcomes in women with sickle-cell disease in low and high income countries: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016;123(5):691.
- Bofill JA, Young RA, Perry KG Jr. Successful pregnancy in a woman with severe factor X deficiency. *Obstet Gynecol* 1996;88:723.

- Boga C, Ozdogu H. Pregnancy and sickle cell disease: a review of the current literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;98:364.
- Borgna-Pignatti C, Marradi P, Rugolotto S, et al. Successful pregnancy after bone marrow transplantation for thalassaemia. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:235.
- Boulet SL, Okoroh EM, Azonobi I, et al. Sickle cell disease in pregnancy: maternal complications in a Medicaid-enrolled population. *Matern Child Health J* 2013;17(2):200.
- Bourantas K, Makrydimas G, Georgiou I, et al. Aplastic anemia: report of a case with recurrent episodes in consecutive pregnancies. *J Reprod Med* 1997;42:672.
- Breyman C, Milman N, Mezzacasa A, et al. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med* 2017;45(4):443.
- Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
- Buonanno FS, Schmahmann JD, Romero JM, et al. Case 10–2016: A 22-year-old man with sickle cell disease, headache, and difficulty speaking. *N Engl J Med* 2016;374:1265.
- Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993;329:1463.
- Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015;372:1832.
- Camilleri RS, Cohen H, Mackie I, et al. Prevalence of the ADAMTS13 missense mutation R1060W in late onset adult thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2007;6(2):331.
- Camous J, N'da A, Etienne-Julian M, et al. Anesthetic management of pregnant women with sickle cell diseases—effect on postnatal sickling complications. *Can J Anaesth* 2008;55:276.
- Cañigral C, Moscardó F, Castro C, et al. Eculizumab for the treatment of pregnancy-related atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hematol* 2014; 93(8):1421.
- Casadevall N, Natataf J, Viron B, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:469.
- Cavenee MR, Cox SM, Mason R, et al. Erythropoietin in pregnancies complicated by pyelonephritis. *Obstet Gynecol* 1994;84:252.
- Celkan T, Alhaj S. Prenatal diagnosis of hereditary spherocytosis with osmotic fragility test. *Indian Pediatr* 2008;45(1):63.
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *MMWR* 1989;38:400.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMWR* 1998;47:1.
- Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 2008;111:927.
- Charoenboon C, Jatavan P, Traisrisilp K, et al. Pregnancy outcomes among women with beta-thalassemia trait. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293(4):771.
- Chatwani A, Bruder N, Shapiro T, et al. May–Hegglin anomaly: a rare case of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166: 143.
- Chi C, Lee CA, England A, et al. Obstetric analgesia and anaesthesia in women with inherited bleeding disorders. *Thromb Haemost* 2009;101(6): 1104.
- Choudhry VP, Gupta S, Gupta M, et al. Pregnancy associated aplastic anemia—a series of 10 cases with review of literature. *Hematology* 2002;7(4): 233.
- Conti M, Mari D, Conti E, et al. Pregnancy in women with different types of von Willebrand disease. *Obstet Gynecol* 1986;68:282.
- Cox SM, Shelburne P, Mason R, et al. Mechanisms of hemolysis and anemia associated with acute antepartum pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:587.
- Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, et al. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:453.
- Cunningham FG, Nelson DB. Disseminated intravascular coagulation syndromes in obstetrics. *Obstet Gynecol* 2015;126(5):999.
- Cunningham FG, Pritchard JA. Prophylactic transfusions of normal red blood cells during pregnancies complicated by sickle cell hemoglobinopathies. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:994.
- Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GDV, et al. Idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events. *Obstet Gynecol* 1986;67:157.
- Cunningham FG, Pritchard JA, Mason R. Pregnancy and sickle hemoglobinopathy: results with and without prophylactic transfusions. *Obstet Gynecol* 1983;62:419.
- Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR* 2016;65(3):1.
- Cyganek A, Pietrzak B, Kociszewska-Najman B, et al. Anemia treatment with erythropoietin in pregnant renal recipients. *Transplant Proc* 2011; 43(8):2970.
- Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with the use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:655.
- Dalle JH. Hematopoietic stem cell transplantation in SCD. *C R Biol* 2013;336(3): 148.
- Daru J, Cooper NA, Khan KS. Systematic review of randomized trials of the effect of iron supplementation on iron stores and oxygen carrying capacity in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95(3):270.
- Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;91: 662.
- Daskalakis GJ, Papageorgiou IS, Antsaklis AJ, et al. Pregnancy and homozygous beta thalassaemia major. *BJOG* 1998;105:1028.
- DeBaun MR, Gordon M, McKinsty RC, et al. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2014;371: 699.
- Decroocq J, Marcellin L, Le Ray C, et al. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;124(2 pt 2 Suppl 1):481.
- Deering SH, Landy HL, Tchabo N, et al. Hypodysfibrinogenemia during pregnancy, labor, and delivery. *Obstet Gynecol* 2003;101:1092.
- De Gramont A, Krulik M, Debray J. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and pregnancy. *Lancet* 1987;1:868.
- de Guibert S, Peffault de Latour R, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy before the eculizumab era: the French experience. *Haematologica* 2011;96(9):1276.
- Delage R, Demers C, Cantin G, et al. Treatment of essential thrombocythemia during pregnancy with interferon- α . *Obstet Gynecol* 1996;87:814.
- DeLoughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med* 2014;371:1324.
- Deutsch VR, Tomer A. Advances in megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis: from bench to bedside. *Br J Haematol* 2013;161(6):778.
- Dhingra S, Wiener JJ, Jackson H. Management of cold agglutinin-immune hemolytic anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:485.
- Diz-Küçükkaya R, Chen J, Geddis A, et al. Thrombocytopenia. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al (eds.). *Williams Hematology*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2010.
- Dolan LM, Ryan M, Moohan J. Pyruvate kinase deficiency in pregnancy complicated by iron overload. *BJOG* 2002;109:844.
- Dotters-Katz SK, Grotegut CA, Heine RP. The effects of anemia on pregnancy outcome with pyelonephritis. *Inf Dis Obstet Gynecol* 2013;780960.
- Drassinower D, Lavery JA, Friedman AM, et al. The effect of maternal haematocrit on offspring IQ at 4 and 7 years of age: a secondary analysis. *BJOG* 2016;123(13):2087.
- Edwards RZ, Rijhsinghani A. Dysfibrinogenemia and placental abruption. *Obstet Gynecol* 2000;95:1043.
- Egerman RS, Witlin AG, Friedman SA, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy: review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1996;195:950.
- Eliyahu S, Shalev E. A successful pregnancy after bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia with pretransplant conditioning of total lymph-node irradiation and cyclophosphamide. *Br J Haematol* 1994;86:649.
- Elstein D, Granovsky-Grisaru S, Rabinowitz R, et al. Use of enzyme replacement therapy for Gaucher disease during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1509.
- Fadel HE, Krauss JS. Factor VII deficiency and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;73:453.
- Faivre L, Meerpohl J, Da Costa L, et al. High-risk pregnancies in Diamond-Blackfan anemia: a survey of 64 pregnancies from the French and German registries. *Haematologica* 2006;91:530.
- Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci* 2016;54(2):199.
- Fieni S, Bonfanti L, Gramellini D, et al. Clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: a case report and updated review. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:593.
- Finazzi G. How to manage essential thrombocythemia. *Leukemia* 2012;26(5): 875.
- Franchini M, Montagnana M, Targher G, et al. Reduced von Willebrand factor-cleaving protease levels in secondary thrombotic microangiopathies and other diseases. *Semin Thromb Hemost* 2007;33(8):787.
- Fujimori K, Ohto H, Honda S, et al. Antepartum diagnosis of fetal intracranial hemorrhage due to maternal Bernard-Soulier syndrome. *Obstet Gynecol* 1999;94:817.

- Funai EF, Klein SA, Lockwood CJ. Successful pregnancy outcome in a patient with both congenital hypofibrinogenemia and protein S deficiency. *Obstet Gynecol* 1997;90:858.
- Galanello R, Cao A. Alpha-thalassemia. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al (eds.). *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 2011a.
- Galanello R, Cao A. Gene test review. Alpha-thalassemia. *Genet Med* 2011b; 13(2):83.
- Gallagher PG. The red blood cell membrane and its disorders: hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and related diseases. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al (eds.). *Williams Hematology*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2010.
- Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2000;344:17.
- Ganesan C, Maynard SE. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J Nephrol* 2011;24(5):554.
- Gangat N, Wolansky AP, Schwager S, et al. Predictors of pregnancy outcomes in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies. *Eur J Haematol* 2009;82(5):350.
- Garratty G. Severe reactions associated with transfusion of patients with sickle cell disease. *Transfusion* 1997;37:357.
- Garratty G, Leger RM, Arndt PA. Severe immune hemolytic anemia associated with prophylactic use of cefotetan in obstetric and gynecologic procedures. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:103.
- George JN. The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: overview of pathogenesis (experience of The Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989-2007). *Kidney Int* 2009;75(112):S8.
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:654.
- Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013;121(1):38.
- Gibson CJ, Berliner N, Miller AL, et al. A bruising loss. *N Engl J Med* 2016; 375:76.
- Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004; 350:886.
- Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med* 2008;359:2254.
- Granovsky-Grisaru S, Aboulafia Y, Diamant YZ, et al. Gynecologic and obstetric aspects of Gaucher's disease: a survey of 53 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1284.
- Granovsky-Grisaru S, Belmatoug N, vom Dahl S, et al. The management of pregnancy in Gaucher disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;156(1):3.
- Green AM, Kupfer GM. Fanconi anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23(2):193.
- Griesshammer M, Struve S, Harrison CM. Essential thrombocythemia/polycythemia vera and pregnancy: the need for an observational study in Europe. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:422.
- Grigoriadis C, Tympa A, Liapi A, et al. Alpha-methyl dopa-induced autoimmune hemolytic anemia in the third trimester of pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013;150278.
- Grossetti E, Carles G, El Guindi W, et al. Selective prophylactic transfusion in sickle cell disease. *Acta Obstet Gynecol* 2009;88:1090.
- Guy GP, Baxi LV, Hurler-Jensen A, et al. An unusual complication in a gravida with factor IX deficiency: case report with review of the literature. *Obstet Gynecol* 1992;80:502.
- Hachisuga K, Hidaka N, Fujita Y, et al. Can we predict neonatal thrombocytopenia in offspring of women with idiopathic thrombocytopenic purpura? *Blood Res* 2014;49(4):259.
- Haddad LB, Curtis KM, Legard-Williams JK, et al. Contraception for individuals with sickle cell disease: a systematic review of the literature. *Contraception* 2012;85(6):527.
- Hanprasertpong T, Kor-Anantakul O, Leetanaporn R, et al. Pregnancy outcomes amongst thalassemia traits. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(5): 1051.
- Happe SK, Zofkie AC, Nelson DB. Microangiopathic hemolytic anemia due to malignancy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;128:1437.
- Harrison C. Do we know more about essential thrombocythemia because of JAK2V617F? *Curr Hematol Malig Rep* 2009;4(1):25.
- Henney MM, Hoppe CC, Abboud MR, et al. A multinational trial of prasugrel for sickle cell vaso-occlusive events. *N Engl J Med* 2016;374:625.
- Hesdorffer CS, Longo DL. Drug-induced megaloblastic anemia. *N Engl J Med* 2015;373:1649.
- Hsieh FJ, Chang FM, Ko TM, et al. The antenatal blood gas and acid-base status of normal fetuses and hydropic fetuses with Bart hemoglobinopathy. *Obstet Gynecol* 1989;74:722.
- Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, et al. Allogenic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 2009;361(24):2309.
- Hsu HW, Belfort MA, Vernino S, et al. Postpartum thrombotic thrombocytopenic purpura complicated by Budd-Chiari syndrome. *Obstet Gynecol* 1995;85:839.
- Huhta JC, Linask K. When should we prescribe high-dose folic acid to prevent congenital heart defects? *Curr Opin Cardiol* 2015;30(1):125.
- Hunt BJ, Thomas-Dewing RR, Bramham K, et al. Preventing maternal deaths due to acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39(1):347.
- Hurst D, Little B, Kleman KM, et al. Anemia and hemoglobinopathies in Southeast Asian refugee children. *J Pediatric* 1983;102:692.
- Hussein BA, Gomez K, Kadir RA. May-Hegglin anomaly and pregnancy: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24(5):554.
- Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2011;365(8):734.
- Italia KY, Jijina FF, Chandrakala S, et al. Exposure to hydroxyurea during pregnancy in sickle-beta thalassemia: a report of 2 cases. *J Clin Pharmacol* 2010;50(2):231.
- Jagannath VA, Fedorowicz Z, Al Hajeri A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for people with β -thalassaemia major. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD008708.
- Jiang Y, McIntosh JJ, Reese JA, et al. Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2014;123(11): 1674.
- Kadir R, Chi C, Bolton-Maggs P. Pregnancy and rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15(5):990.
- Kadir RA, Economides DL, Braithwaite J, et al. The obstetric experience of carriers of haemophilia. *BJOG* 1997;104:803.
- Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, et al. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *BJOG* 1998;105:314.
- Kelly RJ, Hochsman B, Szer J, et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2015;373(11):1032.
- Kemthong W, Jatavan P, Traisrisilp K, et al. Pregnancy outcomes among women with hemoglobin E trait. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(7): 1146.
- Kennedy AS, Lewis QF, Scott JG, et al. Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2009;49(6):1092.
- Kenny L, McCrae K, Cunningham FG. Platelets, coagulation, and the liver. In: Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4th ed. London: Academic Press; 2015.
- Kidanto HL, Mogren I, Lindmark G, et al. Risks for preterm delivery and low birth weight are independently increased by severity of maternal anaemia. *S Afr Med J* 2009;99(2):98.
- Kihm AJ, Kong Y, Hong W, et al. An abundant erythroid protein that stabilizes free alpha-haemoglobin. *Nature* 2002;417(6890):758.
- Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2016;172(2):187.
- Kim DK, Bridges CB, Harriman KH, et al. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older—United States, 2016. *MMWR* 2016;65(4):88.
- Koenig MD, Tussing-Humphreys LT, Day J, et al. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients* 2014;6(8):3062.
- Konje JC, Murphy P, de Chazal R, et al. Severe factor X deficiency and successful pregnancy. *BJOG* 1994;101:910.
- Konkle BA. Disorder of platelets and vessel wall. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Koshy M, Burd L, Wallace D, et al. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease: a randomized cooperative study. *N Engl J Med* 1988;319:1447.
- Koyama S, Tomimatsu T, Kanagawa T, et al. Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2012;87(1):15.
- Krafft A, Perewusnyk G, Häseler E, et al. Effect of postpartum iron supplementation on red cell and iron parameters in non-anaemic iron-deficient women: a randomized placebo-controlled study. *BJOG* 2005;112: 445.
- Kreher S, Ochsenreither S, Trappe RU, et al. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the haemostasis working party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH.V.) 2014;93(12):1953.
- Kujovich JL. Von Willebrand disease and pregnancy. *J Thromb Haemost* 2005;3: 246.

- Kumar KJ, Asha N, Murthy DS, *et al.* Maternal anemia in various trimesters and its effect on newborn weight and maturity: an observational study. *Int J Prev Med* 2013;4(2):193.
- Kumar R, Advani AR, Sharan J, *et al.* Pregnancy induced hemolytic anemia: an unexplained entity. *Ann Hematol* 2001;80:623.
- Kuo K, Caughey AB. Contemporary outcomes of sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(4):505.e1.
- Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, *et al.* Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010;363(20):1889.
- Kwon JY, Lee Y, Shin JC, *et al.* Supportive management of pregnancy-associated aplastic anemia. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95:115.
- Lam YH, Tang MHY, Lee CP, *et al.* Prenatal ultrasonographic prediction of homozygous type 1 alpha-thalassemia at 12 to 13 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:148.
- Lao TT, Lewinsky RM, Ohlsson A, *et al.* Factor XII deficiency and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:491.
- Larsen S, Bjelland EK, Haavaldsen C, *et al.* Placental weight in pregnancies with high or low hemoglobin concentrations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;206:48.
- Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol* 2009;144(3):303.
- Lesage N, Deneux Tharaux C, Saucedo M, *et al.* Maternal mortality among women with sickle-cell disease in France, 1996–2009. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;194:183.
- Letsky EA. Hematologic disorders. In: Barron WM, Lindheimer MD (eds.). *Medical Disorders During Pregnancy*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2000.
- Leung TY, Lao TT. Thalassemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26(1):37.
- Lewis QF, Lanneau MS, Mathias SD, *et al.* Long-term deficits in health-related quality of life after recovery from thrombotic thrombocytopenia purpura. *Transfusion* 2009;49(1):118.
- Lin K, Barton MB. Screening for hemoglobinopathies in newborns: reaffirmation update for the U.S. Preventative Task Force. AHRQ Publication Nro. 07–05104-EF-1, 2007.
- Lipkind HS, Kurtis JD, Powrie R, *et al.* Acquired von Willebrand disease: management of labor and delivery with intravenous dexamethasone, continuous factor concentrate, and immunoglobulin infusion. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:2067.
- Lipton JM, Ellis SR. Diamond-Blackfan anemia: diagnosis, treatment, and molecular pathogenesis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(2):261.
- Lubetsky A, Schulman S, Varon D, *et al.* Safety and efficacy of continuous infusion of a combined factor VIII–von Willebrand factor (vWF) concentrate (Haemate-P) in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1999;81:229.
- Luewan S, Srisupundit K, Tongsong T. Outcomes of pregnancies complicated by beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104(3):203.
- Luewan S, Tongprasert F, Srisupundit K, *et al.* Fetal myocardial performance (Tei) index in fetal hemoglobin Bart's disease. *Ultraschall Med* 2013;34(4):355.
- Luzzatto L. Hemolytic anemias and anemia due to blood loss. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Maberry MC, Mason RA, Cunningham FG, *et al.* Pregnancy complicated by hemoglobin CC and C–beta-thalassemia disease. *Obstet Gynecol* 1990;76:324.
- Maberry MC, Mason RA, Cunningham FG, *et al.* Pregnancy complicated by hereditary spherocytosis. *Obstet Gynecol* 1992;79:735.
- Magann EF, Bass D, Chauhan SP, *et al.* Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1148.
- Malinowski AK, Shehata N, D'Souza R, *et al.* Prophylactic transfusion for pregnant women with sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2015;126(21):2424.
- Marti-Carvajal AJ, Peña-Martí GE, Comunián-Carrasco G, *et al.* Interventions for treating painful sickle cell crisis during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD006786.
- Martin-Salces M, Jimenez-Yuste V, Alvarez MT, *et al.* Factor XI deficiency: review and management in pregnant women. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16(2):209.
- Maymon R, Strauss S, Vaknin Z, *et al.* Normal sonographic values of maternal spleen size throughout pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 2006;32(12):1827.
- McCoy JM, Stonecash RE, Cournoyer D, *et al.* Epoetin-associated pure red cell aplasia: past, present, and future considerations. *Transfusion* 2008;48(8):1754.
- Medoff BD, Shepard JO, Smith RN, *et al.* Case 17–2005: a 22-year-old woman with back and leg pain and respiratory failure. *N Engl J Med* 2005;352:2425.
- Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, *et al.* Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD003595.
- Miller DP, Kaye JA, Shea K, *et al.* Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Epidemiology* 2004;15:208.
- Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589.
- Moake JL. Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2004;41:4.
- Mockenhaupt FP, Mandelkow J, Till H, *et al.* Reduced prevalence of *Plasmodium falciparum* infection and of concomitant anaemia in pregnant women with heterozygous G6PD deficiency. *Trop Med Int Health* 2003;8:118.
- Moise KJ Jr. Umbilical cord stem cells. *Obstet Gynecol* 2005;106:1393.
- Mujica-Coopman MF, Brito A, López de Romaña D, *et al.* Prevalence of Anemia in Latin America and the Caribbean. *Food Nutr Bull* 2015;36:2 suppl:S119.
- Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RG, *et al.* Relation of haemoglobin levels in first and second trimester to outcome of pregnancy. *Lancet* 1986;1:992.
- Musclow CE, Goldenberg H, Bernstein EP, *et al.* Factor XI deficiency presenting as hemarthrosis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:178.
- Myers B, Pavorod S, Kean L, *et al.* Pregnancy outcome in Factor XI deficiency: incidence of miscarriage, antenatal and postnatal haemorrhage in 33 women with Factor XI deficiency. *BJOG* 2007;114:643.
- Naderi M, Eshghi P, Cohan N, *et al.* Successful delivery in patients with FXIII deficiency receiving prophylaxis: report of 17 cases in Iran. *Haemophilia* 2012;18(5):773.
- Nagel RL, Fabry ME, Steinberg MH. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev* 2003;17(3):167.
- Nance D, Josephson NC, Paulyson-Nunez K, *et al.* Factor X deficiency and pregnancy: preconception counselling and therapeutic options. *Haemophilia* 2012;18(3):e277.
- Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected duration of recovery. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:1.e1.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, *et al.* The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190.
- Ngô C, Kayem G, Habibi A, *et al.* Pregnancy in sickle cell disease: maternal and fetal outcomes in a population receiving prophylactic partial exchange transfusions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152(2):138.
- Niittyvuopio R, Juvonen E, Kaaja R, *et al.* Pregnancy in essential thrombocythaemia: experience with 40 pregnancies. *Eur J Haematol* 2004;73:431.
- Odame JE, Chan AK, Breakey VR. Factor XIII deficiency management: a review of the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25(3):199.
- Okusanya BO, Oladapo OT. Prophylactic versus selective blood transfusion for sickle cell disease in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD010378.
- Olmes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, *et al.* Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med* 2012;367(1):11.
- Orfali KA, Ohene-Awuakwa Y, Ball SE. Diamond Blackfan anaemia in the UK: clinical and genetic heterogeneity. *Br J Haematol* 2004;125(2):243.
- Oranganje C, Nemecek E, Oniyangi O. Hematopoietic stem cell transplantation for children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD007001.
- Oteng-Ntim E, Meeks D, Seed PT, *et al.* Adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: systematic review and meta-analysis. *Blood* 2015;125(21):3316.
- Pacheco LD, Constantine MM, Saade GR. von Willebrand disease and pregnancy: a practical approach for the diagnosis and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(3):194.
- Pajor A, Lehoczyk D, Szakács Z. Pregnancy and hereditary spherocytosis. *Arch Gynecol Obstet* 1993;253:37.
- Parker C, Omine M, Richards S, *et al.* Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106:3699.
- Payne SD, Resnik R, Moore TR, *et al.* Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1):149.
- Peitsidis P, Datta T, Pafilis I, *et al.* Bernard-Soulier syndrome in pregnancy: a systematic review. *Haemophilia* 2010;16(4):584.

- Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, *et al.* Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD009997.
- Peng TC, Kickler TS, Bell WR, *et al.* Obstetric complications in a patient with Bernard-Soulier syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:425.
- Peyandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, *et al.* Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2016;374:511.
- Piel FB, Weatherall DJ. The α -Thalassemias. *N Engl J Med* 2014;371:20.
- Pinto FO, Roberts I. Cord blood stem cell transplantation for haemoglobinopathies. *Br J Haematol* 2008;141(3):309.
- Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2008;358:1362.
- Prabu P, Parapia LA. Bernard-Soulier syndrome in pregnancy. *Clin Lab Haem* 2006;28:198.
- Pritchard JA, Scott DE, Whalley PJ, *et al.* The effects of maternal sickle cell hemoglobinopathies and sickle cell trait on reproductive performance. *Am J Obstet Gynecol* 1973;117:662.
- Provan D, Weatherall D. Red cells II: acquired anaemias and polycythaemia. *Lancet* 2000;355:1260.
- Puig A, Dighe AS. Case 20–2013: a 29-year-old man with anemia and jaundice. *N Engl J Med* 2013;368(26):2502.
- Rabinerson D, Fradin Z, Zeidman A, *et al.* Vulvar hematoma after cunnilingus in a teenager with essential thrombocythemia: a case report. *J Reprod Med* 2007;52:458.
- Rac MW, Crawford NM, Worley KC. Extensive thrombosis and first-trimester pregnancy loss caused by sticky platelet syndrome. *Obstet Gynecol* 2011;117(2 part 2):501.
- Ramin SM, Vidaeff AC, Yeomans ER, *et al.* Chronic renal disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:1531.
- Randi ML, Barbone E, Rossi C, *et al.* Essential thrombocythemia and pregnancy. A report of six normal pregnancies in five untreated patients. *Obstet Gynecol* 1994;83:915.
- Randi ML, Bertozzi I, Rumi E, *et al.* Pregnancy complications predict thrombotic events in young women with essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 2014;89(3):306.
- Ray JG, Burrows RF, Ginsberg JS, *et al.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis* 2000;30(3):103.
- Rees DC, Olujohungbe AD, Parker NE, *et al.* Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2003;120:744.
- Rencic J, Zhou M, Hsu G, *et al.* Circling back for the diagnosis. *N Engl J Med* 2017;377:1778.
- Riebel J-A, Hacin-Bey-Abina S, Payen E, *et al.* Gene therapy in a patient with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017;376:848.
- Rink BD, Gonik B, Chmait RH, *et al.* Maternal hemolysis after intravenous immunoglobulin treatment in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 2013;121(2 Pt 2 Suppl 1):471.
- Robinson S, Bewley S, Hunt BJ, *et al.* The management and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera. *Haematol* 2005;90:1477.
- Rogers DT, Molokie R. Sickle cell disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37(2):223.
- Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, *et al.* Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA* 2003;289:1130.
- Ru Y, Pressman EK, Cooper EM, *et al.* Iron deficiency and anemia are prevalent in women with multiple gestations. *Am J Clin Nutr* 2016;104(4):1052.
- Rukuni R, Bhattacharya S, Murphy MF, *et al.* Maternal and neonatal outcomes of antenatal anemia in a Scottish population: a retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95(5):555.
- Sadler JE, Ponca M. Antibody-mediated thrombotic disorders: thrombotic disorders: thrombotic thrombocytopenic purpura and heparin-induced thrombocytopenia. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, *et al.* (eds.). *Williams Hematology*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2010.
- Sánchez-Luceros A, Farias CE, Amaral MM, *et al.* von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost* 2004;92(6):1320.
- Sanders JE, Hawley J, Levy W, *et al.* Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:3045.
- Santoro RC, Prejanò S. Postpartum-acquired haemophilia A: a description of three cases and literature review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20(6):461.
- Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, *et al.* High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risk for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2000;96:741.
- Scaradavou A. HIV-related thrombocytopenia. *Blood Rev* 2002;16:73.
- Scott JR, Rote NS, Cruikshank DP. Antiplatelet antibodies and platelet counts in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:932.
- Sheiner E, Levy A, Yerushalmi R, *et al.* Beta-thalassemia minor during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:1273.
- Shenoy S. Umbilical cord blood: an evolving stem cell source for sickle cell disease transplants. *Stem Cells Transl Med* 2013;2(5):337.
- Shi Q, Leng W, Wazir R, *et al.* Intravenous iron sucrose versus oral iron in the treatment of pregnancy with iron deficiency anaemia: a systematic review. *Gynecol Obstet* 2015;80(3):170.
- Shirel T, Hubler CP, Shah R, *et al.* Maternal opioid dose is associated with neonatal abstinence syndrome in children born to women with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2016;91(4):416.
- Singh A, Harnett MJ, Connors JM, *et al.* Factor XI deficiency and obstetrical anesthesia. *Anesth Analg* 2009;108:1882.
- Sirichotiyakul S, Saetung R, Sanguanserm S. Prenatal diagnosis of beta-thalassemia/Hb E by hemoglobin typing compared to DNA analysis. *Hemoglobin* 2009;33(1):17.
- Spivak JL. Polycythemia vera and other myeloproliferative neoplasms. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Srivorakun H, Fucharoen G, Sae-Ung N, *et al.* Analysis of fetal blood using capillary electrophoresis system: a simple method for prenatal diagnosis of severe thalassemia diseases. *Eur J Haematol* 2009;83(1):79.
- Stabler SP. Vitamin B₁₂ deficiency. *N Engl J Med* 2013;368(2):149.
- Stalder MP, Rovó A, Halter J, *et al.* Aplastic anemia and concomitant autoimmune diseases. *Ann Hematol* 2009;88(7):659.
- Starkens NF, Bell WR, Kickler TS. Unexplained hemolytic anemia associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:617.
- Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, *et al.* Global, regional, and national trends in hemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and nonpregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representation data. *Lancet Glob Health* 2013;1:e16.
- Stoof SC, van Steenberg HW, Zwagemaker A, *et al.* Primary postpartum haemorrhage in women with von Willebrand disease or carriership of haemophilia despite specialized care: a retrospective survey. *Haemophilia* 2015;21(4):505.
- Tefferi A, Solberg LA, Silverstein MN. A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med* 2000;109:141.
- Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, *et al.* Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG* 2012;119(12):1529.
- Tita AT, Biggio JR, Chapman V, *et al.* Perinatal and maternal outcomes in women with sickle or hemoglobin C trait. *Obstet Gynecol* 2007;110:1113.
- Townsend DM, Scheinberg P, Winkler T, *et al.* Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N Engl J Med* 2017;376:1540.
- Tran TD, Tran T, Simpson JA, *et al.* Infant motor development in rural Vietnam and intrauterine exposures to anaemia, iron deficiency and common mental disorders: a prospective community-based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:8.
- Trehan AK, Fergusson ILC. Congenital afibrinogenemia and successful pregnancy outcome. Case report. *BJOG* 1991;98:722.
- Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, *et al.* A systematic review: the use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 2012;18(1):25.
- Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, *et al.* Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am J Med* 2009;122(6):507.
- Tuck SM, Studd JW, White JM. Pregnancy in women with sickle cell trait. *BJOG* 1983;90:108.
- Turner JM, Kaplan JB, Cohen HW, *et al.* Exchange versus simple transfusion for acute chest syndrome in sickle cell anemia adults. *Transfusion* 2009;49(5):863.
- Urato AC, Repke JT. May-Hegglin anomaly: a case of vaginal delivery when both mother and fetus are affected. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:260.
- Vandevijvere S, Amsalkhir S, Oyen HV, *et al.* Iron status and its determinants in a nationally representative sample of pregnant women. *J Acad Nutr Diet* 2013;113(5):659.
- Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Griesshammer M, *et al.* Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 2015;372:426.

- Veille J, Hanson R. Left ventricular systolic and diastolic function in pregnant patients with sickle cell disease. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:107.
- Verstraete S, Verstraete R. Successful epidural analgesia for a vaso-occlusive crisis of sickle cell disease during pregnancy: a case report. *J Anesth* 2012;26(5):783.
- Vesely SK. Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: morbidity mortality, and risks during pregnancy. *J Throm Haemost* 2015;13: suppl 1:S216.
- Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342:1855.
- Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, et al. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:125.e1.
- Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol* 2008;142(6):859.
- von Tempelhoff GF, Heilmann L, Rudig L, et al. Mean maternal second-trimester hemoglobin concentration and outcome of pregnancy: a population based study. *Clin Appl Thromb/Hemost* 2008;14:19.
- Wax JR, Pinette MG, Cartin A, et al. Pyruvate kinase deficiency complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109:553.
- Weatherall D. The thalassemias: disorders of globin chain synthesis. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al (eds.). *Williams Hematology*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2010.
- Webert KE, Mittal R, Sigouin C, et al. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; 102:4306.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1011.
- Wiegman MF, DeGroot JC, Jansonius NM, et al. Long-term visual functioning after eclampsia. *Obstet Gynecol* 2012;119(5):959.
- Wiewel-Verschueren S, Arendz IJ, M Knol H, et al. Gynaecological and obstetrical bleeding in women with factor XI deficiency—a systematic review. *Haemophilia* 2015.
- Winder AD, Johnson S, Murphy J, et al. Epidural analgesia for treatment of a sickle cell crisis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;118(2 Pt 2):495.
- Wright DE, Rosovsky RP, Platt MY. Case 36–2013: a 38-year-old woman with anemia and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2013;369:21.
- World Health Organization. Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. [Internet]. 2012. [citado 9 Nov 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77770/1/9789241501996_eng.pdf?ua=1.
- Wyszynski DF, Carman WJ, Cantor AB, et al. Pregnancy and birth outcomes among women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pregnancy* 2016;8297407.
- Xiong L, Barrett AN, Hua R, et al. Non-invasive prenatal diagnostic testing for β -thalassaemia using cell-free fetal DNA and next generation sequencing. *Prenat Diagn* 2015;35(3):258.
- Yawata Y, Kanzaki A, Yawata A, et al. Characteristic features of the genotype and phenotype of hereditary spherocytosis in the Japanese population. *Int J Hematol* 2000;71:118.
- Yeomans E, Lowe TW, Eigenbrodt EH, et al. Liver histopathologic findings in women with sickle cell disease given prophylactic transfusion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:958.
- Young NS. Bone marrow failure syndromes including aplastic anemia and myelodysplasia. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Yu CK, Stasiowska E, Stephens A, et al. Outcome of pregnancy in sickle cell disease patients attending a combined obstetric and haematology clinic. *J Obstet Gynaecol* 2009;29(6):512.
- Zhen L, Pen M, Han J, et al. Non-invasive prenatal detection of haemoglobin Bart's disease by cardiothoracic ratio during the first trimester. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;193:92.
- Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S, et al. A randomized placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin ≥ 13.2 g/dL. *BJOG* 2007;114:684.

CAPÍTULO 57

Diabetes mellitus

TIPOS DE DIABETES	1097
DIABETES PREGESTACIONAL	1098
DIABETES GESTACIONAL	1107

La diabetes puede existir antes del inicio del embarazo o puede no aparecer hasta el parto. En general, se cree que el pronóstico es alarmante para la madre y el niño, pero una revisión de la literatura muestra que menos de 25% de las madres murió por coma diabético, mientras que el parto prematuro ocurrió sólo en un tercio de los casos.

—J. Whitridge Williams (1903)

A principios de la década de 1900, la diabetes manifiesta que complicaba el embarazo se asociaba con una morbilidad y una mortalidad terribles para una madre y su feto. Aunque enormemente mitigada por el descubrimiento de la insulina, la diabetes manifiesta y la diabetes gestacional aún son complicaciones tremendas del embarazo.

Según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (2017), el número de adultos diagnosticados con diabetes en Estados Unidos es de 23.1 millones, y casi una cuarta parte de las personas con diabetes en ese país permanecen sin ser diagnosticadas. Entre las razones de estas tasas sustanciales se encuentran un envejecimiento de la población con mayor probabilidad de desarrollar diabetes tipo 2, el crecimiento de la población dentro de

un grupo minoritario con un riesgo particular de diabetes tipo 2, y un aumento dramático en las tasas de obesidad, también conocida como *diabesidad*. Este término refleja la fuerte relación entre la diabetes y la actual epidemia de obesidad en Estados Unidos, y subraya la necesidad crucial de que las intervenciones de dieta y estilo de vida cambien la trayectoria de ambos padecimientos.

Hay un gran interés en los eventos que preceden a la diabetes, y esto incluye el entorno intrauterino. Sobre este punto se cree que la impronta temprana tiene efectos más adelante en la vida (Saudek, 2002). Por ejemplo, la exposición en el útero a la hiperglucemia materna conduce a hiperinsulinemia fetal, lo que provoca un aumento en las células de grasa fetal. Esto lleva a la obesidad y a la resistencia a la insulina en la infancia (Feig, 2002). Tales factores a su vez causan tolerancia a la glucosa y diabetes en la edad adulta. Este ciclo de exposición fetal a la diabetes, que conduce a la obesidad infantil y a la intolerancia a la glucosa, se analiza con más detalle en el capítulo 48 (p. 941).

TIPOS DE DIABETES

En las mujeres no embarazadas, el tipo de diabetes se basa en su presunta etiopatología y sus manifestaciones fisiopatológicas. La deficiencia absoluta de insulina, por lo general de etiología autoinmune, caracteriza la *diabetes tipo 1*. En contraste, la resistencia a la insulina, la deficiencia relativa de insulina o la producción elevada de glucosa caracterizan la *diabetes tipo 2* (**cuadro 57-1**). Es usual que ambos tipos estén precedidos por un periodo de homeostasis anormal de la glucosa, a menudo denominado prediabetes. Los términos diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM, *insulin-dependent diabetes mellitus*) y diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM, *non insulin-dependent diabetes mellitus*) están obsoletos en la actualidad. La destrucción de las células β pancreáticas puede comenzar a cualquier edad, pero la diabetes tipo 1 se manifiesta, desde el punto de vista clínico, con mayor frecuencia, antes de los 30 años. Por lo común, la diabetes tipo 2 se desarrolla con la edad

CUADRO 57-1 Clasificación etiológica de la diabetes mellitus
Tipo 1: destrucción de células β, generalmente deficiencia absoluta de insulina Mediación inmune Idiopática
Tipo 2: va desde predominantemente resistente a la insulina hasta predominantemente un defecto secretor de insulina con resistencia a la insulina
Otros tipos Mutaciones genéticas de la función de las células β: MODY 1-6, otras Defectos genéticos en la acción de la insulina Síndromes genéticos: Down, Klinefelter, Turner Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, fibrosis quística Endocrinopatías: síndrome de Cushing, feocromocitoma, otras Inducción farmacológica o química: glucocorticosteroides, tiazidas, agonistas β-adrenérgicos, otros Infecciones: rubeola congénita, citomegalovirus, coxsackievirus
Diabetes gestacional MODY (<i>maturity-onset diabetes of the young</i>) = Inicio maduro de la diabetes en jóvenes. Datos tomados de Powers, 2012.

avanzada, pero se identifica cada vez más en adolescentes obesos de menor edad.

■ Clasificación durante el embarazo

La diabetes es la complicación médica más común del embarazo. Las mujeres se pueden clasificar en aquellas que se sabía padecían diabetes antes del embarazo: *pregestacionales* o *manifiestas*, y las que se diagnostican durante el embarazo: *diabetes gestacional*. La proporción de embarazos complicados por diabetes se duplicó con creces entre 1994 y 2008, luego de lo cual, las tasas parecen haberse estabilizado (Jovanović, 2015). En 2015, casi 258 000 —6.5%— de mujeres grávidas en Estados Unidos tuvieron embarazos coexistentes con alguna forma de diabetes (Martin, 2017). La prevalencia de diabetes es más alta entre las personas de raza negra no hispanas, los mexicoamericanos, los puertorriqueño-americanos y los nativos

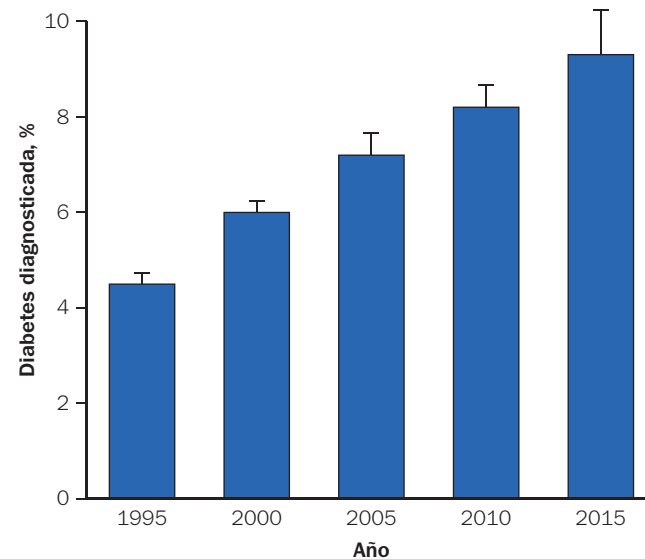


FIGURA 57-1 Aumento de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en Estados Unidos de 1995 a 2015. (Reproducido con permiso de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2017.)

americanos (Golden, 2012). La incidencia de diabetes gestacional durante los últimos 20 años, que se muestra en la **figura 57-1**, recuerda estadísticas similares para la obesidad (capítulo 48, p. 936).

■ Clasificación de White en el embarazo

Hasta mediados de la década de 1990, la clasificación de Priscilla White (1978) para mujeres embarazadas diabéticas era el eje del tratamiento. En la actualidad, la clasificación de White se usa con menos frecuencia, pero aun así proporciona información simple y útil sobre los riesgos y el pronóstico del embarazo (Bennett, 2015). Y dado que la literatura más citada también contiene datos de estas clasificaciones anteriores, en el **cuadro 57-2** se proporciona la que fuera recomendada por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (1986).

Desde hace varios años, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos no recomienda la clasificación de White. En cambio, el enfoque actual considera si la diabetes es anterior al embarazo o si se diagnostica por primera vez durante el embarazo. En el presente, muchos recomiendan adoptar la clasificación propuesta por la Asociación Americana de Diabetes (ADA, *American Diabetes Association*), que se muestra en el **cuadro 57-3**.

DIABETES PREGESTACIONAL

La creciente prevalencia de la diabetes tipo 2, especialmente en personas más jóvenes, ha aumentado el número de embarazos afectados. Por ejemplo, el CDC (2015) estima que, cada año, se diagnostican más de 5 000 nuevos casos de diabetes tipo 2 en jóvenes con menos de 20 años. Feig y colegas (2014) informaron que la incidencia de diabetes pregestacional se duplicó de 7 por cada 1 000 mujeres en 1996, a 15 por cada 1 000 mujeres en 2010. Al considerar el alto porcentaje de diabetes que permanece no diagnosticada mencionado antes, es probable que muchas mujeres identificadas como pacientes con diabetes gestacional, en realidad hayan sido pacientes con diabetes tipo 2 no advertida con anterioridad. De hecho, entre 5-10% de mujeres con diabetes gestacional tiene diabetes inmediatamente después del embarazo.

■ Diagnóstico

Las mujeres con niveles altos de glucosa en plasma, glucosuria y cetoacidosis no plantean un desafío diagnóstico. Las mujeres con un

CUADRO 57-2 Esquema de clasificación utilizado desde 1986 hasta 1994 para la diabetes que complica el embarazo

Clase	Inicio	Nivel de glucosa en plasma		Terapia
		En ayunas	2-horas posprandial	
A ₁	Gestacional	<105 mg/dL	<120 mg/dL	Dieta
A ₂	Gestacional	>105 mg/dL	>120 mg/dL	Insulina

Clase	Edad de inicio (años)	Duración (años)	Enfermedad vascular	Terapia
B	Alrededor de los 20	<10	Ninguna	Insulina
C	10 a 19	10 a 19	Ninguna	Insulina
D	Antes de los 10	>20	Retinopatía benigna	Insulina
F	Cualquiera	Cualquiera	Nefropatía ^a	Insulina
R	Cualquiera	Cualquiera	Retinopatía proliferativa	Insulina
H	Cualquiera	Cualquiera	Corazón	Insulina

^a Cuando se diagnostica durante el embarazo: proteinuria ≥ 500 mg/24 h antes de las 20 semanas de gestación.

nivel de glucosa en plasma aleatorio >200 mg/dL, además de signos y síntomas clásicos como polidipsia, poliuria y pérdida de peso inexplicable, o aquellas con un nivel de glucosa en ayunas >125 mg/dL, son consideradas por la ADA (2017a) y por la Organización Mundial de la Salud (2013) como pacientes con diabetes manifiesta detectada por primera vez en el embarazo. Las mujeres con un trastorno metabólico mínimo pueden ser más difíciles de identificar. Para diagnosticar la diabetes manifiesta en el embarazo, el Panel de Consenso (2010) de los Grupos de Estudio de la Asociación Internacional de Diabetes y Embarazo (IADPSG, *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*) reconoce los valores de umbral que se muestran en el [cuadro 57-4](#) para los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y glucosa en plasma en ayunas o aleatorios, al inicio de la atención prenatal. En la actualidad, la ADA (2017a) y la Organización Mundial de la Salud (2013) también consideran, como diagnóstico, un nivel de glucosa en plasma >200 mg/dL, medido 2 horas después de una carga de glucosa oral de 75 g. No se ha llegado a un acuerdo sobre si dichas pruebas deberían ser universales o limitadas a aquellas mujeres clasificadas como de alto riesgo. En cualquier caso, el diagnóstico provisional de diabetes manifiesta durante el embarazo, basado en estos umbrales, debe confirmarse después del parto. Los factores de riesgo para la alteración del metabolismo de los carbohidratos en mujeres embarazadas incluyen un historial familiar fuerte de diabetes, parto previo de un recién nacido grande, glucosuria persistente o pérdidas fetales inexplicables.

■ Impacto sobre el embarazo

Con la diabetes manifiesta, el embrión, el feto y la madre experimentan con frecuencia complicaciones graves que se atribuyen de

manera directa a la diabetes. Peterson y colegas (2015) estiman que miles de estas complicaciones podrían prevenirse cada año con cuidados previos a la concepción que mejoren el control glucémico. Sin embargo, la probabilidad de resultados exitosos con diabetes manifiesta no se relaciona, simplemente, con el control de la glucosa. El grado de enfermedad cardiovascular o renal subyacente puede ser más importante. Por tanto, las etapas avanzadas de la clasificación de White, que se ven en el [cuadro 57-2](#), están relacionadas, en sentido inverso, con los resultados favorables del embarazo. En el [cuadro 57-5](#) se muestran datos que describen los resultados perjudiciales del embarazo con diabetes manifiesta. Estas complicaciones maternas y fetales se explican en las siguientes secciones.

Efectos sobre el feto

Aborto espontáneo. Varios estudios han demostrado que el aborto espontáneo temprano se asocia con un control glucémico deficiente (capítulo 18, p. 347). Hasta 25% de las diabéticas grávidas sufren una pérdida precoz del embarazo (Galindo, 2006; Rosenn, 1994). Aquellas cuyas concentraciones de HbA_{1c} fueron $>12\%$, o cuyas concentraciones de glucosa preprandial fueron persistentemente >120 mg/dL, tuvieron un riesgo elevado. Bacon y asociados (2015) revisaron 89 embarazos en mujeres con diabetes de la edad madura que se presenta en el joven (MODY, *maturity-onset diabetes of the young*), que es una forma monogénica de la diabetes. Estos investigadores hallaron que sólo las mujeres con mutación causante del gen de la glucosa quinasa (GCK, *glucose kinase gene*) tenían más probabilidades de sufrir un aborto espontáneo. Estas mujeres se caracterizan por una variabilidad hiperglucémica que es difícil de controlar.

CUADRO 57-3 Sistema propuesto para la clasificación de la diabetes en el embarazo

Diabetes gestacional: diabetes diagnosticada durante el embarazo que no es claramente diabetes manifiesta (tipo 1 o tipo 2)

Diabetes tipo 1:

Diabetes resultante de la destrucción de células β , que por lo general conduce a una deficiencia absoluta de insulina

- Sin complicaciones vasculares
- Con complicaciones vasculares (especificar cuáles)

Diabetes tipo 2:

Diabetes por secreción inadecuada de insulina frente a una mayor resistencia a la insulina

- Sin complicaciones vasculares
- Con complicaciones vasculares (especificar cuáles)

Otros tipos de diabetes: de origen genético, asociada con enfermedad pancreática, inducida por fármacos, o inducida químicamente

Datos tomados de la American Diabetes Association, 2017a.

CUADRO 57-4 Diagnóstico de la diabetes manifiesta en el embarazo ^a	
Medición de glucemia	Umbral
Glucosa plasmática en ayunas	Al menos 7.0 mmol/L (126 mg/dL)
Hemoglobina A _{1c}	Al menos 6.5%
Glucosa plasmática aleatoria	Al menos 11.1 mmol/L (200 mg/dL) más confirmación
^a Aplicar a mujeres sin diabetes conocida antes del embarazo. La decisión de realizar pruebas de sangre, para evaluar la glucemia en todas las mujeres embarazadas o sólo en mujeres con características que indican un alto riesgo de diabetes, se basa en la frecuencia de fondo del metabolismo anormal de la glucosa en la población y en las circunstancias locales. Datos tomados del International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, 2010.	

Parto prematuro. La diabetes manifiesta es un factor de riesgo indiscutible para el parto prematuro. Eidem y asociados (2011) analizaron 1 307 nacimientos en mujeres con diabetes tipo 1 del Registro Médico Noruego de Nacimientos. Más de 26% parió de forma prematura, en comparación con 6.8% en la población obstétrica general. Además, casi 60% se señaló como nacimiento prematuro, es decir, debido a complicaciones obstétricas o médicas. En una revisión de más de 500 000 nacimientos en California, 19% de las mujeres con diabetes pregestacional tuvo un parto prematuro, en comparación con 9% del grupo de control (Yanit, 2012). En el estudio canadiense que se muestra en el cuadro 57-5, la incidencia de partos prematuros fue de 28%.

Malformaciones. La incidencia de malformaciones importantes en mujeres con diabetes tipo 1 como mínimo se duplica y se aproxima a 11% (Jovanovič, 2015). Esto representa casi la mitad de las muertes perinatales en embarazos diabéticos. Como se muestra en el cuadro 57-6, las malformaciones cardiovasculares representaron más de la mitad de las anomalías. En un estudio de cohorte de más de 2 millones de nacimientos en Canadá, el riesgo de un defecto cardíaco aislado fue cinco veces mayor en mujeres con diabetes tipo 1 (Liu, 2013). La secuencia de regresión caudal, que se describe en el capítulo 10 (p. 196), es una malformación rara que se asocia a menudo con diabetes materna (Garne, 2012).

Se cree que la diabetes mal controlada, tanto preconcepcional como al inicio del embarazo, subyace en este riesgo elevado de malformaciones graves. Como se muestra en la figura 57-2, el aumento

de los niveles maternos de HbA_{1c} y las principales malformaciones sin duda se correlacionan. Para explicar esto, al menos tres reacciones de cadena molecular interrelacionadas se han vinculado con la hiperglucemia materna (Reece, 2012). Estas incluyen alteraciones en el metabolismo de los lípidos celulares, producción excesiva de radicales superóxidos tóxicos y activación de la muerte celular programada. En su revisión de los mecanismos moleculares subyacentes a la embriopatía diabética, Yang y colegas (2015) sugieren que estas respuestas celulares al estrés oxidativo representan objetivos terapéuticos potenciales para prevenir la embriopatía inducida por diabetes.

Crecimiento fetal alterado. El crecimiento disminuido puede ser el resultado de malformaciones congénitas o de la privación de sustratos, debido a una enfermedad vascular materna avanzada. Dicho esto, el sobrecrecimiento fetal es más típico de la diabetes pregestacional. La hiperglucemia materna provoca hiperinsulinemia fetal, y esto a su vez estimula un crecimiento somático excesivo. A excepción del cerebro, la mayoría de los órganos fetales se ven afectados por la macrosomía que caracteriza al feto de una mujer diabética. Los recién nacidos, como el que se muestra en la figura 57-3, se describen como antropométricamente diferentes de otros neonatos grandes para la edad gestacional (AGL, *large-for-gestational age*) (Catalano, 2003; Durnwald, 2004). En particular, aquellos cuyas madres son diabéticas, tienen un depósito excesivo de grasa en los hombros y el tronco, lo que predispone a la distocia de hombros o al parto por cesárea.

CUADRO 57-5 Resultados del embarazo de nacimientos en Nueva Escocia, desde 1988 hasta 2002, en mujeres con y sin diabetes pregestacional			
	Diabética (n = 516) %	No diabética (n = 150 598) %	Valor p
Hipertensión gestacional	28	9	<.001
Nacimiento prematuro	28	5	<.001
Macrosomía	45	13	<.001
Restricción del crecimiento fetal	5	10	<.001
Muerte fetal	1.0	0.4	.06
Muerte perinatal	1.7	0.6	.004
Datos tomados de Yang, 2006.			

CUADRO 57-6 Principales anomalías congénitas en 36 345 recién nacidos de mujeres con diabetes entre 2004 y 2011			
Sistema de órganos	DM tipo 1 n = 482	DM tipo 2 n = 4 166	GDM n = 31 700
Total	55	454	2 203
Cardíaco	38	272	1 129
Musculoesquelético	1	31	231
Urinario	3	28	260
CNS	1	13	64
GI	1	30	164
Otros	11	80	355
CNS (<i>central nervous system</i>) = sistema nervioso central; DM = diabetes mellitus; GDM (<i>gestational diabetes</i>) = diabetes gestacional; GI = gastrointestinal. Datos tomados de Jovanovic, 2015.			

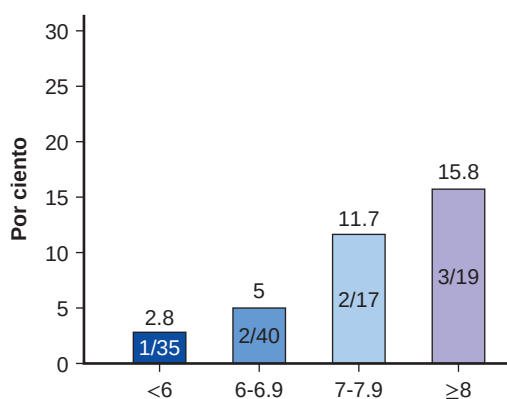


FIGURA 57-2 Frecuencia de malformaciones congénitas graves en recién nacidos de mujeres con diabetes pregestacional estratificadas por los niveles de hemoglobina A_{1c} en la primera visita prenatal. (Datos tomados de Galindo A, Burguillo AG, Azriel S, *et al.* Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2006;34(4):323-331.)

La incidencia de macrosomía aumenta de manera significativa cuando las concentraciones medias de glucosa en sangre materna superan de forma mantenida los 130 mg/dL (Hay, 2012). Hammoud y colaboradores (2013) reportaron que las tasas de macrosomía en mujeres nórdicas con diabetes tipo 1, tipo 2 o diabetes gestacional fueron de 35, 28 y 24%, respectivamente. Como se muestra en la **figura 57-4**, la distribución del peso al nacer de los bebés de madres diabéticas está sesgada, de forma consistente, hacia un mayor peso del neonato.



FIGURA 57-3 Este bebé macrosómico de 6 050 g nació de una mujer con diabetes gestacional.

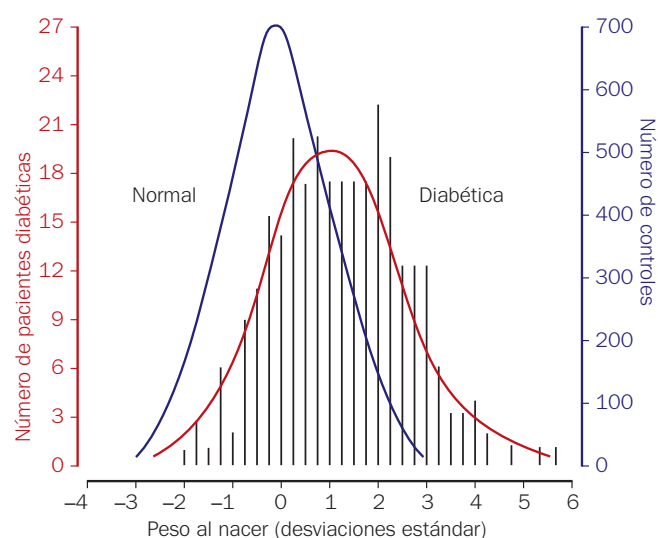


FIGURA 57-4 Distribución de las desviaciones estándar del peso al nacer de la media normal para la edad gestacional, en 280 recién nacidos de madres diabéticas y en 3 959 recién nacidos de madres no diabéticas. (Reproducido con permiso de Bradley RJ, Nicolaides KH, Brudenell JM. Are all infants of diabetic mothers “macrosomic”? *BMJ* 1988 Dec 17;297(6663):1583-1584.)

En el estudio de Hammoud y colegas (2013), los perfiles de crecimiento fetal de 897 exámenes ecográficos, en 244 mujeres con diabetes, se compararon con 843 exámenes, en 145 mujeres del grupo de control. La circunferencia abdominal creció de manera desproporcionada en los grupos diabéticos. El análisis de las relaciones circunferencia cefálica/circunferencia abdominal (HC/AC, *head circumference/abdominal circumference*) muestra que este crecimiento desproporcionado se produce sobre todo en los embarazos diabéticos, de los cuales finalmente nacen bebés macrosómicos. Estos hallazgos concuerdan con la observación de que la mayoría de los neonatos de madres diabéticas tienen un crecimiento estimulado, y el crecimiento fetal acelerado es evidente, en particular, en mujeres con un control glucémico deficiente.

Fallecimiento fetal inexplicable. En todo el mundo, el riesgo de muerte fetal es tres o cuatro veces mayor en mujeres con diabetes pregestacional (Gardosi, 2013; Patel, 2015). La muerte fetal, sin una causa identificable, es un fenómeno relativamente limitado a los embarazos complicados por la diabetes manifiesta. Estas muertes fetales son “inexplicables”, porque no se identifican factores comunes, como insuficiencia placentaria obvia, desprendimiento de la placenta, crecimiento intrauterino retardado u oligohidramnios. Estos fetos suelen ser grandes para la edad gestacional y mueren antes del parto, por lo general, al final del tercer trimestre.

Estas muertes fetales inexplicables se asocian con un control glucémico deficiente. Lauenborg y colaboradores (2003) identificaron un control glucémico subóptimo en dos tercios de los fallecidos sin explicación entre 1990 y 2000. Además, los fetos de madres diabéticas a menudo tienen niveles elevados de ácido láctico. Salvén y sus colegas (1992, 1993) analizaron muestras de sangre fetal e informaron que el pH medio de la sangre venosa umbilical fue menor en los embarazos diabéticos y se relacionó de manera significativa con los niveles de insulina fetal. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que las aberraciones crónicas mediadas por la hiperglucemia en el transporte de oxígeno y metabolitos fetales pueden subyacer a estas muertes fetales inexplicables (Pedersen, 1977).

Además de la hiperglucemia sola, la cetoacidosis materna puede causar muerte fetal. Las muertes fetales que se pueden producir

debido a una insuficiencia placentaria también ocurren con mayor frecuencia en mujeres con diabetes manifiesta, por lo común en asociación con preeclampsia severa. En el estudio anterior de California, de casi medio millón de partos únicos, el riesgo de muerte fetal fue siete veces mayor en mujeres con hipertensión y diabetes pregestacional, en comparación con el triple aumento del riesgo asociado con la diabetes sola (Yanit, 2012). Las tasas de muerte fetal también son mayores en mujeres con diabetes avanzada y complicaciones vasculares.

Hidramnios. Los embarazos diabéticos se complican con frecuencia por el exceso de líquido amniótico. Según Idris y colaboradores (2010), 18% de las 314 mujeres con diabetes pregestacional tenía hidramnios, definido como un índice de líquido amniótico (AFI, *amniotic fluid index*) >24 cm en el tercer trimestre. Y las mujeres con valores elevados de HbA_{1c} en el tercer trimestre tenían más probabilidades de presentar hidramnios. Una explicación posible, aunque no probada, es que la hiperglucemia fetal causa poliuria (capítulo 11, p. 228). En un estudio del Hospital Parkland, Dashe y colegas (2000) encontraron que el AFI es paralelo al nivel de glucosa en el líquido amniótico entre las mujeres con diabetes. Vink y colaboradores (2006) proporcionaron apoyo adicional para esta asociación, pues vincularon el control deficiente de la glucosa materna con la macrosomía y el hidramnios.

Efectos neonatales. Antes de que las pruebas de bienestar y madurez fetal estuvieran disponibles, el parto antes de término se seleccionaba deliberadamente, para que las mujeres con diabetes evitaran la muerte fetal inexplicable. Aunque esta práctica ha sido abandonada, persiste una mayor frecuencia de parto prematuro en mujeres con diabetes. La mayoría son partos que se indican debido a diabetes avanzada con preeclampsia sobreañadida. No obstante, Little y asociados (2015) en su análisis de partos tempranos (37^{0/7} a 38^{6/7} semanas) encontraron una reducción de 13% en tales partos en mujeres con diabetes, entre 2005 y 2011.

Aunque la atención neonatal moderna ha reducido las tasas de mortalidad neonatal debida a inmadurez, sigue siendo una consecuencia grave la morbilidad neonatal debida al parto prematuro. En un estudio de la Red de Investigación Neonatal, que incluyó 10 781 neonatos extremadamente prematuros, los nacidos de mujeres diabéticas tratadas con insulina antes del embarazo tenían mayor riesgo de enterocolitis necrotizante y sepsis tardía, que los recién nacidos de madres sin diabetes (Boghossian, 2016).

Síndrome de dificultad respiratoria. La edad gestacional, en lugar de la diabetes manifiesta, es probablemente el factor más importante asociado con el síndrome de dificultad respiratoria (capítulo 33, p. 619). De hecho, en un análisis de 19 399 neonatos de muy bajo peso al nacer, nacidos entre las 24 y 33 semanas de gestación, las tasas de síndrome de dificultad respiratoria en los pertenecientes a madres diabéticas no fueron mayores en comparación con las tasas de las madres no diabéticas (Bental, 2011).

Hipoglucemia. Los recién nacidos de madres diabéticas experimentan una rápida caída en la concentración de glucosa en plasma después del parto. Esto se atribuye a la hiperplasia de las células β de los islotes pancreáticos fetales inducida por la hiperglucemia materna crónica. Las concentraciones bajas de glucosa, definidas como <45 mg/dL, son particularmente comunes en los recién nacidos de mujeres con concentraciones inestables de glucosa durante el parto (Persson, 2009). Las mediciones frecuentes de glucosa en sangre en el recién nacido, y las prácticas de alimentación temprana, pueden mitigar estas complicaciones.

Hipocalcemia. Definida como una concentración sérica total de calcio <8 mg/dL en recién nacidos a término, la hipocalcemia de ini-

cio temprano es uno de los posibles trastornos metabólicos en los recién nacidos de madres diabéticas. Su causa no ha sido explicada. Las teorías incluyen aberraciones en la economía de magnesio y calcio, asfixia y parto prematuro. En un estudio con diseño aleatorio, 137 mujeres con diabetes tipo 1 embarazadas fueron tratadas con un control estricto *versus* control de glucosa habitual (DeMarini, 1994). Casi un tercio de los neonatos en el grupo de control habitual desarrolló hipocalcemia, comparado con sólo 18% de los del grupo de control estricto.

Hiperbilirrubinemia y policitemia. La patogenia de la hiperbilirrubinemia en neonatos de madres diabéticas es incierta. Un importante factor contribuyente es la policitemia del recién nacido, que eleva la carga de bilirrubina (capítulo 33, p. 626). Se cree que la policitemia es una respuesta fetal a la hipoxia relativa. Según Hay (2012), las fuentes de esta hipoxia fetal son elevaciones mediadas por la hiperglucemia en la afinidad materna por el oxígeno y el consumo de oxígeno fetal. Junto con factores de crecimiento similares a la insulina, esta hipoxia conduce a niveles elevados de eritropoyetina fetal y producción de glóbulos rojos. Se reporta que la trombosis de la vena renal fetal es consecuencia de la policitemia.

Miocardiopatía. Los recién nacidos de embarazos diabéticos pueden tener una miocardiopatía hipertrófica que afecta principalmente el tabique interventricular (Rolo, 2011). Huang y colaboradores (2013) proponen que la hipertrofia ventricular patológica en los recién nacidos de mujeres con diabetes se debe al exceso de insulina. En casos graves, esta miocardiopatía puede conducir a insuficiencia cardíaca obstructiva. Russell y colaboradores (2008) realizaron ecocardiogramas seriados en fetos de 26 mujeres con diabetes pregestacional. En el primer trimestre, la disfunción diastólica fetal ya era evidente en algunos. En el tercer trimestre, el tabique interventricular fetal y la pared ventricular derecha eran más gruesos en los fetos de madres diabéticas. La mayoría de los recién nacidos afectados son asintomáticos después del nacimiento, y la hipertrofia por lo general se resuelve en los meses posteriores al parto.

Desarrollo cognitivo a largo plazo. Las condiciones metabólicas intrauterinas se han relacionado durante mucho tiempo con el desarrollo neurológico de la descendencia. En un estudio de más de 700 000 hombres nacidos en Suecia, el cociente de inteligencia de aquellos cuyas madres tuvieron diabetes durante el embarazo promedió 1 a 2 puntos menos (Fraser, 2014). DeBoer y asociados (2005) demostraron un rendimiento deficiente de la memoria en bebés de madres diabéticas a la edad de un año. Los resultados del estudio Riesgos Genéticos y Ambientales del Autismo en la Infancia (CHARGE, *Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment*) indicaron que los trastornos del espectro autista o el retraso en el desarrollo también fueron más frecuentes en los niños de mujeres diabéticas (Krakowiak, 2012). Adane y colegas (2016) confirmaron una relación consistente entre la diabetes materna y el desarrollo cognitivo y el lenguaje disminuido en los estudios de niños más pequeños, pero no de niños mayores. Debido a que la interpretación de los efectos del entorno intrauterino en el desarrollo neurológico se confunde por factores posnatales, el vínculo entre la diabetes materna, el control glucémico y el resultado neurológico a largo plazo sigue sin confirmarse.

Diabetes hereditaria. El riesgo de desarrollar diabetes tipo 1, si cualquiera de los padres estuviese afectado, es de 3-5%. La diabetes tipo 2 tiene un componente genético mucho más fuerte. Si ambos padres tienen diabetes tipo 2, el riesgo de padecerla se acerca a 40%. Ambos tipos de diabetes se desarrollan después de una interacción compleja entre la predisposición genética y los factores am-

bientales. La diabetes tipo 1 es provocada por desencadenantes ambientales como infección, dieta o toxinas, y se anuncia por la aparición de autoanticuerpos de células del islote en individuos genéticamente vulnerables (Pociot, 2016; Rewers, 2016). Algunos, pero no todos los estudios, han demostrado una reducción en el riesgo de diabetes tipo 1 o tipo 2 asociada con la lactancia materna (Owen, 2006; Rewers, 2016).

Efectos sobre la madre

La diabetes y el embarazo interactúan de manera significativa, de modo que el bienestar materno puede verse seriamente comprometido. Sin embargo, con la posible excepción de la retinopatía diabética, el curso a largo plazo de la diabetes no se ve afectado por el embarazo.

En un análisis de más de 800 000 embarazos, Jovanović y colegas (2015) encontraron que 1 125 madres con diabetes tipo 1 tenían un mayor riesgo de hipertensión y complicaciones respiratorias, en comparación con las mujeres no diabéticas. Y 10 126 madres con diabetes tipo 2 tenían un riesgo elevado de depresión, hipertensión, infección y complicaciones cardíacas o respiratorias, en comparación con las embarazadas del grupo de control. La muerte materna es poco común, pero las tasas en mujeres con diabetes siguen siendo más altas que en las grávidas que no la padecen. En un análisis de 972 mujeres con diabetes tipo 1, la tasa de mortalidad materna fue de 0.5%, y las muertes se debieron a cetoacidosis diabética, hipoglucemia, hipertensión e infección (Leinonen, 2001).

Preeclampsia. La hipertensión asociada con el embarazo es la complicación que, con mayor frecuencia, obliga al parto prematuro en mujeres diabéticas. La incidencia de la hipertensión crónica y gestacional —y en especial la preeclampsia— se incrementa notablemente (capítulo 40, p. 713). En una revisión sistemática y en un metaanálisis de 92 estudios que incluyeron más de 25 millones de embarazos, Bartsch y asociados (2016) calcularon un riesgo relativo combinado de 3.7 para preeclampsia en mujeres con diabetes pregestacional. En el estudio de Yanit y colegas (2012) citado con anterioridad, la preeclampsia se desarrolló de tres a cuatro veces más a menudo en mujeres con diabetes manifiesta. Además, las diabéticas con hipertensión crónica coexistente tenían una probabilidad casi 12 veces mayor de desarrollar preeclampsia. Como se muestra en la **figura 57-5**, las mujeres con diabetes tipo 1 en las clases más avanzadas de la clasificación de White para diabetes manifiesta, que usualmente presentan complicacio-

nes vasculares y tienen nefropatía preexistente, tienen más probabilidades de desarrollar preeclampsia. Este aumento del riesgo con la duración de la diabetes puede estar relacionado con el estrés oxidativo, que desempeña un papel clave en la patogénesis de las complicaciones diabéticas y la preeclampsia. Con esto en mente, el Ensayo de Intervención para Diabetes y Preeclampsia (DAPIT, *Diabetes and Preeclampsia Intervention Trial*) asignó al azar 762 mujeres con diabetes tipo 1, para que se les administraran suplementos de vitamina C y E o placebo en la primera mitad del embarazo (McCance, 2010). Las tasas de preeclampsia no difirieron, excepto en algunas mujeres con un bajo nivel de antioxidantes al inicio del estudio.

Nefropatía diabética. La diabetes es la principal causa de enfermedad renal en etapa terminal en Estados Unidos (capítulo 53, p. 1034). La nefropatía detectable desde el punto de vista clínico comienza con microalbuminuria: 30 a 300 mg/24 horas. Esto puede manifestarse de forma tan temprana como a los 5 años posteriores al inicio de la diabetes. La macroalbuminuria, más de 300 mg/24 horas, se desarrolla en pacientes destinados a tener enfermedad renal en etapa terminal. La hipertensión se desarrolla casi sin variar durante este periodo, y la insuficiencia renal se produce normalmente en los próximos 5 a 10 años. La incidencia de proteinuria manifiesta es de casi 30% en individuos con diabetes tipo 1, y varía de 4-20% en pacientes con diabetes tipo 2 (Reutens, 2013). La regresión es frecuente y, se presume que debido a un mejor control de la glucosa, la incidencia de nefropatía con diabetes tipo 1 ha disminuido.

Alrededor de 5% de las mujeres embarazadas con diabetes ya tienen compromiso renal. Cerca de 40% de ellas desarrollará preeclampsia (Vidaeff, 2008). En aquellas con microproteinuria, esta incidencia puede no ser tan alta (How, 2004). Sin embargo, Ambia y asociados (2018) informaron que las tasas de parto prematuro, de peso al nacer <2 500 g, y de crecimiento intrauterino retardado fueron significativamente más altas en los neonatos de mujeres diabéticas con microproteinuria, en comparación con las grávidas diabéticas sin proteinuria.

En general, el embarazo no parece empeorar la nefropatía diabética. En un estudio prospectivo de 43 mujeres con diabetes, la nefropatía diabética no progresó 12 meses después del parto (Young, 2012). La mayoría de estas mujeres tenían sólo insuficiencia renal leve. Por el contrario, las mujeres embarazadas con insuficiencia renal de moderada a grave pueden sufrir una progresión acelerada de su enfermedad (Vidaeff, 2008). Al igual que en las mujeres con glomerulopatías, la hipertensión o proteinuria sustancial antes o durante el embarazo es un factor predictivo importante para la progresión final a insuficiencia renal en mujeres con nefropatía diabética (capítulo 53, p. 1033).

Retinopatía diabética. La vasculopatía retiniana es una complicación muy específica de las diabetes tipo 1 y tipo 2. En Estados Unidos, la retinopatía diabética es la causa más importante de discapacidad visual en adultos en edad de trabajar. Las lesiones visibles primeras y más comunes son microaneurismas pequeños seguidos de hemorragias de transferencia que se forman cuando los eritrocitos escapan de los aneurismas. Estas áreas filtran fluido seroso que crea exudados duros. Dichas características se denominan *retinopatía de fondo o no proliferativa*. Con el aumento de la gravedad de la retinopatía, los vasos anómalos de la enfermedad ocular de fondo se ocluyen, lo que lleva a una isquemia retiniana e infartos que aparecen como *exudados algodonosos*. Estos son considerados *retinopatía preproliferativa*. En respuesta a la isquemia, la neovascularización comienza en la superficie de la retina y sale a la cavidad vítrea. La visión se oscurece cuando estos vasos sangran. La fotocoagulación con láser antes de la hemorragia reduce

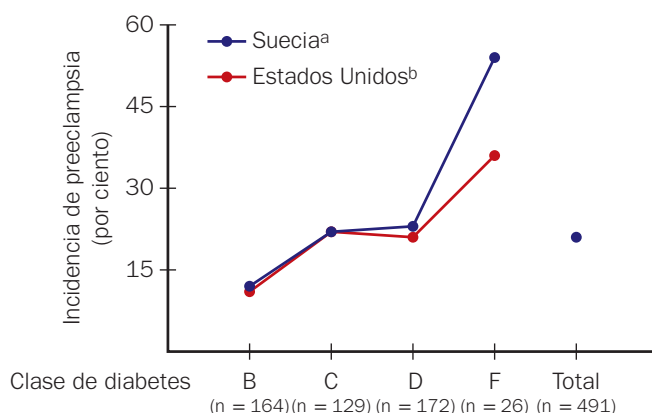


FIGURA 57-5 Incidencia de preeclampsia en 491 mujeres diabéticas tipo 1 en Suecia y en Estados Unidos. (Datos tomados de Hanson,^a 1993; Sibai,^b 2000.)

a la mitad la tasa de progresión de pérdida visual y ceguera. El procedimiento se puede realizar durante el embarazo, cuando se haya indicado.

Vestgaard y colegas (2010) informaron que casi dos tercios de las 102 mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 examinadas durante 8 semanas de gestación tuvieron cambios en el fondo de la retina, retinopatía proliferativa o edema macular. Una cuarta parte de estas mujeres desarrolló progresión de la retinopatía en, al menos, un ojo durante el embarazo. El mismo grupo de investigadores evaluó 80 mujeres diabéticas tipo 2 e identificó retinopatía, en su mayoría leve, en 14% durante el embarazo temprano. La progresión se identificó sólo en 14% (Rasmussen, 2010). Se cree que esta complicación es un ejemplo raro de un efecto adverso a largo plazo del embarazo.

Otros factores de riesgo que se han asociado con la progresión de la retinopatía incluyen hipertensión, niveles más altos de factor de crecimiento insulínico tipo 1, factor de crecimiento placentario y edema macular identificado en el embarazo temprano (Bargiata, 2011; Huang, 2015; Mathiesen, 2012; Ringholm, 2011; Vestgaard, 2010). La Academia Americana de Oftalmología (2016) recomienda que a las mujeres embarazadas con diabetes preexistente se les ofrezca, de forma rutinaria, una evaluación de la retina, después de la primera visita prenatal. Los exámenes oculares posteriores dependen de la gravedad de la retinopatía y del nivel de control de la diabetes. Hoy en día, existe un acuerdo común en que la fotocoagulación con láser y el buen control glucémico durante el embarazo minimizan la posibilidad de efectos perjudiciales de este.

Aunque resulta irónico, el control metabólico riguroso “agudo” durante el embarazo se ha relacionado con un empeoramiento severo de la retinopatía. En un estudio de 201 mujeres con retinopatía, casi 30% sufrió una progresión de la enfermedad ocular durante el embarazo, a pesar del control intensivo de la glucosa (McElvy, 2001). Dicho esto, Wang y colaboradores (1993) observaron que, aunque la retinopatía empeoró durante los meses críticos de un control riguroso de la glucosa, la progresión a largo plazo de la enfermedad ocular en realidad disminuyó. Arun y Taylor (2008) encontraron que sólo cuatro mujeres requirieron fotocoagulación con láser durante el embarazo, y ninguna necesitó láser en los 5 años siguientes.

Neuropatía diabética. La neuropatía diabética sensorimotora simétrica periférica es poco frecuente en mujeres embarazadas. Pero una forma particular, conocida como *gastropatía diabética*, puede ser problemática durante el embarazo. Causa náuseas y vómitos, problemas nutricionales y dificultades con el control de la glucosa. A las mujeres con gastroparesia se les advierte que esta complicación está asociada con un alto riesgo de morbilidad y un mal resultado perinatal (Kitzmiller, 2008). El tratamiento con metoclopramida y antagonistas del receptor D₂ a veces es favorable. Los neuroestimuladores gástricos también se han utilizado con éxito durante el embarazo (Fuglsang, 2015). El tratamiento de la *hiperemesis gravídica* puede ser un desafío, y es usual que se suministre insulina mediante infusión continua a las mujeres que ingresan con esta afección (capítulo 54, p. 1044).

Cetoacidosis diabética. Esta grave complicación se desarrolla en alrededor de 1% de los embarazos diabéticos y es más frecuente en mujeres con diabetes tipo 1 (Hawthorne, 2011). Cada vez se informa más en mujeres con diabetes tipo 2 o, incluso, en aquellas con diabetes gestacional (Bryant, 2017; Sibai, 2014). La cetoacidosis diabética (DKA, *diabetic ketoacidosis*) puede desarrollarse por hiperemesis gravídica, infección, abandono del régimen de insulina, fármacos β-miméticos administrados para la tocolisis, y corticosteroides suministrados para inducir la maduración pulmonar

fetal. La DKA es el resultado de una deficiencia de insulina combinada con un exceso de hormonas contrarreguladoras, como el glucagón. Esto conduce a la gluconeogénesis y a la formación de cuerpos cetónicos. El cuerpo cetónico β-hidroxibutirato se sintetiza a una velocidad mucho mayor que la del acetoacetato, que se detecta preferentemente mediante los métodos de detección de la cetosis más utilizados. Por tanto, los análisis en suero o plasma para el β-hidroxibutirato reflejan de manera más precisa los verdaderos niveles de cetona.

De las mujeres grávidas con DKA, menos de 1% muere, pero las tasas de mortalidad perinatales por un solo episodio de DKA pueden alcanzar 35% (Guntupalli, 2015). La falta de compliancia es un factor prominente, y esto, junto con la cetoacidosis, se consideró a lo largo del tiempo un mal síntoma en el embarazo (Pedersen, 1974). Es importante destacar que las mujeres embarazadas suelen desarrollar cetoacidosis en umbrales de glucosa en sangre más bajos que cuando no están embarazadas. En un estudio del Parkland Hospital, el nivel promedio de glucosa en mujeres embarazadas con DKA fue de 380 mg/dL, y el valor medio de HbA_{1c} fue de 10% (Bryant, 2017). La cetoacidosis euglucémica durante el embarazo es posible, pero rara (Sibai, 2014).

En el **cuadro 57-7** se muestra un protocolo de manejo para la cetoacidosis diabética. Una piedra angular significativa de este es la rehidratación vigorosa con soluciones cristaloides de solución salina normal o lactato de Ringer.

Infecciones. Las tasas de muchas infecciones son más elevadas en embarazadas diabéticas. Las más frecuentes incluyen vulvovaginitis por candidiasis, infecciones urinarias y respiratorias, y sepsis pélvica puerperal. Sin embargo, en un estudio de más de 1 250 pacientes grávidas diabéticas evaluadas antes de las 16 semanas de gestación, las tasas de vaginosis bacteriana o colonización vaginal con especies de *Candida* o *Trichomonas* no aumentaron (Marschalek, 2016). Pero en su estudio poblacional de casi 200 000 embarazos, Sheiner y colaboradores (2009) encontraron un riesgo dos veces mayor de bacteriuria asintomática en mujeres con diabetes. De manera similar, Álvarez y asociados (2010) informaron resultados positivos de cultivo de orina en 25% de las mujeres diabéticas. En un análisis de pielonefritis que duró 2 años en el Hospital Parkland, 5% de las mujeres con diabetes desarrolló pielonefritis en comparación con 1.3% de la población no diabética (Hill, 2005). Afortunadamente, estas últimas infecciones se pueden minimizar mediante la detección y erradicación de la bacteriuria asintomática (capítulo 53, p. 1027). Por último, Johnston y colegas (2017) reportaron que 16.5% de las mujeres con diabetes pregestacional tuvo complicaciones posoperatorias de la herida, después de parto por cesárea.

■ Manejo de la diabetes durante el embarazo

Cuidado preconcepcional

Debido a la estrecha relación entre las complicaciones del embarazo y el control glucémico materno, los esfuerzos para alcanzar los objetivos en cuanto a los niveles de glucosa suelen ser más agresivos durante el embarazo. El manejo debe comenzar preferentemente antes del embarazo e incluir objetivos específicos durante cada trimestre.

Para minimizar la pérdida temprana del embarazo y las anomalías congénitas en los hijos de madres diabéticas, se recomienda una atención médica y una educación óptimas antes de la concepción (capítulo 8, p. 147). El Grupo de Trabajo Clínico de la Iniciativa Nacional de Salud y Atención Médica Preconcepción para los CDC estableció valores para el control glucémico óptimo (Frayne,

CUADRO 57-7 Manejo de la cetoacidosis diabética durante el embarazo**Evaluación de laboratorio**

Obtener gases en sangre arterial para documentar el grado de acidosis presente; medir los niveles de glucosa, cetonas y electrolitos en intervalos de 1 a 2 horas

Insulina

Baja dosis, intravenosa

Dosis de carga: 0.2-0.4 U/kg

Mantenimiento: 2-10 U/h

Fluidos

Cloruro de sodio isotónico

Reemplazo total en las primeras 12 horas de 4-6 L

1 L en la primera hora

500-1 000 mL/h para 2-4 horas

250 mL/h hasta que 80% sea reemplazado

Glucosa

Comenzar con dextrosa a 5% en solución salina normal, cuando el nivel de glucosa en plasma alcance 250 mg/dL (14 mmol/L)

Potasio

Si inicialmente es normal o se reduce, puede requerirse una velocidad de infusión de hasta 15-20 mEq/h; si está elevado, esperar hasta que los niveles disminuyan hasta el rango normal, luego agregar a la solución intravenosa en una concentración de 20-30 mEq/L

Bicarbonato

Agregar una ampolla (44 mEq) a 1 L de solución salina normal de 0.45, si el pH es <7.1

Datos tomados de Bryant, 2017; Landon, 2002; Sibai, 2014.

2016). Esto fue definido como HbA_{1c} <6.5% en mujeres con diabetes pregestacional. Desafortunadamente, en Estados Unidos casi la mitad de los embarazos no son planificados, y las mujeres diabéticas con frecuencia comienzan un embarazo con un control de glucosa subóptimo (Finer, 2016; Kim, 2005).

La ADA (2017b) también ha definido el control óptimo de la glucosa previo a la concepción empleando insulina. Los valores reflexivos son niveles de glucosa preprandial autoevaluados de 70-100 mg/dL, valores de 2 horas posprandiales máximos de 100-120 mg/dL, y concentraciones medias diarias de glucosa <110 mg/dL. En un estudio prospectivo poblacional de 933 mujeres con diabetes tipo 1 embarazadas, el riesgo de malformaciones congénitas no demostró ser mayor con niveles de HbA_{1c} <6.9%, en comparación con el riesgo en más de 70 000 no diabéticas del grupo de control (Jensen, 2010). Estos investigadores también encontraron un riesgo cuatro veces mayor de malformaciones con niveles >10%.

Si están indicados, la evaluación y el tratamiento de las complicaciones diabéticas, como la retinopatía o la nefropatía, también deben instituirse antes del embarazo. Finalmente, el folato, 400 µg/d por vía oral, se administra en el periodo periconcepcional y durante el embarazo temprano para disminuir el riesgo de defectos del tubo neural.

Primer trimestre

El monitoreo cuidadoso del control de la glucosa es esencial. Por este motivo, muchos médicos hospitalizan a mujeres con diabetes manifiesta durante el embarazo temprano, para iniciar un programa de control de glucosa individualizado y brindar educación. Esto también ofrece una oportunidad para evaluar el alcance de las complicaciones vasculares diabéticas y establecer con precisión la edad gestacional.

Tratamiento con insulina

La embarazada diabética manifiesta se trata mejor con insulina. Si bien los agentes hipoglucemiantes orales se han utilizado con éxito para la diabetes gestacional (p. 1112), en la actualidad estos agentes no se recomiendan para la diabetes manifiesta, aunque este es un punto controvertido (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b). Por lo general, el control glucémico materno se puede lograr con varias inyecciones diarias de insulina y con un ajuste de la dieta. Los perfiles de acción de las insulinas de uso común a corto y largo plazos se muestran en el **cuadro 57-8**

CUADRO 57-8 Perfiles de acción de las insulinas de uso común

Tipo de insulina	Inicio	Pico (h)	Duración (r)
Acción corta (SC)			
Lispro	<15 min	0.5-1.5	3-4
Glulisina	<15 min	0.5-1.5	3-4
Aspart	<15 min	0.5-1.5	3-4
Regular	30-60 min	2-3	4-6
Acción larga (SC)			
Detemir	1-4 h	Mínimo ^a	Hasta 24
Glargina	1-4 h	Mínimo ^a	Hasta 24
NPH	1-4 h	6-10	10-16

^a Pico mínimo de actividad.

NPH (*neutral protamine Hagedorn*) = protamina neutral Hagedorn; SC = subcutánea.

Datos tomados de Powers, 2012.

La infusión subcutánea de insulina mediante una bomba calibrada no produce mejores resultados para el embarazo, en comparación con las inyecciones diarias múltiples. Pero una bomba de infusión es una alternativa segura en pacientes seleccionados adecuadamente (Farrar, 2016; Sibai, 2014). Con la llegada de las bombas de insulina aumentada por sensor y los sistemas de administración de insulina de ciclo cerrado, es posible ahora un mejor control glucémico con ajustes de insulina manuales o generados por computadora basados en el monitoreo continuo de la glucosa. Un pequeño estudio con diseño aleatorio y cruzado de 16 mujeres embarazadas comparó estas dos tecnologías (Stewart, 2016). Las que contaron con sistemas automáticos de circuito cerrado tenían valores de glucosa dentro del rango objetivo durante un mayor porcentaje de tiempo y tenían valores diarios más bajos de glucosa media. Además, sus tasas de episodios de hipoglucemia no aumentaron. Roeder y sus colegas (2012) observaron que el uso de la bomba de insulina en mujeres con diabetes tipo 1 disminuyó las dosis totales diarias de insulina en el primer trimestre, pero luego aumentaron más de tres veces. Las elevaciones posprandiales de la glucosa provocaron la mayoría de los aumentos de dosis diarias requeridas. Si se elige una bomba de insulina de infusión continua, es mejor comenzar antes del embarazo, para evitar el riesgo de hipoglucemia y cetoacidosis asociada con la curva de aprendizaje (Sibai, 2014).

Monitoreo. Se induce el autocontrol de los niveles de glucosa capilar mediante un glucómetro, porque esto involucra a la mujer en su propio cuidado. La ADA (2017b) aconseja el monitoreo de glucosa en ayunas y posprandial. Los niveles de glucosa recomendados durante el embarazo se muestran en el [cuadro 57-9](#). Los avances en el monitoreo de glucosa no invasivo indudablemente harán que el monitoreo de glucosa capilar intermitente se vuelva obsoleto. Los dispositivos de monitorización continua subcutánea de glucosa han demostrado que las mujeres embarazadas con diabetes experimentan periodos significativos de hiperglucemia diurna e hipoglucemia nocturna que no se detectan con la monitorización tradicional (Combs, 2012). Dichos sistemas de monitorización de glucosa, junto con una bomba de insulina continua, ofrecen el potencial de un “páncreas artificial” para evitar la hipo o hiperglucemia no detectada durante el embarazo.

Dieta. La planificación nutricional incluye una ganancia adecuada de peso con aporte de carbohidratos y modificaciones calóricas basadas en la altura, el peso y el grado de intolerancia a la glucosa (American Diabetes Association, 2017b; Bantle, 2008). La mezcla de carbohidratos, proteínas y grasas se ajusta para cumplir los objetivos metabólicos y las preferencias individuales de cada paciente. Idealmente se proporciona un mínimo de 175 g/d de carbohidratos. En un análisis de más de 200 mujeres embarazadas obesas

con intolerancia a la glucosa, una menor ingestión de carbohidratos, en particular al final del embarazo, se asoció con una menor masa grasa en los hijos al nacer (Renault, 2015). Los carbohidratos asignados se distribuyen a lo largo del día en tres comidas de pequeñas a moderadas, y de dos a cuatro refrigerios. No se recomienda perder peso, pero una modesta restricción calórica puede ser apropiada para mujeres con sobrepeso u obesas. Una composición dietética ideal es 55% de carbohidratos, 20% de proteínas y 25% de grasas, de las cuales <10% son grasas saturadas.

Hipoglucemia. La diabetes tiende a ser inestable en la primera mitad del embarazo, y se produce incidencia de picos de hipoglucemia durante el primer trimestre. Chen y colaboradores (2007) identificaron eventos de hipoglucemia (valores de glucosa en sangre <40 mg/dL) en 37 de 60 mujeres con diabetes tipo 1. Una cuarta parte de ellos se consideró grave, porque las mujeres no podían tratar sus propios síntomas y requerían la asistencia de otra persona. Se recomienda precaución al intentar la euglucemia en mujeres con episodios recurrentes de hipoglucemia.

En una revisión de la base de datos Cochrane, Middleton y colegas (2016) determinaron que el control glucémico flexible, definido como valores de glucosa en ayunas >120 mg/dL, se asoció con mayores riesgos de preeclampsia, de parto por cesárea y de peso al nacer por encima del percentil 90, al compararse con mujeres sujetas a un control estricto o moderado. Es importante destacar que no se obtuvieron beneficios obvios de un control muy estricto, definido por valores de ayuno <90 mg/dL, y hubo más casos de hipoglucemia. Por consiguiente, las mujeres con diabetes manifiesta, que tienen valores de glucosa que algunos estiman como “considerablemente por encima” de este umbral de 90 mg/dL, pueden esperar buenos resultados en el embarazo.

Segundo trimestre

La determinación de la alfafetoproteína del suero materno a las 16-20 semanas de gestación se utiliza, en asociación con el examen ecográfico específico, para detectar defectos del tubo neural y otras anomalías (capítulo 14, p. 283). Estos niveles pueden ser más bajos en los embarazos diabéticos, y la interpretación se modifica en consecuencia. Debido a que la incidencia de anomalías cardíacas congénitas es cinco veces mayor en las madres con diabetes, la ecocardiografía fetal es una parte importante de la evaluación ecográfica del segundo trimestre (Fouda, 2013). Sin embargo, a pesar de los avances en la tecnología de ultrasonido, Dashe y asociados (2009) advirtieron que la detección de anomalías fetales en mujeres diabéticas obesas es más difícil que en mujeres obesas sin diabetes.

En cuanto al control de la glucosa en el segundo trimestre, el objetivo en el manejo sigue siendo la euglucemia mediante el autocontrol. Después de la inestabilidad del primer trimestre, se produce un periodo estable. A esto le sigue un mayor requerimiento de insulina, debido a la elevada resistencia periférica a la insulina descrita en el capítulo 4 (p. 56).

Tercer trimestre y parto

Durante las últimas décadas, la amenaza de muerte fetal tardía en el embarazo de mujeres con diabetes ha provocado recomendaciones para varios programas de vigilancia fetal, a partir del tercer trimestre. Dichos protocolos incluyen el recuento de movimientos fetales, la monitorización periódica de la frecuencia cardíaca fetal, la evaluación del perfil biofísico intermitente y las pruebas de estrés por contracción (capítulo 17, p. 331). Ninguna de estas técnicas ha sido sometida a ensayos clínicos con diseño aleatorio prospectivos, y su valor primario parece estar relacionado con sus bajas tasas de falsos negativos. El Colegio Americano de Obstetras

CUADRO 57-9 Autoevaluación de los niveles de glucosa en sangre capilar

Muestra	Nivel (mg/dL)
En ayunas	≤95
Antes de las comidas	≤100
Posprandial de 1-h	≤140
Posprandial de 2-h	≤120
0200-0600	≥60
Promedio	100
Hemoglobina A _{1c}	≤6%

y Ginecólogos (2016b) sugiere iniciar tales pruebas a las 32-34 semanas de gestación.

En el Hospital Parkland, las mujeres con diabetes son atendidas en una clínica obstétrica especializada cada 2 semanas. Durante estas visitas se evalúan los registros de control glucémico y se ajusta la insulina. A las mujeres se les indica de forma rutinaria que realicen recuentos de patadas fetales, a principios del tercer trimestre. A las 34 semanas, se ofrece admisión a todas las mujeres tratadas con insulina. Mientras están en el hospital, continúan con el recuento diario de movimientos fetales y se someten a un monitoreo de la frecuencia cardíaca fetal tres veces por semana. El parto se planifica para las 38 semanas.

Se puede intentar la inducción del parto cuando el feto no es excesivamente grande y el cuello uterino se considera favorable (capítulo 26, p. 503). Little y colegas (2015) analizaron los nacimientos únicos a término de 2005 a 2011 y mostraron que un mayor porcentaje de mujeres diabéticas paría cada año antes de las 39 semanas, en comparación con toda la cohorte: 37 *versus* 29%. El parto por cesárea a término o próximo a este se ha usado con frecuencia para evitar el nacimiento traumático de un feto grande en una mujer con diabetes. En mujeres con diabetes más avanzada, especialmente en aquellas con enfermedad vascular, la menor probabilidad de éxito en la inducción del parto fuera de término también ha contribuido a un aumento de la tasa de parto por cesárea. En un análisis de los resultados del embarazo de mujeres diabéticas de la Universidad de Alabama, en Birmingham, según la clasificación de White, la tasa de cesárea y la preeclampsia se intensificó con la clase White (Bennett, 2015). En otro estudio, un nivel de $HbA_{1c} > 6.4\%$ en el momento del parto se asoció de forma independiente con el parto urgente por cesárea. Esto sugiere que un control glucémico más estricto durante el tercer trimestre podría reducir el compromiso fetal tardío y el parto por cesárea para las indicaciones fetales (Miaillhe, 2013). En el Hospital Parkland, la tasa de partos por cesárea en las mujeres con diabetes manifiesta se ha mantenido en alrededor de 80% durante los últimos 40 años.

Se recomienda reducir o suspender la dosis de insulina de acción prolongada el día del parto. Se debe usar la insulina regular, para satisfacer la mayoría o todas las necesidades de insulina de la madre durante ese tiempo, ya que los requisitos de insulina, en general, disminuyen de modo notable después del parto. Se ha encontrado que la infusión continua de insulina por bomba intravenosa calibrada es más satisfactoria (cuadro 57-10). Durante el trabajo de parto y después del parto, la mujer debe estar adecuadamente hidratada por vía intravenosa y debe recibir glucosa en cantidades suficientes para mantener la glucemia en niveles nor-

males. Los niveles de glucosa capilar o plasmática se verifican con frecuencia, en particular durante el trabajo de parto activo, y la insulina regular se administrará en consecuencia.

Puerperio

A menudo, las mujeres pueden no necesitar prácticamente ninguna insulina durante alrededor de las primeras 24 horas después del parto. Más tarde, los requisitos de insulina pueden fluctuar de manera considerable durante los próximos días. Cualquier infección debe ser detectada y tratada de inmediato. Cuando sea apropiado, se pueden reiniciar los agentes orales.

El asesoramiento en el puerperio debe incluir un análisis sobre el control de la natalidad. La anticoncepción eficaz es muy importante en las mujeres con diabetes manifiesta, para permitir un control óptimo de la glucosa antes de la concepción posterior.

DIABETES GESTACIONAL

En 2010, en Estados Unidos, casi 5% de las mujeres embarazadas se vio afectada por diabetes gestacional (DeSisto, 2014). En todo el mundo su prevalencia difiere según la raza, el origen étnico, la edad y la composición corporal, así como de acuerdo con los criterios de detección y diagnóstico. Sigue habiendo varias controversias relacionadas con el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes gestacional. Para estudiar esta situación, se convocó a una Conferencia para el Desarrollo de Consenso de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, *National Institutes of Health*) (2013). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) también ha actualizado sus recomendaciones. Ambas fuentes autorizadas proporcionan un análisis de los problemas que rodean el diagnóstico y refuerzan el enfoque para identificar y tratar a las mujeres con diabetes gestacional.

La palabra *gestacional* implica que la diabetes es inducida por el embarazo, aparentemente debido a cambios fisiológicos exagerados en el metabolismo de la glucosa (capítulo 4, p. 56). La diabetes gestacional se define como la intolerancia a los carbohidratos, de gravedad variable, con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a). Esta definición se aplica independientemente de si la insulina se usa o no para el tratamiento y, sin duda, incluye a algunas mujeres con diabetes manifiesta no reconocida con anterioridad.

Se ha alentado el uso del término *diabetes gestacional* para comunicar la necesidad de una mejor vigilancia y para estimular a

CUADRO 57-10 Manejo de la insulina durante el trabajo de parto y el parto

- Se administra la dosis habitual de insulina de acción intermedia a la hora de acostarse.
- No se suministra la dosis matinal de insulina.
- Se inicia la infusión intravenosa de solución salina normal.
- Una vez que comienza el parto activo o los niveles de glucosa disminuyen a menos de 70 mg/dL, la infusión se cambia de solución salina a dextrosa a 5%, y se administra a una velocidad de 100-150 cc/h (2.5 mg/kg/min) para lograr un nivel de glucosa aproximado de 100 mg/dL.
- Los niveles de glucosa se controlan cada hora utilizando un medidor de cabecera que permita el ajuste de la velocidad de infusión de insulina o glucosa.
- La insulina regular (de acción corta) se administra mediante infusión intravenosa a una velocidad de 1.25 U/h, si los niveles de glucosa superan los 100 mg/dL.

Datos tomados de Coustan DR. Delivery: timing, mode, and management. In: Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG (eds.). *Diabetes in women: adolescence, pregnancy, and menopause*. 3rd ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2004; y Jovanovic L, Peterson CM. Management of the pregnant, insulin-dependent diabetic woman. *Diabetes Care* 1980;3:63-8.

las mujeres a buscar pruebas adicionales después del parto. El correlato perinatal más importante es el crecimiento fetal excesivo, que puede resultar en traumatismos maternos y fetales. La probabilidad de muerte fetal con diabetes gestacional tratada de manera adecuada no es diferente a la de la población general. Es importante destacar que más de la mitad de las mujeres con diabetes gestacional finalmente desarrolla una diabetes manifiesta en los siguientes 20 años. Y, como se analizó en la página 1097, cada vez es mayor la evidencia de complicaciones a largo plazo para su descendencia, que incluyen obesidad y diabetes.

■ Detección y diagnóstico

A pesar de casi 50 años de investigación, todavía no hay acuerdo con respecto a la detección óptima de la diabetes gestacional. La dificultad para lograr el consenso se acentúa por la controversia que sigue a la publicación del enfoque de un solo paso propuesto por el Panel de Consenso de los Grupos de Estudio de la Asociación Internacional de Diabetes y Embarazo (2010), y que se muestra en el **cuadro 57-11**. Esta estrategia estuvo muy influida por el estudio Resultados de Hipoglucemia y Embarazo (HAPO, *Hypoglycemia and Pregnancy Outcomes*), que se describe más adelante. Aunque la ADA (2017a) apoya este nuevo esquema, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) continúa recomendando un enfoque de dos pasos para detectar y diagnosticar la diabetes gestacional. De manera similar, la Conferencia de Desarrollo del Consenso de los NIH arribó en 2013 a la conclusión de que la evidencia es insuficiente para adoptar un enfoque de un solo paso.

El enfoque de dos pasos recomendado comienza con una detección tanto universal como selectiva basada en el riesgo, que utiliza una prueba de tolerancia a la glucosa con 50 g en una hora.

CUADRO 57-11 Valores umbral para el diagnóstico de la diabetes gestacional			
Glucosa plasmática	Umbral de concentración de glucosa ^a		Por encima del umbral (%) Acumulativo
	mmol/L	mg/dL	
En ayunas	5.1	92	8.3
OGTT de 1 h	10.0	180	14.0
OGTT de 2 h	8.5	153	16.1 ^b

^a Uno o más de estos valores de OGTT de 75 g debe ser igualado o superado para el diagnóstico de la diabetes gestacional.
^b Además, 1.7% de las participantes en la cohorte inicial no estaban cegadas debido a niveles de glucosa en plasma en ayunas >5.8 mmol/L (105 mg/dL) o valores de OGTT de 2 h >11.1 mmol/L (200 mg/dL), llevando el total hasta 17.8%.
OGTT (*oral glucose tolerance test*) = prueba oral de tolerancia a la glucosa.
Datos tomados de International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, 2010.

Los participantes en el Quinto Taller Internacional de Conferencias sobre Diabetes Gestacional respaldaron el uso de los criterios de *detección selectiva* que se muestran en el **cuadro 57-12**. Por el contrario, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) recomienda la *detección universal* de mujeres embarazadas mediante una prueba de glucosa en sangre realizada en laboratorio. Se sugiere que los intentos de identificar 10% de las mujeres que *no* deberían ser detectadas agregarían una complejidad in-

CUADRO 57-12 Estrategia de detección basada en el riesgo recomendada para detectar GDM^a

Evaluación del riesgo de GDM: Debe comprobarse en la primera visita prenatal
Bajo riesgo: No se requieren pruebas rutinarias de glucosa en sangre, si se cumplen todas las condiciones siguientes: Miembro de un grupo étnico con baja prevalencia de GDM No se conoce diabetes en familiares de primer grado de consanguinidad Edad <25 años Peso normal antes del embarazo Peso normal al nacer Sin historia de anomalías en el metabolismo de la glucosa Sin historia de malos resultados obstétricos
Riesgo medio: Realizar un examen de glucosa en sangre en las 24-28 semanas empleando cualquiera de estos: Procedimiento de dos pasos: prueba de desafío de glucosa oral con 50 g (GCT), seguida de OGTT diagnóstica de 100 g a aquellas que alcanzaron el valor umbral en la GCT Procedimiento de un paso: realizar OGTT diagnóstica de 100 g a todas las embarazadas
Alto riesgo: Realizar un examen de glucosa en sangre tan pronto como sea posible, utilizando los procedimientos antes descritos, si existe una o más de las siguientes condiciones: Obesidad grave Marcada historia familiar de diabetes tipo 2 Historia previa de GDM, deterioro en el metabolismo de la glucosa o glucosuria Si no se diagnostica GDM, los exámenes de sangre deberán repetirse en las 24-28 semanas de gestación o en cualquier momento en que los signos y síntomas sugieran hiperglucemia

^a Criterios de la Quinta Conferencia Taller sobre Diabetes Gestacional.
GDM = diabetes mellitus gestacional; OGTT = prueba oral de tolerancia a la glucosa.
Reproducido con permiso de Metzger BE, Coustan DR, the Organizing Committee. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998 Aug;21:suppl 2:B161–B167.

necesaria. La detección debe realizarse entre las 24-28 semanas de gestación, en aquellas mujeres que no se conoce que tuvieran intolerancia a la glucosa antes del embarazo. Esta *prueba de detección de 50 g* va seguida de una *prueba diagnóstica de tolerancia a la glucosa oral de 100 g en 3 h* (OGTT, *oral glucose tolerance test*), si los resultados de la detección cumplen o superan una concentración de glucosa en plasma predeterminada.

Para la prueba de detección de 50 g, el nivel de glucosa en plasma se mide una hora después de una carga de glucosa oral de 50 g sin tener en cuenta la hora del día o de la última comida. En una revisión reciente, la sensibilidad combinada para un umbral de 140 mg/dL varió de 74 a 83%, según los umbrales de 100 g utilizados para el diagnóstico (van Leeuwen, 2012). Las estimaciones de sensibilidad para un umbral de detección de 50 g de 135 mg/dL mejoraron sólo ligeramente de 78 a 85%. Es importante destacar que la especificidad se redujo de un rango de 72-85% para 140 mg/dL, a 65-81% para un umbral de 135 mg/dL. El uso de un umbral de 130 mg/dL mejora marginalmente la sensibilidad con una mayor disminución de la especificidad (Donovan, 2013). Dicho esto, en ausencia de una evidencia clara que respalde un valor límite sobre otro, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) aprueba el uso de cualquiera de los tres umbrales de detección para la prueba de 50 g. En el Hospital Parkland, se continúa utilizando 140 mg/dL como umbral de detección para solicitar la prueba de 100 g.

El estudio realizado por Crowther y colaboradores (2005) fortaleció la justificación para la detección y el tratamiento de mujeres con diabetes gestacional. Asignaron a 1 000 mujeres entre las 24 y 34 semanas de gestación y con diabetes gestacional, para recibir asesoramiento dietético con monitoreo de glucosa en sangre más terapia con insulina —el grupo de intervención—, o para someterse a atención prenatal de rutina. Se diagnosticó que las mujeres tenían diabetes gestacional si su glucosa en sangre era >100 mg/dL después de un ayuno nocturno, y si estaba entre 140 y 198 mg/dL 2 horas después de ingerir una solución de glucosa de 75 g. Las mujeres en el grupo de intervención tuvieron un riesgo significativamente menor de un conjunto de resultados adversos que incluía muerte perinatal, distocia de hombros, fractura ósea fetal y parálisis del nervio fetal. La macrosomía definida por el peso al nacer ≥ 4 000 g complicó 10% de los partos en el grupo de intervención, en comparación con 21% en el grupo de atención prenatal de rutina. Las tasas de parto por cesárea fueron casi idénticas en los dos grupos de estudio.

El estudio con diseño aleatorio de la Red de Unidades de Medicina Materno-Fetal con 958 mujeres reportó resultados ligeramente diferentes (Landon, 2009). El asesoramiento dietético más la monitorización de la glucosa se comparó con la atención obstétrica estándar en mujeres con diabetes gestacional leve, para reducir las tasas de morbilidad perinatal. Se identificó diabetes gestacional leve en mujeres con niveles de glucosa en ayunas <95 mg/dL. No informaron diferencias en las tasas de morbilidad compuesta que incluyeron muerte fetal; hipoglucemia, hiperinsulinemia e hiperbilirrubinemia neonatales; y parto traumático. Es importante destacar que los análisis secundarios demostraron una reducción de 50% en la macrosomía, menos partos por cesárea y una disminución significativa en la tasa de distocia de hombros (1.5 en comparación con 4%) en mujeres tratadas *versus* mujeres del grupo de control.

Basado principalmente en estos dos estudios históricos, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos (2014) recomienda en la actualidad la detección universal en mujeres de bajo riesgo, después de 24 semanas de gestación. Sin embargo, dicho grupo concluyó que la evidencia es insuficiente para evaluar el balance de beneficios *versus* daños de la evaluación antes de las 24 semanas. Para la prueba de detección no se ha acor-

CUADRO 57-13 Diagnóstico de GDM usando los valores umbral de glucosa de la prueba oral de tolerancia a la glucosa de 100 g^{a,b}

Tiempo	NDDG ^c		Carpenter-Coustan ^d	
	(mg/dL)	(mmol/L)	(mg/dL)	(mmol/L)
En ayunas	105	5.8	95	5.3
1 h	190	10.6	180	10.0
2 h	165	9.2	155	8.6
3 h	145	8.0	140	7.8

^a La prueba debe realizarse con la paciente en ayunas.

^b Se alcanzan o superan dos o más de las concentraciones de glucosa en plasma venosa que se listan para un diagnóstico positivo.

^c Nivel de glucosa sérica.

^d Nivel de glucosa sérica o plasmática.

NDDG = Grupo Nacional de Datos sobre la Diabetes.

Datos tomados de la American Diabetes Association, 2017a; Ferrara, 2002.

dado la OGTT óptima que identifique la diabetes gestacional. La Organización Mundial de la Salud (2013) y la ADA (2017a) recomiendan una OGTT de 2 horas y 75 g, pero reconocen que el diagnóstico puede realizarse mediante la estrategia de dos pasos. En Estados Unidos, sin embargo, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) recomienda una OGTT de 3 horas y 100 g realizada después de un ayuno nocturno. Los criterios propuestos para la interpretación de una OGTT diagnóstica de 100 g se muestran en el **cuadro 57-13**. En un análisis secundario del estudio de tratamiento de la Red de Unidades de Medicina Materno-Fetal, Harper y colegas (2016) mostraron que las mujeres diagnosticadas tanto con los criterios del Grupo Nacional de Datos sobre la Diabetes (NDDG, *National Diabetes Data Group*), como con los de Carpenter-Coustan, se beneficiaron del tratamiento. Sin embargo, el número necesario a tratar para prevenir una distocia de hombros fue mayor para los criterios de Carpenter-Coustan. En el Hospital Parkland, se siguen utilizando los criterios del NDDG para el diagnóstico. Los criterios para la OGTT de 75 g recomendada se muestran en el cuadro 57-11.

Estudio de Resultados de Hiperglucemia y Embarazo Adverso

Este fue un estudio epidemiológico internacional de 7 años de duración, con 23 325 mujeres embarazadas en 15 centros de nueve países (HAPO Study Cooperative Research Group, 2008). La investigación analizó la asociación de varios niveles de intolerancia a la glucosa durante el tercer trimestre con resultados infantiles adversos en mujeres con diabetes gestacional. Entre las 24 y las 32 semanas de gestación, la población general de mujeres embarazadas se sometió a una OGTT de 75 g después de un ayuno nocturno. Los niveles de glucosa en sangre se midieron en ayunas y luego 1 y 2 horas después de la ingesta de glucosa. Los cuidadores se mantuvieron ciegos con respecto a los resultados, excepto en el caso de las mujeres cuyos niveles de glucosa excedían los valores que requerían tratamiento y, por tanto, fueron eliminadas del estudio. Los valores de glucosa en cada uno de estos tres momentos se estratificaron en siete categorías (**figura 57-6**). Estos valores se correlacionaron con las tasas de peso al nacer >percentil 90 (LGA), parto por cesárea primaria, hipoglucemia neonatal y niveles de péptido C en suero del cordón umbilical >percentil 90. Las probabilidades de cada resultado se calcularon utilizando la cate-

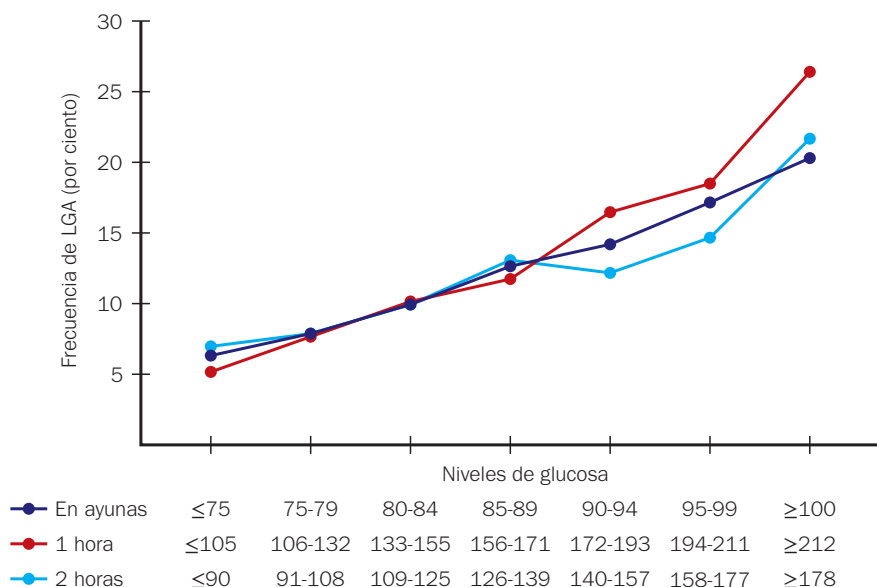


FIGURA 57-6 Estudio de Resultados de Hiperglucemia y Embarazo Adverso (HAPO). Frecuencia del peso al nacer del recién nacido en el percentil 90 para la edad gestacional representada, en comparación con los niveles de glucosa en ayunas y en intervalos de 1 y 2 horas después de una carga oral de glucosa de 75 g. LGA (*large for gestational age*) = grande para la edad gestacional. (Reproducido con permiso de HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008 May 8;358(19):1991–2002.)

goría más baja —por ejemplo, glucosa plasmática en ayunas ≤ 75 mg/dL— como el grupo de referencia. Sus hallazgos, en general, apoyaron la suposición de que el aumento de los niveles de glucosa en plasma está asociado con el aumento de resultados adversos. Ecker y Greene (2008) concluyeron que sería difícil demostrar que el tratamiento de grados menores de intolerancia a los carbohidratos proporcione mejoras significativas en los resultados clínicos. Estamos de acuerdo en que los cambios en los criterios no se justifican, hasta que los ensayos clínicos prueben los beneficios. Esta posición también fue aprobada por la Conferencia de Desarrollo de Consenso de los NIH 2013.

Grupo de Estudio de la Asociación Internacional de Diabetes y Embarazo

El IADPSG patrocinó en 2008 una conferencia taller sobre el diagnóstico y la clasificación de la diabetes gestacional. Después de revisar los resultados del estudio HAPO, un panel desarrolló recomendaciones para el diagnóstico y la clasificación de la hiperglucemia durante el embarazo. Este panel permitió el diagnóstico de diabetes manifiesta durante el embarazo, como se muestra en el cuadro 57-4. También sugirió un enfoque de un solo paso para el diagnóstico de la diabetes gestacional mediante el uso de la OGTT de 2 horas y 75 g. Se consideraron los valores umbrales para ayuno, 1 hora y 2 horas en base a las concentraciones promedio de glucosa de toda la cohorte del estudio HAPO. Estos umbrales de nivel de glucosa se obtuvieron utilizando un índice de probabilidades arbitrario de 1.75 de resultados como el peso al nacer LGA y los niveles de péptido C en suero del cordón umbilical >percentil 90. Sólo uno de estos valores umbrales, que se muestran en el cuadro 57-11, debería cumplirse o superarse para hacer el diagnóstico de diabetes gestacional.

Se estima que la implementación de estas recomendaciones elevaría la prevalencia de diabetes gestacional en Estados Unidos ya un

17.8%! Dicho de otra manera, el número de mujeres con diabetes gestacional leve crecería casi al triple sin evidencia del beneficio del tratamiento (Cundy, 2012). Feldman y colaboradores (2016) evaluaron la implementación del paradigma del IADPSG en un análisis de antes y después, que incluyó a más de 6 000 mujeres. La nueva estrategia se asoció con un aumento significativo en las tasas de diagnóstico de diabetes gestacional, pero no con tasas de macrosomía reducidas, en comparación con un enfoque de dos pasos. Cabe destacar que identificaron una mayor tasa de partos por cesárea asociada con la adopción de las recomendaciones del IADPSG. En un inicio, la ADA (2013, 2017a) sugirió adoptar este nuevo enfoque, sin embargo, basándose en los beneficios inferidos de los ensayos en mujeres identificadas mediante el uso del procedimiento de dos pasos descrito en la página 1108, ahora admite que los datos también apoyan una estrategia de dos pasos.

Conferencia de Desarrollo de Consenso de los NIH

A raíz de tantas recomendaciones dispares, se convocó a la Conferencia de Desarrollo de Consenso para el Diagnóstico de la Diabetes Mellitus Gestacional de los NIH (2013). Esta conferencia incluyó aportes de un comité de planificación multidisciplinario,

una revisión sistemática de la evidencia por parte de la Agencia para la Investigación de la Salud y el Centro de Prácticas de Calidad Basadas en Evidencia, un testimonio de expertos y un panel imparcial para producir el informe general. El panel concluyó que había beneficios potenciales para la estandarización mundial. Sin embargo, no encontró pruebas suficientes para adoptar un proceso de diagnóstico de un solo paso como el propuesto por el IADPSG. Además, como se mencionó antes, luego de considerar estos hallazgos, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) continúa recomendando una evaluación de dos pasos y un enfoque diagnóstico para prescribir la diabetes gestacional. El Colegio no observó mejoras significativas en los resultados maternos o perinatales que compensaran la triplicación de la incidencia de diabetes gestacional que se derivaría del enfoque de un solo paso. Aplaudimos esta decisión.

Efectos sobre la madre y sobre el feto

Las consecuencias adversas de la diabetes gestacional difieren de las de la diabetes pregestacional. A diferencia de las mujeres con diabetes manifiesta, aquellas con diabetes gestacional no parecen tener fetos con tasas de anomalías sustancialmente más altas que la población obstétrica general (Sheffield, 2002). En un estudio de más de un millón de mujeres del Registro Médico de Nacimientos de Suecia, las tasas de malformaciones graves se elevaron de manera leve en los fetos de diabéticas gestacionales en comparación con las no diabéticas del grupo de control: 2.3 *versus* 1.8% (Fadl, 2010). La tasa de muerte fetal no fue mayor en este estudio. De manera similar, la tasa de muerte fetal no aumentó en un análisis de Jovanović y asociados (2015) de más de 800 000 embarazos de 2005 a 2011. En contraste, y no de forma inesperada, las mujeres con niveles elevados de glucosa en ayunas tienen tasas elevadas de muerte fetal inexplicable, similares a las de las mujeres con diabe-

tes manifiesta. Este riesgo creciente con hiperglucemia materna progresiva enfatiza la importancia de identificar a las mujeres con evidencia de diabetes preexistente al inicio del embarazo (véase cuadro 57-4). Al igual que las mujeres con diabetes manifiesta, los efectos maternos adversos asociados con la diabetes gestacional incluyen una mayor frecuencia de hipertensión y parto por cesárea.

Macrosomía fetal

El efecto primario atribuido a la diabetes gestacional es el tamaño fetal excesivo, o macrosomía, que se define de forma variable y se analiza en el capítulo 44 (p. 857). El objetivo perinatal es evitar el parto difícil debido a macrosomía y el traumatismo concomitante al nacer asociado con la distocia de hombros. En un análisis retrospectivo de más de 80 000 partos vaginales en mujeres chinas, Cheng y colaboradores (2013) calcularon un riesgo 76 veces mayor de distocia de hombros en recién nacidos con un peso $\geq 4\ 200$ g, en comparación con el riesgo de aquellos con peso $< 3\ 500$ g. Es importante destacar, sin embargo, que el índice de probabilidades para la distocia de hombros en mujeres con diabetes fue < 2 . Si bien la diabetes gestacional es ciertamente un factor de riesgo, representa sólo una pequeña cantidad de embarazos complicados por distocia de hombros.

El exceso de grasa en hombros y tronco que, por lo común, caracteriza al recién nacido macrosómico de una madre diabética, en teoría, predispone a esos neonatos a la distocia de hombros o al parto por cesárea (Durnwald, 2004; McFarland, 2000). Landon y asociados (2011) identificaron distocia de hombros en alrededor de 4% de las mujeres con diabetes gestacional leve, en comparación con $< 1\%$ de las mujeres con un resultado < 120 mg/dL en la prueba de detección de glucosa de 50 g. Sin embargo, en un estudio prospectivo sobre las mediciones del tejido adiposo fetal, Buhling y colaboradores (2012) no demostraron diferencias entre las mediciones en 630 descendientes de mujeres con diabetes gestacional y 142 de mujeres sin diabetes. Los autores atribuyeron este hallazgo negativo al tratamiento exitoso de la diabetes gestacional.

La amplia evidencia apoya que los factores de crecimiento similares a la insulina también desempeñan un papel en la regulación del crecimiento fetal (capítulo 44, p. 845). Estos polipéptidos de tipo proinsulina son producidos por casi todos los órganos fetales y son potentes estimuladores de la diferenciación y la división celular. Luo y colaboradores (2012) informaron que el factor de crecimiento tipo 1 similar a la insulina se correlaciona fuertemente con el peso al nacer. Los investigadores del estudio HAPO también reportaron aumentos dramáticos en los niveles de péptido C en suero del cordón umbilical, con incremento de los niveles de glucosa materna después de una OGTT de 75 g. Se encontraron niveles de péptido C por encima del percentil 90 en cerca de un tercio de los recién nacidos en las categorías de glucosa más altas. Otros factores implicados en la macrosomía incluyen el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, la leptina y la adiponectina (Grissa, 2010; Loukovaara, 2004; Mazaki-Tovi, 2005).

Hipoglucemia neonatal

La hiperinsulinemia puede provocar hipoglucemia severa a los pocos minutos de nacer, pero sólo tres cuartos de estos episodios ocurren en las primeras 6 horas (Harris, 2012). La definición de hipoglucemia neonatal es controvertida, con umbrales clínicos recomendados que oscilan entre 35 y 45 mg/dL. Una conferencia taller de los NIH sobre hipoglucemia neonatal apoyó el uso de un valor umbral de 35 mg/dL en recién nacidos a término, pero advirtió que esta práctica no se basa estrictamente en la evidencia (Hay, 2009). Los recién nacidos descritos por el estudio HAPO

(2008) tuvieron una incidencia de hipoglucemia neonatal clínica que se incrementó con el aumento de los valores de resultados de OGTT maternos definidos en la figura 57-6. La frecuencia varió de 1 a 2%, pero fue tan alta como 4.6% en mujeres con niveles de glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL. De manera similar, Cho y colegas (2016) analizaron más de 3 000 mujeres coreanas que se sometieron a una OGTT de 50 g, y encontraron que los neonatos nacidos de mujeres con un resultado de detección ≥ 200 mg/dL eran 84 veces más propensos a tener hipoglucemia que los nacidos de mujeres con un resultado < 140 mg/dL. El riesgo de hipoglucemia neonatal se correlaciona con los niveles de péptido C del cordón umbilical. Pero, lo que es más importante, el riesgo también aumenta con el peso al nacer, independientemente del diagnóstico de diabetes materna (Mitanez, 2014).

Obesidad materna. En mujeres con diabetes gestacional, el índice de masa corporal materna (BMI, *body mass index*) es un factor de riesgo independiente y más importante para la macrosomía fetal que la intolerancia a la glucosa (Ehrenberg, 2004; Mission, 2013). Stuebe y asociados (2012) completaron un análisis secundario de mujeres con diabetes gestacional leve no tratada o con resultados normales en las pruebas de tolerancia a la glucosa. Encontraron que los niveles más altos de BMI se asociaron con el aumento de peso al nacer, independientemente de los niveles de glucosa. En un análisis de más de 600 000 mujeres embarazadas, la diabetes gestacional, en comparación con la obesidad o el aumento de peso gestacional, tuvo una contribución mínima a la fracción atribuible a la población de los recién nacidos LGA (Kim, 2014). La fracción más alta de neonatos LGA se adjudicó a la obesidad materna más el aumento excesivo de peso gestacional. De manera similar, Egan y colegas (2014) encontraron que el incremento exorbitante de peso gestacional es común en mujeres con diabetes gestacional y confiere un riesgo adicional de macrosomía fetal. La distribución del peso también parece desempeñar un papel importante, porque el riesgo de diabetes gestacional es mayor con la obesidad troncal materna. Suresh y colegas (2012) verificaron que el aumento del grosor de la grasa subcutánea abdominal materna, medido a través de una ecografía a las 18-22 semanas de gestación, se correlacionaba con el BMI y era un mejor predictor de la diabetes gestacional.

■ Manejo

Las mujeres con diabetes gestacional pueden dividirse en dos clases funcionales utilizando niveles de glucosa en ayunas. Por lo general, los métodos farmacológicos se recomiendan si la modificación de la dieta no mantiene de forma constante los niveles en ayunas de glucosa en plasma < 95 mg/dL o la glucosa en plasma posprandial de 2 horas < 120 mg/dL (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a). No está claro si se debe utilizar un tratamiento farmacológico en mujeres con un menor grado de hiperglucemia en ayunas. No se han realizado estudios controlados para identificar objetivos de glucosa ideales para la prevención del riesgo fetal. Por otro lado, el estudio HAPO (2008) demostró un aumento del riesgo fetal en niveles de glucosa por debajo del umbral utilizado para el diagnóstico de la diabetes. La Quinta Conferencia Taller Internacional recomendó que los niveles de glucosa capilar en ayunas se mantengan ≤ 95 mg/dL (Metzger, 2007).

En una revisión sistemática, Hartling y colegas (2013) concluyeron que el tratamiento de la diabetes gestacional daba como resultado una incidencia significativamente menor de preeclampsia, distocia de hombros y macrosomía. Por ejemplo, la relación de riesgo calculada fue de 0.50 para un recién nacido $> 4\ 000$ g después del tratamiento. Estos investigadores advierten que el riesgo

atribuido a estos resultados es bajo, en especial cuando los valores de glucosa están sólo elevados de manera moderada. Es importante destacar que no pudieron demostrar un efecto sobre la hipoglucemia neonatal o sobre los resultados metabólicos futuros en la descendencia.

Dieta diabética

Es usual que las instrucciones nutricionales incluyan una dieta de carbohidratos controlada, suficiente para mantener la glucemia en valores normales y evitar la cetosis. Como promedio, esto incluye una ingesta calórica diaria de 30-35 kcal/kg. Moreno-Castilla y asociados (2013) asignaron al azar a 152 mujeres con diabetes gestacional a una dieta diaria con 40 y 55% de carbohidratos, y no encontraron diferencias en los niveles de insulina ni en los resultados del embarazo. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) sugiere que la ingestión de carbohidratos se limite a 40% de las calorías totales. Las calorías restantes se asignan para dar 20% como proteína y 40% como grasa.

No se ha establecido el enfoque dietético más apropiado para las mujeres con diabetes gestacional. Un metaanálisis de ensayos con dietas de bajo índice glucémico encontró que las dietas altas en carbohidratos complejos y fibra dietética redujeron el riesgo de macrosomía y la probabilidad de uso de insulina en mujeres con diabetes gestacional (Wei, 2016). Dicho esto, hay claras limitaciones en cuanto a lo que se puede lograr con varios enfoques dietéticos solos. Most y Langer (2012) encontraron que la insulina fue efectiva para reducir el riesgo de peso excesivo al nacer en hijos de mujeres obesas con diabetes gestacional. Casey y colegas (2015b) también hallaron que el tratamiento dietético solo para mujeres con obesidad mórbida con diabetes gestacional leve no redujo la masa de grasa neonatal ni el peso al nacer LGA.

Ejercicios

Pocos estudios han evaluado ejercicios específicamente para mujeres con diabetes gestacional. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a, b) recomienda la actividad física regular que incorpore ejercicios aeróbicos y de acondicionamiento de la fuerza durante el embarazo, y extiende dicha recomendación a las mujeres con diabetes gestacional. Dos metaanálisis recientes demuestran que los programas de ejercicios estructurados para embarazadas disminuyen el aumento de peso durante el embarazo e, incluso, reducen el riesgo de desarrollar diabetes gestacional (Russo, 2015; Sanabria-Martinez, 2015). El ejercicio durante el embarazo en mujeres con diabetes gestacional también reduce los niveles de glucosa (Jovanovic-Peterson, 1989).

Monitoreo de la glucosa

Hawkins y colegas (2008) compararon los resultados en 315 mujeres con diabetes gestacional tratadas con dieta, que emplearon monitores personales de glucosa, con los de 615 diabéticas gestacionales que también fueron tratadas con dieta, pero que se sometieron a una evaluación intermitente de la glucosa en ayunas durante las visitas obstétricas semanales. Las mujeres que utilizaron el autocontrol diario de glucosa en sangre tuvieron, de manera significativa, menos recién nacidos macrosómicos. También ganaron menos peso después del diagnóstico, que las mujeres evaluadas sólo durante las visitas clínicas. Estos hallazgos apoyan la práctica común de los monitores automáticos de glucosa en sangre para mujeres con diabetes gestacional tratadas con dieta.

Se ha demostrado que la vigilancia posprandial de la diabetes gestacional es superior a la vigilancia preprandial (DeVeciana, 1995). En el Hospital Parkland se hizo una revisión del impacto del cambio a la monitorización posprandial en mujeres con diabe-

tes gestacional tratadas con dieta, y se demostró una reducción significativa en el aumento de peso materno por semana —de 0.63 lb/semana a 0.45 lb/semana— en mujeres tratadas con un esquema de seguimiento posprandial. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) y la ADA (2017b) recomiendan la evaluación de la glucosa cuatro veces al día. La primera revisión se realiza en ayunas, y el resto se realiza 1 o 2 horas después de cada comida.

Tratamiento con insulina

Desde siempre, la insulina se ha considerado una terapia estándar para mujeres con diabetes gestacional, cuando los niveles de glucosa no se pueden alcanzar de manera constante a través de la nutrición y del ejercicio. La insulina no atraviesa la placenta y, en general, se puede lograr un estricto control glucémico. La terapia con insulina, por lo común, se agrega si los niveles de ayuno superan, de manera persistente, los 95 mg/dL en mujeres con diabetes gestacional. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) también recomienda que se considere la insulina para mujeres con niveles posprandiales de una hora que superan permanentemente los 140 mg/dL, o para aquellas con niveles de 2 horas >120 mg/dL. Es importante señalar que todos estos valores umbrales se extrapolan de las recomendaciones para el manejo de mujeres con diabetes manifiesta.

Si se aplica el tratamiento con insulina, la dosis inicial suele ser de 0.7-1.0 unidades/kg/día, administrada en dosis divididas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a). Se puede usar una combinación de insulina de acción intermedia y de insulina de acción corta, y los ajustes de dosis se basan en los niveles de glucosa en momentos específicos del día. En el Hospital Parkland, la dosis diaria inicial se divide de manera que dos tercios se administran por la mañana antes del desayuno, y un tercio por la noche antes de la cena. En la dosis de la mañana, un tercio es insulina regular y dos tercios son NPH (protamina neutra Hagedorn). Para la dosis vespertina, la mitad es insulina regular y la otra mitad es NPH. La instrucción sobre la insulina para estas mujeres se realiza en una clínica ambulatoria especializada o durante una corta estadía en el hospital. Como se muestra en el cuadro 57-8, los análogos de la insulina, como la insulina aspart y la insulina lispro, tienen un inicio de acción más rápido que la insulina regular y, en teoría, podrían ser útiles en el manejo de la glucosa posprandial. La experiencia con estos análogos para la diabetes gestacional es limitada; Singh y colaboradores (2009) no pudieron demostrar un beneficio en comparación con las insulinas convencionales.

Agentes hipoglucemiantes orales

La insulina es el agente de primera línea preferido para la hiperglucemia persistente en mujeres con diabetes gestacional. Sin embargo, tanto el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) como la ADA (2017b) reconocen que varios estudios respaldan la seguridad y eficacia de la gliburida (Micronasa) o la metformina (Glucófago) (Langer, 2000; Nicholson, 2009; Rowan, 2008). Bells y colegas (2015) realizaron metaanálisis de estudios que comparan ambos agentes con la insulina o entre sí. En los siete estudios que compararon la gliburida con la insulina, la gliburida se asoció con un mayor peso al nacer, más macrosomía y una hipoglucemia neonatal más frecuente. En los seis estudios que compararon la metformina con la insulina, la metformina se asoció con un menor aumento de peso materno, más partos prematuros e hipoglucemia neonatal menos grave. Como promedio de todos los estudios, las fallas en el tratamiento ocurrieron en 6% de las mujeres tratadas con gliburida y en 34% de las tratadas con metformina. En los dos estudios que compararon los agentes hipoglucemiantes

orales entre sí, el tratamiento con metformina se asoció con un menor aumento de peso materno, menor peso al nacer y menos macrosomía. En contraste con los estudios de cada agente en comparación con la insulina, las tasas de fracaso del tratamiento de ambos agentes en estos dos estudios fueron equivalentes. Es importante destacar que, en un estudio con diseño aleatorio del tratamiento con gliburida como complemento de la terapia dietética en 395 mujeres con diabetes gestacional leve, Casey y colegas (2015a) no identificaron mejoras significativas en los resultados del embarazo en mujeres tratadas con dicho fármaco.

Han surgido inquietudes con respecto a los posibles resultados adversos entre las mujeres tratadas con gliburida. Primero, al igual que la metformina, la gliburida atraviesa la placenta y alcanza concentraciones en el feto por encima de dos tercios de los niveles maternos (Caritis, 2013). Además, un estudio de más de 9 000 mujeres con diabetes gestacional tratadas con insulina o con gliburida mostró un aumento significativo en las tasas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, dificultad respiratoria e hipoglucemia neonatal asociada al uso de gliburida (Castillo, 2015).

La metformina alcanza concentraciones séricas fetales similares a los niveles maternos. Sin embargo, en un estudio de 751 mujeres con diabetes gestacional que fueron asignadas al azar al tratamiento con metformina o insulina, los eventos adversos perinatales a corto plazo no difirieron entre ambos grupos (Rowan, 2008). Los resultados incluyeron hipoglucemia neonatal, síndrome de dificultad respiratoria, fototerapia, traumatismo al nacer, puntuación de Apgar de 5 minutos ≤ 7 y parto prematuro. El crecimiento general de la descendencia al cabo de los 2 años tampoco difirió (Rowan, 2011). Sin embargo, la distribución de grasa en niños expuestos a metformina mostró una tendencia hacia un patrón más favorable. De un estudio con diseño aleatorio de metformina más pequeño, al cabo de los 18 meses, los bebés expuestos a la metformina fueron ligeramente más pesados, pero los marcadores del desarrollo motor o del lenguaje temprano no difirieron en comparación con los de los niños expuestos a la insulina (Ijäs, 2015).

La Administración de Alimentos y Medicamentos no ha aprobado el uso de gliburida y metformina para el tratamiento de la diabetes gestacional. Sin embargo, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) reconoce que ambas son opciones razonables para el control glucémico de segunda línea en mujeres con diabetes gestacional. Debido a que los resultados a largo plazo no se han estudiado en su totalidad, el comité recomienda el asesoramiento adecuado, que incluye la divulgación de las limitaciones en los datos de seguridad actuales.

■ Manejo obstétrico

En general, en el caso de las mujeres con diabetes gestacional que no necesitan insulina, rara vez se requieren partos prematuros u otras intervenciones. No hay consenso sobre el valor o el momento de las pruebas fetales antes del parto. Por lo común, se reserva para las mujeres con diabetes pregestacional, debido al mayor riesgo de muerte fetal. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) respalda la vigilancia fetal en mujeres con diabetes gestacional y control glucémico deficiente. En el Hospital Parkland, a las mujeres con diabetes gestacional se les instruye de manera rutinaria para realizar conteos diarios de patadas fetales en el tercer trimestre (capítulo 17, p. 332). A las mujeres tratadas con insulina se les ofrece admisión hospitalaria después de las 34 semanas de gestación, y el monitoreo antes del parto se realiza tres veces por semana.

Las mujeres con diabetes gestacional y control glucémico adecuado se manejan de forma expectante. La inducción electiva del

parto para prevenir la distocia de hombros, en lugar del parto espontáneo, sigue siendo controvertida. Alberico y colegas (2017) describieron recientemente su estudio de diseño aleatorio truncado, con 425 mujeres con diabetes gestacional, en el que compararon la inducción del parto entre 38-39 semanas y el manejo expectante hasta las 41 semanas de gestación. Aunque con poca potencia, este estudio de GINEXMAL no demostró diferencias significativas, desde el punto de vista clínico, en la tasa de parto por cesárea entre los grupos de inducción y de administración expectante: 12.6 *versus* 11.8%. Sin embargo, con la inducción del parto temprano, las tasas de hiperbilirrubinemia neonatal fueron, en esencia, más altas e, irónicamente, hubo una tasa de distocia de hombros no representativa tres veces mayor. En un estudio de cohorte retrospectivo de 8 392 mujeres canadienses con diabetes gestacional, Melamed y colegas (2016) encontraron que el parto de rutina a las 38-39 semanas se asoció con una tasa más baja de cesárea, pero con una tasa elevada de ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) recomienda que la inducción rutinaria del parto en mujeres con diabetes gestacional tratadas con dieta no debe ocurrir antes de las 39 semanas de gestación. En el Hospital Parkland, las mujeres con diabetes gestacional tratadas con dieta no son inducidas electivamente para esta indicación. Sin embargo, las tratadas con insulina son inducidas a las 38 semanas de gestación.

El parto por cesárea electiva para evitar lesiones del plexo braquial en fetos con sobrecrecimiento es otro tema importante. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) concluyó que los datos son insuficientes para determinar si el parto por cesárea en mujeres con diabetes gestacional, cuyos fetos tienen un peso estimado ecográficamente $\geq 4 500$ g, debe realizarse para evitar el riesgo de traumatismo al nacer. A partir de su revisión sistemática, Garabedian y colaboradores (2010) estimaron que serían necesarios 588 partos por cesárea en mujeres con diabetes gestacional y un peso fetal estimado de $\geq 4 500$ g, para evitar un caso de parálisis permanente del plexo braquial. Scifres y sus colegas (2015), en su análisis retrospectivo de 903 mujeres con diabetes gestacional que se sometieron a una evaluación ecográfica al cabo de un mes del parto, demostraron que las estimaciones ecográficas de peso fetal usualmente diagnosticaban en exceso fetos como LGA. En realidad, sólo 22% de las mujeres estimadas para tener un feto LGA parió un recién nacido con sobrecrecimiento. Aun así, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a) reconoce que la cesárea profiláctica puede considerarse para mujeres diabéticas con un peso fetal estimado $\geq 4 500$ g.

■ Evaluación posparto

Las recomendaciones para la evaluación posparto se basan en una probabilidad de 50% de que las mujeres con diabetes gestacional desarrollen diabetes manifiesta dentro de los 20 años siguientes (O'Sullivan, 1982). La Quinta Conferencia Taller Internacional sobre Diabetes Gestacional recomendó que las mujeres diagnosticadas con diabetes gestacional se sometieran a una evaluación posparto con una OGTT de 75 g (Metzger, 2007). Estas recomendaciones se muestran en el [cuadro 57-14](#), junto con el esquema de clasificación de ADA (2017b). Eggleston y colegas (2016) revisaron los datos de reclamaciones de seguros de 2000 a 2013, y encontraron que sólo 24% de las mujeres con un embarazo complicado por diabetes gestacional se sometió a un examen posparto dentro del año siguiente, y menos de la mitad de ellas se sometió a una OGTT de 75 g. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017a) recomienda tanto una medición de glucosa en ayunas, como la OGTT de 75 g, tras 2 horas entre las 4-12 semanas después del parto, para el diagnóstico de diabetes manifiesta. La ADA (2017a) recomienda realizar pruebas, al menos, cada 3 años, en mujeres con

CUADRO 57-14 Quinta Conferencia Taller Internacional: evaluaciones metabólicas recomendadas después del embarazo con diabetes gestacional

Tiempo	Examen	Propósito
Posparto (1-3 d)	Glucosa plasmática en ayunas o aleatoria	Detectar diabetes manifiesta, persistente
Posparto temprano (6-12 semanas)	75-g, OGTT de 2 h	Clasificación posparto del metabolismo de la glucosa
Un año después del parto	75-g, OGTT de 2 h	Evaluar el metabolismo de la glucosa
Anualmente	Glucosa plasmática en ayunas	Evaluar el metabolismo de la glucosa
Cada tres años	75-g, OGTT de 2 h	Evaluar el metabolismo de la glucosa
Previo al embarazo	75-g, OGTT de 2 h	Clasificar el metabolismo de la glucosa

Clasificación de la Asociación Americana de Diabetes (2013)		
Valore normales	Glucosa en ayunas alterada o deterioro de la tolerancia a la glucosa	Diabetes mellitus
En ayunas <100 mg/dL	100-125 mg/dL	≥126 mg/dL
2 h <140 mg/dL	2 h ≥140-199 mg/dL	2 h ≥200 mg/dL
Hemoglobina A _{1c} <5.7%	5.7-6.4%	≥6.5%

OGTT = Prueba oral de tolerancia a la glucosa.
Datos tomados de la American Diabetes Association, 2013, 2017a; Metzger, 2007.

antecedentes de diabetes gestacional, pero también prueba de detección de glucosa normal después del parto.

Las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional también están en riesgo de complicaciones cardiovasculares asociadas con dislipemia, hipertensión y obesidad abdominal, *síndrome metabólico* (capítulo 48, p. 937). En un estudio de 47 909 mujeres, Kessous y colegas (2013) evaluaron las hospitalizaciones posteriores debidas a la morbilidad cardiovascular. Encontraron que casi 5 000 mujeres con diabetes gestacional tenían 2.6 veces más probabilidades de ser hospitalizadas por morbilidad cardiovascular. Otro estudio evaluó a 483 mujeres entre 5 y 10 años después de haber sido diagnosticadas con diabetes gestacional leve (Varner, 2017). Los investigadores no encontraron mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico asociado con embarazos adicionales. Sin embargo, el riesgo de diabetes subsiguiente aumentó casi cuatro veces, si la diabetes gestacional complicó, al menos, un embarazo posterior.

■ **Diabetes gestacional recurrente**

En un metaanálisis de informes publicados desde 1973 hasta 2014, la tasa combinada de recurrencia de la diabetes gestacional fue de 48% (Schwartz, 2015). Las tasas en primíparas fueron más bajas (40%) que en múltiparas (73%). El mismo grupo de investigadores identificó el BMI materno, el uso de insulina, la macrosomía fetal y el aumento de peso entre embarazos como factores de riesgo adicionales para la recurrencia de la diabetes gestacional (Schwartz, 2016). Por tanto, los cambios de comportamiento en el estilo de vida, que incluyen el control del peso y el ejercicio entre embarazos, parecen prevenir la recurrencia de la diabetes gestacional. Guelfi y colegas (2016) no pudieron demostrar una tasa de recurrencia más baja en mujeres asignadas al azar a un programa de ejercicios que comenzó antes de las 14 semanas de gestación en un embarazo posterior. A la inversa, Ehrlich y sus colegas (2011) encontraron que la pérdida de, al menos, dos unidades de BMI antes del embarazo se asoció con un menor riesgo posterior de diabetes gestacional, en mujeres con sobrepeso u obesidad en el primer embarazo.

REFERENCIAS

Adane AA, Mishra GD, Tooth LR. Diabetes in pregnancy and childhood cognitive development: a systematic review. *Pediatrics* 2016;137(5):pii:e20154234.

Alberico S, Erenbourg A, Hod M, *et al.* Immediate delivery or expectant management in GDM at term: the GINEXMAL randomized controlled trial. *BJOG* 2017;124(4):669.

Alvarez JR, Fechner AJ, Williams SF, *et al.* Asymptomatic bacteriuria in pre-gestational diabetic pregnancies and the role of group B streptococcus. *Am J Perinat* 2010;27(3):231.

Ambia AM, Seacely AR, Macias D, *et al.* The impact of baseline proteinuria in pregnancy in a contemporary diabetic population. Presented at the 38th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 29-February 3, 2018.

American Academy of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy PPP—Actualizado 2016. [Internet]. [citado 5 Nov 2017]. Disponible en: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2016>.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of diabetes mellitus in pregnancy. Technical Bulletin núm. 92, May 1986.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal macrosomia. Practice Bulletin núm. 173, November 2016a.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Pregestational diabetes mellitus. Practice Bulletin Nro. 60, 2005, Reaffirmed 2016b.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin Nro. 180, July 2017a.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. Committee Opinion núm. 650, December 2015, Reaffirmed 2017b.

American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes—2017. *Diabetes Care* 2017a;40:suppl 1:S005.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care* 2013;36:suppl 1:S11.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2017. *Diabetes Care* 2017b;40:suppl 1:S114.

Arun CS, Taylor R. Influence of pregnancy on long-term progression of retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:1041.

Bacon S, Schmid J, McCarthy A, *et al.* The clinical management of hyperglycemia in pregnancy complicated by maturity-onset diabetes of the young. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(2):236.e1.

- Balsells M, García-Patterson A, Solà I, *et al.* Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h102.
- Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, *et al.* Nutrition recommendations and interventions for diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:suppl 1:S61.
- Bargiata A, Kotoula M, Tsironi E, *et al.* Diabetic papillopathy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;118:457.
- Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, *et al.* Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;353:i1753.
- Bennett SN, Tita A, Owen J, *et al.* Assessing White's classification of pregestational diabetes in a contemporary diabetic population. *Obstet Gynecol* 2015;125(5):1217.
- Bental Y, Reichman B, Shiff Y, *et al.* Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks gestation). *Pediatrics* 2011;128:e848.
- Boghossian NS, Hansen NI, Bell EF, *et al.* Outcomes of extremely preterm infants born to insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatrics* 2016;137(6):e20153424.
- Bradley RJ, Nicolaides KH, Brudenell JM. Are all infants of diabetic mothers "macrosomic"? *BMJ* 1988;297:1583.
- Bryant SN, Herrera CL, Nelson DB, *et al.* Diabetic ketoacidosis complicating pregnancy. *J Neonatal Perinatal Med* 2017;10:17.
- Buhling KJ, Doll I, Siebert G, *et al.* Relationship between sonographically estimated fetal subcutaneous adipose tissue measurements and neonatal skinfold measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:558.
- Caritis SN, Hebert MF. A pharmacologic approach to the use of glyburide in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;121(6):1309.
- Casey BM, Duryea EL, Abbassi-Ghanavati M, *et al.* Glyburide in women with mild gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015a;126(2):303.
- Casey BM, Mele L, Landon MB, *et al.* Does maternal body mass index influence treatment effect in women with mild gestational diabetes? *Am J Perinatol* 2015b;32(1):93.
- Castillo WC, Boggess K, Stürmer T, *et al.* Association of adverse pregnancy outcomes with glyburide vs insulin in women with gestational diabetes. *JAMA Pediatr* 2015;169(5):452.
- Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, *et al.* Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(6):1698.
- Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes report card 2014. Actualizado 2015. [Internet]. [citado 9 Nov 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/library/reports/reportcard.html>.
- Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report, 2017. [Internet]. [citado 9 Nov 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html>.
- Chen R, Ben-Haroush A, Weismann-Brenner A, *et al.* Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:404e.1.
- Cheng YK, Lao TT, Sahota DS, *et al.* Use of birth weight threshold for macrosomia to identify fetuses at risk of shoulder dystocia among Chinese populations. *Int J Gynecol Obstet* 2013;120:249.
- Cho HY, Jung I, Kim SJ. The association between maternal hyperglycemia and perinatal outcomes in gestational diabetes mellitus patients: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(36):e4712.
- Combs CA. Continuous glucose monitoring and insulin pump therapy for diabetes in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(10):2025.
- Coustan DR. Delivery: timing, mode, and management. In: Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG (eds.). *Diabetes in Women: Adolescence, Pregnancy, and Menopause*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, *et al.* Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477.
- Cundy T. Proposed new diagnostic criteria for gestational diabetes—a pause for thought? *Diabet Med* 2012;29(2):176.
- Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM. Effect of maternal obesity on the ultrasound detection of anomalous fetuses. *Obstet Gynecol* 2009;113(5):1001.
- Dashe JS, Nathan L, McIntire DD, *et al.* Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:901.
- DeBoer T, Wewerka S, Bauer PJ, *et al.* Explicit memory performance in infants of diabetic mothers at 1 year of age. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:525.
- DeMarini S, Mimouni F, Tsang RC, *et al.* Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1994;83:918.
- DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ. Prevalence estimates of gestational diabetes mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007–2010. *Prev Chronic Dis* 2014;11:E104.
- DeVeciana M, Major CA, Morgan M, *et al.* Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995;333:1237.
- Donovan L, Hartling L, Muise M, *et al.* Screening tests for gestational diabetes: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;159(2):115.
- Durnwald C, Huston-Presley L, Amini S, *et al.* Evaluation of body composition of large-for-gestational-age infants of women with gestational diabetes mellitus compared with women with normal glucose levels. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:804.
- Ecker JL, Greene MF. Gestational diabetes—setting limits, exploring treatment. *N Engl J Med* 2008;358(19):2061.
- Egan AM, Dennedy MC, Al-Ramli W. ATLANTIC-DIP: excessive gestational weight gain and pregnancy outcomes in women with gestational or pregestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(1):212.
- Eggleston EM, LeCates RF, Zhang F, *et al.* Variation in postpartum glycemic screening in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2016;128(1):159.
- Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:964.
- Ehrlich SF, Hedderson MM, Feng J, *et al.* Change in body mass index between pregnancies and the risk of gestational diabetes in a second pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;117(6):1323.
- Eidem I, Vangen S, Hanssen KF, *et al.* Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011;54(11):2771.
- Fadl HE, Ostlund KM, Magnusson AF, *et al.* Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med* 2010;27:436.
- Farrar D, Tufnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;6:CD005542.
- Feig DS, Hwee J, Shah BR, *et al.* Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996–2010. *Diabetes Care* 2014;37(6):1590.
- Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet* 2002;359:1690.
- Feldman RK, Tieu RS, Yasumura L. Gestational diabetes screening: The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups compared with Carpenter-Coustan screening. *Obstet Gynecol* 2016;127(1):10.
- Ferrara A, Hedderson MM, Quesenberry CP, *et al.* Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the National Diabetes Data Group or the Carpenter and Coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care* 2002;25(9):1625.
- Finer LB, Zolna MR. Declines in unintended pregnancy in the United States, 2008–2011. *N Engl J Med* 2016;374(9):843.
- Fouda UM, Abou ElKassem MM, Hefny SM, *et al.* Role of fetal echocardiography in the evaluation of structure and function of fetal heart in diabetic pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(6):571.
- Fraser A, Almqvist C, Larsson H. Maternal diabetes in pregnancy and offspring cognitive ability: sibling study with 723,775 men from 579,857 families. *Diabetologia* 2014;57(1):102.
- Frayne DJ, Verbiest S, Chelmsow D, *et al.* Health care system measures to advance preconception wellness: consensus recommendations of the clinical workgroup of the national preconception health and health care initiative. *Obstet Gynecol* 2016;127(5):863.
- Fuglsang J, Ovesen PG. Pregnancy and delivery in a woman with type 1 diabetes, gastroparesis, and a gastric neurostimulator. *Diabetes Care* 2015;38(5):e75.
- Galindo A, Burguillo AG, Azriel S, *et al.* Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2006;34(4):323.
- Garabedian C, Deruelle P. Delivery (timing, route, peripartum glycemic control) in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2010;36:515.
- Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, *et al.* Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 2013;346:f108.
- Garne E, Loane M, Dolk H, *et al.* Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94(3):134.
- Golden SH, Brown A, Cauley JA, *et al.* Health disparities in endocrine disorders: biological, clinical, and nonclinical factors—an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):E1579.

- Grissa O, Yessoufou A, Mrisak I, *et al.* Growth factor concentrations and their placental mRNA expression are modulated in gestational diabetes mellitus: possible interactions with macrosomia. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;10:7.
- Guelfi KJ, Ong MJ, Crisp NA, *et al.* Regular exercise to prevent the recurrence of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2016;128(4):819.
- Guntupalli KK, Karnad DR, Bandi V, *et al.* Critical illness in pregnancy: Part II: common medical conditions complicating pregnancy and puerperium. *Chest* 2015;148(5):1333.
- Hammoud NM, Visser GH, Peterst SA, *et al.* Fetal growth profiles of macrosomic and non-macrosomic infants of women with pregestational or gestational diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(4):390.
- Hanson U, Persson B. Outcome of pregnancies complicated by type 1 insulin-dependent diabetes in Sweden: acute pregnancy complications, neonatal mortality and morbidity. *Am J Perinatol* 1993;10:330.
- HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:2061.
- Harper LM, Mele L, Landon MB, *et al.* Carpenter-Coustan compared with National Diabetes Data Group criteria for diagnosing gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2016;127(5):893.
- Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr* 2012;161(5):787.
- Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, *et al.* Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med* 2013;159(2):123.
- Hawkins JS, Lo JY, Casey BM, *et al.* Diet-treated gestational diabetes: comparison of early versus routine diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:287.
- Hawthorne G. Maternal complications in diabetic pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25(1):77.
- Hay WW. Care of the infant of the diabetic mother. *Curr Diab Rep* 2012;12:4.
- Hay WW, Raju TN, Higgins RD, *et al.* Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatrics* 2009;155(5):612.
- Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, *et al.* Acute pyelonephritis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;195(1):18.
- How HY, Sibai B, Lindheimer M, *et al.* Is early-pregnancy proteinuria associated with an increased rate of preeclampsia in women with pregestational diabetes mellitus? *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:775.
- Huang H, He J, Johnson D, *et al.* Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1 α -VEGF pathway inhibition. *Diabetes* 2015;64(3):1067.
- Huang T, Kelly A, Becker SA, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy in neonates with congenital hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98(4):F351.
- Idris N, Wong SF, Thomae M, *et al.* Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36(3):338.
- Ijäs H, Vääräsmäki M, Saarela T, *et al.* A follow-up of a randomized study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months. *BJOG* 2015;122(7):994.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33(3).
- Jensen DM, Damm P, Ovesen P, *et al.* Microalbuminuria, preeclampsia, and preterm delivery in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:90.
- Johnston RC, Gabby L, Tith T, *et al.* Immediate postpartum glycemic control and risk of surgical site infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(3):267.
- Jovanović L, Liang Y, Weng W, *et al.* Trends in the incidence of diabetes, its clinical sequelae, and associated costs in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31(7):707.
- Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:415.
- Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, *et al.* An association between gestational diabetes mellitus and long-term maternal cardiovascular morbidity. *Heart* 2013;99:1118.
- Kim C, Ferrara A, McEwen LN, *et al.* Preconception care in managed care: the translating research into action for diabetes study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:227.
- Kim SY, Sharma AJ, Sappenfield W, *et al.* Association of maternal body mass index, excessive weight gain, and gestational diabetes mellitus with large-for-gestational-age births. *Obstet Gynecol* 2014;123(4):737.
- Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, *et al.* Managing preexisting diabetes for pregnancy. *Diabetes Care* 2008;31(5):1060.
- Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, *et al.* Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* 2012;129:e1121.
- Landon MB, Catalano PM, Gabbe SG. Diabetes mellitus. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL (eds.). *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002.
- Landon MB, Mele L, Spong CY, *et al.* The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2011;117(2):218.
- Landon MB, Spong CY, Thom E, *et al.* A multicenter, randomized treatment trial of mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361(14):1339.
- Langer O, Conway DL, Berkus MD, *et al.* A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134.
- Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, *et al.* Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(5):1385.
- Leinonen PJ, Hiilesmaa VK, Kaaja RJ. Maternal mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(8):1501.
- Little SE, Zara CA, Clapp MA, *et al.* A multi-state analysis of early-term delivery trends and the association with term stillbirth. *Obstet Gynecol* 2015;126(6):1138.
- Liu S, Joseph KS, Lisonkova S, *et al.* Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: a population-based cohort study. *Circulation* 2013;128(6):583.
- Loukovaara M, Leinonen P, Teramo K, *et al.* Diabetic pregnancy associated with increased epidermal growth factor in cord serum at term. *Obstet Gynecol* 2004;103:240.
- Luo ZC, Nuyt AM, Delvin E, *et al.* Maternal and fetal IGF-1 and IGF-11 levels, fetal growth, and gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1720.
- Marschalek J, Farr A, Kiss H, *et al.* Risk of vaginal infections at early gestation in patients with diabetic conditions during pregnancy: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2016;11(5):e0155182.
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, *et al.* Births: final data for 2015. *Natl Vital Stat Rep* 2017;66(1):1.
- Mathiesen ER, Ringholm L, Feldt-Rasmussen B, *et al.* Obstetric nephrology: pregnancy in women with diabetic nephropathy—the role of anti-hypertensive treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:2081.
- Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, *et al.* Cord blood adiponectin in large-for-gestational age newborns. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1238.
- McCance DR, Holmes VA, Maresh MJ, *et al.* Vitamins C and E for prevention of preeclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:259.
- McElvy SS, Demarini S, Miodovnik M, *et al.* Fetal weight and progression of diabetic retinopathy. *Obstet Gynecol* 2001;97:587.
- McFarland MB, Langer O, Fazioni E, *et al.* Anthropometric and body composition differences in large-for-gestational age, but not appropriate-for-gestational age infants of mothers with and without diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Investig* 2000;7:231.
- Melamed N, Ray JG, Geary M, *et al.* Induction of labor before 40 weeks is associated with lower rate of cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(3):364.e1.
- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, *et al.* Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:suppl 2:S251.
- Mialhe G, Le Ray C, Timsit J, *et al.* Factors associated with urgent cesarean delivery in women with type 1 diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013;121:983.
- Middleton P, Crowther CA, Simmonds L. Different intensities of glycaemic control for pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD008540.
- Mission JF, Marshall NE, Caughey AB. Obesity in pregnancy: a big problem and getting bigger. *Obstet Gynecol Sur* 2013;88(5):389.
- Mitanez D, Burguet A, Simeoni U. Infants born to mothers with gestational diabetes mellitus: mild neonatal effects, a long-term threat to global health. *J Pediatr* 2014;164(3):445.
- Moreno-Castilla C, Hernandez M, Bergua M, *et al.* Low-carbohydrate diet for the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36:2233.
- Most O, Langer O. Gestational diabetes: maternal weight gain in relation to fetal growth, treatment modality, BMI and glycemic control. *J Matern Fetal Med* 2012;25(11):2458.

- National Institutes of Health. NIH Consensus Development Conference on Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus. [Internet]. 2013 [citado 11 Nov 2017]. Disponible en: <https://consensus.nih.gov/2013/gdm.htm>.
- Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, *et al.* Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2009;113(1):193.
- O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA* 1982;248:949.
- Owen CG, Martin RM, Whincup PH, *et al.* Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1043.
- Patel EM, Goodnight WH, James AH, *et al.* Temporal trends in maternal medical conditions and stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(5):673.e1.
- Pedersen J. The Pregnant Diabetic and Her Newborn. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins; 1977.
- Pedersen J, Mølsted-Pedersen L, Andersen B. Assessors of fetal perinatal mortality in diabetic pregnancy. Analysis of 1332 pregnancies in the Copenhagen series, 1946–1972. *Diabetes* 1974;23:302.
- Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies. *Diabetes Care* 2009;32:2005.
- Peterson C, Grosse SD, Li R, *et al.* Preventable health and cost burden of adverse birth outcomes associated with pregestational diabetes in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(1):74.e1.
- Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016;387(10035):2331.
- Powers AC. Diabetes mellitus. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
- Rasmussen KL, Laugesen CS, Ringholm L, *et al.* Progression of diabetic retinopathy during pregnancy in women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53:1076.
- Reece EA. Diabetes-induced birth defects: what do we know? What can we do? *Curr Diab Rep* 2012;12:24.
- Renault KM, Carlsen EM, Nøgaard K, *et al.* Intake of carbohydrates during pregnancy in obese women is associated with fat mass in the newborn offspring. *Am J Clin Nutr* 2015;102(6):1475.
- Reutens AT. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 2013;97:1.
- Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016;387(10035):2340.
- Ringholm L, Vestgaard M, Laugesen CS, *et al.* Pregnancy-induced increase in circulating IGF-1 is associated with progression of diabetic retinopathy in women with type 1 diabetes. *Growth Horm IGF Res* 2011;21:25.
- Roeder HA, Moore TR, Ramos GA. Insulin pump dosing across gestation in women with well-controlled type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:324.e1.
- Rolo LC, Nardoza LMM, Junior EA, *et al.* Reference curve of the fetal ventricular septum area by the STIC method: preliminary study. *Arq Bras Cardiol* 2011;96(5):386.
- Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, *et al.* Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1994;84:515.
- Rowan JA, Hague WM, Wanzhen G, *et al.* Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003.
- Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, *et al.* Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011;34(10):2279.
- Russell NE, Foley M, Kinsley BT, *et al.* Effect of pregestational diabetes mellitus on fetal cardiac function and structure. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:312.e1.
- Russo LM, Nobles C, Ertel KA, *et al.* Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125(3):576.
- Salvesen DR, Brudenell MJ, Nicolaides KH. Fetal polycythemia and thrombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1287.
- Salvesen DR, Brudenell MJ, Snijders JM, *et al.* Fetal plasma erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:88.
- Sanabria-Martínez G, García-Hermoso A, Poyatos-León R, *et al.* Effectiveness of physical activity interventions on preventing gestational diabetes mellitus and excessive maternal weight gain: a meta-analysis. *BJOG* 2015;122(9):1167.
- Saunder CD. Progress and promise of diabetes research. *JAMA* 2002;287:2582.
- Schwartz N, Nachum Z, Green MS. Risk factors of gestational diabetes mellitus recurrence: a meta-analysis. *Endocrine* 2016;53(3):662.
- Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence—effect of ethnicity and parity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(3):310.
- Scifres CM, Feghali M, Dumont T, *et al.* Large-for-gestational-age ultrasound diagnosis and risk for cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2015;126(5):978.
- Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, *et al.* Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol* 2002;100:925.
- Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(5):423.
- Sibai BM, Caritis S, Hauth J, *et al.* Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:364.
- Sibai BM, Viteri OA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;123(1):167.
- Singh SR, Ahmad F, Lai A, *et al.* Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180(4):385.
- Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, *et al.* Closed-loop insulin delivery pregnancy in women with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(7):644.
- Stuebe AM, Landon MB, Lai Y, *et al.* Maternal BMI, glucose tolerance, and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:62.e1.
- Suresh A, Liu A, Poulton A, *et al.* Comparison of maternal abdominal subcutaneous fat thickness and body mass index as markers for pregnancy outcomes: a stratified cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2012;52:420.
- U.S. Preventive Services Task Force. Gestational diabetes mellitus, screening. [Internet]. 2014 [citado 11 Nov 2017]. Disponible en: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/gestational-diabetes-mellitus-screening>.
- Van Leeuwen M, Louwerse MD, Opmeer BC, *et al.* Glucose challenge test for detecting gestational diabetes mellitus: a systematic review. *BJOG* 2012;119(4):393.
- Varner MW, Rice MM, Landon MB, *et al.* Pregnancies after the diagnosis of mild gestational diabetes mellitus and risk of cardiometabolic disorders. *Obstet Gynecol* 2017;129(2):273.
- Vestgaard M, Ringholm L, Laugesen CS, *et al.* Pregnancy-induced sight-threatening diabetic retinopathy in women with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2010;27:431.
- Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Pregnancy in women with renal disease. Part II: specific underlying renal conditions. *Am J Perinatol* 2008;25:399.
- Vink JY, Poggi SH, Ghidini A. Amniotic fluid index and birth weight: is there a relationship in diabetics with poor glycemic control? *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:848.
- Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993;341:1306.
- Wei J, Heng W, Gao J. Effects of low glycemic index diets on gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(22):e3792.
- White P. Classification of obstetric diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:228.
- World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycemia first detected in pregnancy. Geneva: WHO; 2013.
- Yang J, Cummings EA, O'Connell C, *et al.* Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006;108:644.
- Yang P, Reece EA, Wang F, *et al.* Decoding the oxidative stress hypothesis in diabetic embryopathy through proapoptotic kinase signaling. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(5):569.
- Yanit KE, Snowden JM, Cheng YW, *et al.* The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes on pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:333.
- Young EC, Pires M, Marques L, *et al.* Effects of pregnancy on the onset and progression of diabetic nephropathy and of diabetic nephropathy on pregnancy outcomes. *Diabetes Metab Syndr* 2012;5:137.

CAPÍTULO 58

Trastornos endocrinos

TRASTORNOS DE LA TIROIDES	1118
ENFERMEDAD PARATIROIDEA	1128
TRASTORNOS DE GLÁNDULAS SUPRARRENALES	1130
TRASTORNOS HIPOFISARIOS	1132

En un pequeño número de casos, la glándula tiroides aumenta notablemente en tamaño, sin embargo, ignoramos cómo esto puede ser significativo.

—J. Whitridge Williams (1903)

En 1903, poco se sabía de muchos trastornos endocrinos. Sin embargo, las endocrinopatías parecen estar particularmente relacionadas con el embarazo debido a su propensión gestacional a la extraordinaria secreción de hormonas. Esto se ilustra mejor con el lactógeno placentario en la diabetes, la endocrinopatía más común que se encuentra en el embarazo (capítulo 57, p. 1097). El embarazo también está interrelacionado con algunas endocrinopatías que se deben, al menos en parte, a la disregulación autoinmune. Las manifestaciones clínicas de este resultado de interacción compleja entre factores genéticos, ambientales y endógenos activan el sistema inmunológico contra las células seleccionadas dentro de los órganos endocrinos. Un ejemplo extraordinario de estas interacciones proviene de estudios que implican el injerto de órganos maternos por células fetales que se transfirieron durante el embarazo. Después, estas células provocan la producción de anticuerpos, la destrucción de tejidos y las endocrinopatías autoinmunes.

TRASTORNOS DE LA TIROIDES

Tomados en conjunto, los trastornos de la glándula tiroides son comunes en las mujeres jóvenes y, por tanto, se encuentran con frecuencia en el embarazo. La función tiroidea materna y la fetal están íntimamente relacionadas, y los medicamentos que afectan la tiroides materna también afectan la glándula fetal. Además, los autoanticuerpos tiroideos se han asociado con mayores tasas de desgaste temprano en el embarazo. Asimismo, la tirotoxicosis no controlada y el hipotiroidismo no tratado están asociados con resultados adversos del embarazo. Por último, la evidencia sugiere que la gravedad de algunos trastornos autoinmunes de la tiroides puede mejorar durante el embarazo, sólo para exacerbarse después del parto.

■ Fisiología de la tiroides y embarazo

Los cambios en la tiroides materna son sustanciales, y la estructura y función de las glándulas normalmente alteradas a veces se confunden con anomalías de la tiroides. Estas alteraciones se analizan en detalle en el capítulo 4 (p. 69), y los valores normales de los niveles de hormonas séricas se encuentran en el Apéndice (p. 1258). Primero, las concentraciones séricas maternas de globulina fijadora de tiroides encuentran concomitancia con los niveles de hormona tiroidea total o unida (véase figura 4-16, p. 70). En segundo lugar, la *tirotropina*, también llamada *hormona estimulante de la tiroides* (TSH, *thyroid stimulating hormone*), en la actualidad desempeña un papel central en la detección y el diagnóstico de muchos trastornos de la tiroides. En particular, los receptores de la TSH se estimulan de forma cruzada, aunque débilmente, por cantidades masivas de gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) secretada por trofoblasto placentario. Debido a que la TSH no atraviesa la placenta, no tiene efectos fetales directos. Durante las

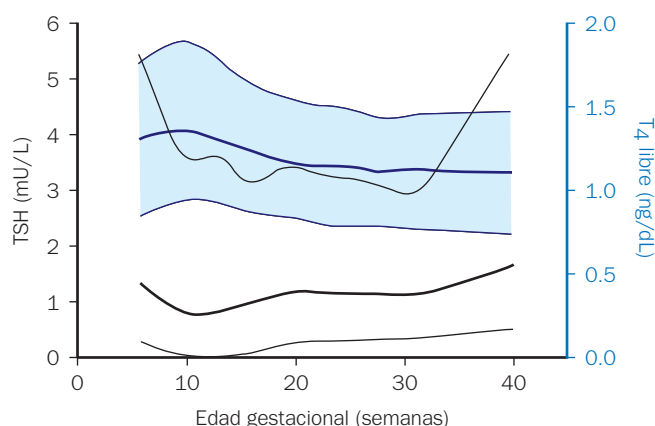


FIGURA 58-1 Valores específicos según la edad gestacional para los niveles séricos de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (líneas negras) y los niveles de tiroxina libre (T_4) (líneas azules). Los datos se derivaron de 17 298 mujeres analizadas durante el embarazo. Para cada color, las líneas gruesas oscuras representan el percentil 50, mientras que las líneas finas superior e inferior representan los percentiles 2.5 y 97.5, respectivamente. (Datos tomados de Casey, 2005; Dashe, 2005.)

primeras 12 semanas de gestación, cuando los niveles séricos de hCG materna son máximos, se estimula la secreción de hormona tiroidea. Los niveles séricos mayores de tiroxina libre (T_4) resultantes suprimen la hormona liberadora de tirotropina hipotalámica (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*) y, a su vez, limitan la secreción de TSH hipofisaria (véase [figura 58-1](#)). En consecuencia, la TRH es indetectable en suero materno. Por otra parte, en suero fetal, a mediados del embarazo, la TRH se vuelve detectable, pero los niveles son estáticos y no aumentan.

A lo largo del embarazo, la tiroxina materna se transfiere al feto (American College of Obstetricians and Gynecologists; 2017). La tiroxina materna es importante para el desarrollo normal del cerebro del feto, en especial antes del inicio de la función de la glándula tiroidea fetal (Bernal, 2007; Korevaar, 2016). Y, aunque la glándula fetal comienza a concentrar el yodo y sintetizar hormona tiroidea después de las 12 semanas de gestación, el aporte materno de tiroxina sigue siendo importante. De hecho, las fuentes maternas representan 30% de la tiroxina en suero fetal a término (Thorpe-Beeston, 1991). Aún así, los riesgos de desarrollo asociados con el hipotiroidismo materno después de la mitad del embarazo siguen siendo poco conocidos (Morreale de Escobar, 2004; Sarkhail, 2016).

Autoinmunidad y enfermedad de la tiroides

La mayoría de los trastornos de la tiroides están inexplicablemente vinculados a autoanticuerpos contra casi 200 componentes de tirocitos. Estos anticuerpos estimulan de manera variable la función tiroidea, bloquean la función o causan inflamación de la tiroides que puede conducir a la destrucción de las células foliculares. A menudo, estos efectos se superponen o incluso coexisten.

Los autoanticuerpos estimulantes de la tiroides, también llamados inmunoglobulinas estimuladoras de la tiroides (TSIs), se unen al receptor de la TSH y lo activan, lo que causa hiperfunción y crecimiento de la tiroides. Aunque estos anticuerpos se identifican en la mayoría de los pacientes con la enfermedad de Graves clásica, la producción simultánea de anticuerpos bloqueadores estimulantes de la tiroides puede mitigar este efecto (Jameson, 2015). La peroxidasa tiroidea (TPO, *thyroid peroxidase*) es una enzima de la glándula

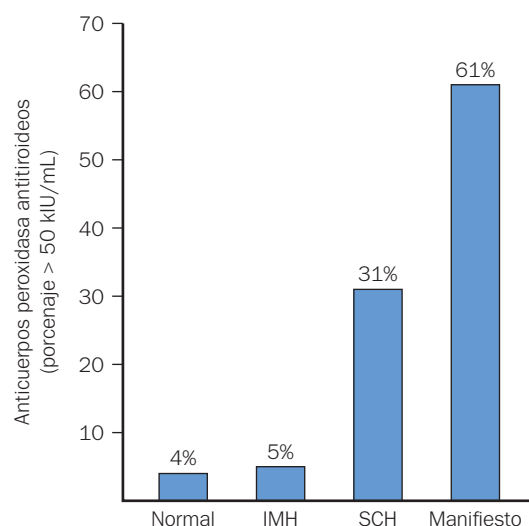


FIGURA 58-2 Incidencia en el porcentaje de anticuerpos peroxidasa antitiroideos en 16 407 mujeres que son normales o eutiroides, en 233 con hipotiroxinemia materna aislada (IMH, *isolated maternal hypothyroxinemia*), en 598 con hipotiroidismo subclínico (SCH, *subclinical hypothyroidism*) y en 134 con hipotiroidismo manifiesto. (Datos tomados de Casey, 2007.)

tiroides que por lo normal funciona en la producción de hormonas tiroideas. Los anticuerpos peroxidasa tiroidea, anteriormente llamados autoanticuerpos microsomales tiroideos, se dirigen contra la TPO y, como se muestra en la [figura 58-2](#), se identificaron en 5 a 15% de todas las mujeres embarazadas (Abbassi-Ghanavati, 2010; Sarkhail, 2016). Estos anticuerpos se han asociado en algunos estudios con la pérdida temprana del embarazo y el parto prematuro (Negro, 2006; Korevaar, 2013; Plowden, 2017; Thangaratnam, 2011). En otro estudio con más de 1 000 mujeres embarazadas con anticuerpos TPO positivos, el riesgo de parto prematuro no fue elevado, sin embargo, el riesgo de desprendimiento de placenta fue mayor (Abbassi-Ghanavati, 2010). Estas mujeres también tienen un alto riesgo de disfunción tiroidea posparto y un riesgo crónico de insuficiencia tiroidea permanente (Andersen, 2016; Jameson, 2015).

Microquimerismo fetal

La enfermedad tiroidea autoinmune es mucho más común en mujeres que en hombres. Una explicación interesante de esta disparidad es el tránsito de células fetales a maternas (Greer, 2011). Se sabe que las células fetales entran en la circulación materna durante el embarazo. Cuando los linfocitos fetales entran en la circulación materna, pueden vivir más de 20 años. El intercambio de células madre puede llevar al injerto en varios tejidos maternos y se denomina *microquimerismo fetal*. En algunos casos, esto puede afectar la glándula tiroidea (Bianchi, 2003; Boddy, 2015; Khosrotrahani, 2004). Se ha identificado una alta prevalencia de células positivas para el cromosoma Y mediante hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) en las glándulas tiroideas de mujeres con tiroiditis de Hashimoto, 60%, o con enfermedad de Graves, 40% (Renné, 2004). En otro estudio de mujeres que dieron a luz a un feto masculino, Lepez y sus colegas (2011) identificaron significativamente más células mononucleares masculinas circulantes en aquellas con tiroiditis de Hashimoto. Irónicamente, este microquimerismo puede tener un papel protector para los trastornos autoinmunes de la tiroides (Cirello, 2015).

CUADRO 58-1 Incidencia de hipertiroidismo manifiesto en el embarazo

Estudio	País	Incidencia
Wang (2011) ^a	China	1%
Vaidya (2007) ^a	Reino Unido	0.7%
Lazarus (2007) ^b	Reino Unido	1.7%
Casey (2006) ^c	Estados Unidos	0.4%
Andersen (2016) ^{c,d}	Dinamarca	0.4-0.7%

^a Analizado en el primer trimestre.^b Analizado a las 9-15 semanas.^c Analizado antes de las 20 semanas.^d Diagnosticado al inicio de embarazo versus final.

Hipertiroidismo

La incidencia de tirotoxicosis o hipertiroidismo en el embarazo es variada y se complica entre 2 y 17 por 1 000 nacimientos cuando se usan valores de umbral de TSH apropiados para la edad gestacional (véase **cuadro 58-1**). Debido a que el embarazo normal simula algunos hallazgos clínicos similares al exceso de tiroxina, la tirotoxicosis clínicamente leve puede ser difícil de diagnosticar. Los hallazgos sugerentes incluyen una taquicardia que supera la que por lo general se observa con el embarazo normal, la tiromegalia, la exoftalmia y la falta de aumento de peso a pesar de la ingesta adecuada de alimentos. Las pruebas de laboratorio son confirmatorias. Los niveles de TSH están deprimidos de manera marcada, mientras que los niveles de T_4 libre en suero (fT_4) están elevados (Jameson, 2015). En raras ocasiones, niveles séricos anormalmente altos de triyodotironina (T_3) causan hipertiroidismo, llamado *toxicosis T_3* .

Tirotoxicosis y embarazo

La causa más importante de tirotoxicosis en el embarazo es la enfermedad de Graves, un proceso autoinmune específico de un órgano asociado con los anticuerpos receptores de TSH que estimulan la tiroides, como se comentó anteriormente (De Leo, 2016). Debido a que estos anticuerpos son específicos para el hipertiroidismo de Graves, estos ensayos se han propuesto para el diagnóstico, manejo y pronóstico en embarazos complicados por hipertiroidismo (Barbesino, 2013). En el Hospital Parkland, estos ensayos de anticuerpos del receptor por lo general se reservan para los casos en los que se sospecha tirotoxicosis fetal. Con la enfermedad de Graves, durante el transcurso del embarazo, los síntomas hipertiroides pueden empeorar al inicio debido a la estimulación de la hCG, pero luego disminuyen con la caída de las titulaciones de anticuerpos en la segunda mitad del embarazo (Mestman, 2012; Sarkhail, 2016). Amino y colaboradores (2003) han encontrado que los niveles de anticuerpos bloqueadores también disminuyen durante el embarazo.

Tratamiento. La tirotoxicosis durante el embarazo casi siempre puede ser controlada por los medicamentos con tiamida. El *propiltiouracilo* (PTU, *propylthiouracil*) se ha preferido históricamente porque inhibe de manera parcial la conversión de T_4 en T_3 y atraviesa la placenta con menos facilidad que el *metimazol*. Este último también se ha asociado con una embriopatía rara por metimazol, caracterizada por *atresia esofágica* o *coanal*, así como *aplasia cutis*, un defecto cutáneo congénito. Yoshihara y colaboradores (2012, 2015) analizaron los resultados en mujeres japonesas con hipertiroidismo en el primer trimestre y encontraron un riesgo doble

mayor de malformaciones fetales importantes en embarazos expuestos a metimazol en comparación con cualquiera PTU o yoduro de potasio. En específico, siete de nueve casos con *aplasia cutis* y el único caso de *atresia esofágica* fueron en el grupo de fetos expuestos a metimazol. También ha habido informes de una embriopatía asociada a PTU (Andersen, 2014).

En 2009, la Administración de Alimentos y Medicamentos emitió una alerta de seguridad sobre la hepatotoxicidad asociada a la PTU. Esta advertencia hizo que la Asociación Americana de Tiroides y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (2011) recomendaran la terapia de PTU durante el primer trimestre seguido de metimazol a partir del segundo trimestre. La desventaja obvia es que ello podría llevar a un mal control de la función tiroidea. En consecuencia, en el Hospital Parkland, seguimos recetando el tratamiento con PTU durante el embarazo.

La leucopenia transitoria puede documentarse en hasta 10% de las mujeres que toman medicamentos antitiroideos, pero esto no requiere el cese de la terapia (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017). Sin embargo, en casi 0.3%, la *agranulocitosis* se desarrolla de repente y obliga a suspender el tratamiento (Thomas, 2013). No está relacionado con la dosis, y debido a su inicio agudo, los conteos de leucocitos en serie durante la terapia no son útiles. *Por tanto, si se desarrolla fiebre o dolor de garganta, se instruye a las mujeres para que suspendan la medicación de inmediato y se reporten para un hemograma completo.*

La terapia puede tener otros efectos secundarios. Primero, como se señaló, la hepatotoxicidad es una posibilidad y se desarrolla en cerca de 0.1% de las mujeres tratadas. La medición en serie de los niveles de enzimas hepáticas no previene la hepatotoxicidad relacionada con PTU fulminante. En segundo lugar, casi 20% de las pacientes tratadas con PTU desarrollan *anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos* (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*). Sin embargo, sólo un pequeño porcentaje de estos desarrolla posteriormente una vasculitis grave (Kimura, 2013). Por último, aunque las tiamidas tienen el potencial de causar complicaciones fetales, estas no son comunes. En algunos casos, las tiamidas incluso pueden ser terapéuticas para el feto, ya que los anticuerpos receptores de TSH atraviesan la placenta y pueden estimular la tiroides fetal para causar tirotoxicosis y bocio.

La dosis inicial de tiamida es empírica. Para las pacientes no embarazadas, la Asociación Americana de Tiroides recomienda que se use metimazol en una dosis diaria inicial más alta de 10 a 20 mg por vía oral, seguida de una dosis de mantenimiento más baja de 5 a 10 mg. Si se selecciona PTU, se puede iniciar una dosis de 50 a 150 mg por vía oral tres veces al día, en dependencia de la gravedad clínica (Bahn, 2011). En el Hospital Parkland, por lo general, al inicio administramos 300 o 450 mg de PTU diario en tres dosis divididas para mujeres embarazadas. En ocasiones, se requieren dosis diarias de 600 mg o más. Como se discutió, no suele hacerse una transición a tratamiento con metimazol durante el segundo trimestre del embarazo. El objetivo es el tratamiento con la dosis más baja posible de tiamida para mantener los niveles de hormona tiroidea ligeramente por encima o en el rango normal alto, mientras que los niveles de TSH permanecen suprimidos (Bahn, 2011). Las concentraciones de T_4 libre en suero se miden cada 4 a 6 semanas.

La *tiroidectomía subtotal* se puede realizar después de que la tirotoxicosis esté controlada médicamente. Esto rara vez se hace durante el embarazo, pero puede ser apropiado para las pocas mujeres que no pueden seguir un tratamiento médico o en las que la terapia con medicamentos resulta tóxica (Stagnaro-Green, 2012a). La cirugía se realiza mejor en el segundo trimestre. Los posibles inconvenientes de la tiroidectomía incluyen la resección inadvertida de las glándulas paratiroides y la lesión del nervio laríngeo recurrente.

La ablación de la tiroides con yodo radioactivo terapéutico está contraindicada durante el embarazo. Las dosis necesarias también pueden causar la destrucción de la glándula tiroides fetal. Por tanto, cuando el yodo radioactivo se administra de manera involuntaria, muchos médicos recomiendan el aborto. Cualquier feto expuesto debe evaluarse de manera cuidadosa; la incidencia de hipotiroidismo fetal depende de la edad gestacional y la dosis de yodo radioactivo (Berlín, 2001). No hay evidencia de que el yodo radioactivo administrado antes del embarazo cause anomalías fetales si ha pasado el tiempo suficiente para permitir que los efectos de la radiación se disipen y si la mujer es eutiroydea (Ayala, 1998). La Comisión Internacional de Protección Radiológica ha recomendado que las mujeres eviten el embarazo durante 6 meses después de la terapia radioablativa (Brent, 2008). Además, durante la lactancia, la mama también concentra una cantidad sustancial de yodo. Esto puede suponer un riesgo neonatal debido al consumo de leche que contiene ¹³¹I y el riesgo materno de irradiación significativa de la mama. Para limitar este último, un retraso de 3 meses después de la interrupción de la lactancia asegurará de manera más confiable la involución completa de la mama.

Resultado del embarazo. Las mujeres con tirotoxicosis tienen resultados en el embarazo que dependen en gran medida de si se logra el control metabólico. Por ejemplo, el exceso de tiroxina puede causar un aborto espontáneo o un parto prematuro (Andersen, 2014; Sheehan, 2015). En mujeres no tratadas o en aquellas que permanecen hipertiroides a pesar del tratamiento, la incidencia de preeclampsia, insuficiencia cardíaca y resultados perinatales adversos es mayor (consúltese cuadro 58-2). Un estudio de cohorte prospectivo de China mostró que las mujeres con hipertiroidismo clínico tenían un riesgo 12 veces mayor de dar a luz a un bebé con pérdida de audición (Su, 2011).

Efectos fetales y neonatales

En la mayoría de los casos, el feto y el recién nacido son eutiroides. Sin embargo, en algunos, el hiper o hipotiroidismo puede desarrollarse con o sin bocio (consúltese figura 58-3). El hipertiroidismo clínico se desarrolla en hasta 1% de los recién nacidos de



FIGURA 58-3 Neonato hipotiroideo nacido a término de mujer con un historial de tirotoxicosis de 3 años que se repitió a las 26 semanas de gestación. La madre recibió 30 mg de metimazol por vía oral diariamente y eutiroydea en el momento del parto.

mujeres con enfermedad de Graves (Barbesino, 2013; Fitzpatrick, 2010). Si se sospecha enfermedad tiroidea fetal los nomogramas están disponibles para el volumen de tiroides medido por ecografía (Gietka-Czernel, 2012).

El feto o el neonato que estuvo expuesto a un exceso de tiroxina materna puede tener cualquiera de varias presentaciones clínicas. Primero, la *tirotoxicosis de bocio* es causada por la transferencia placentaria de inmunoglobulinas estimuladoras de la tiroides. Se ha notificado hidropesía fetal no inmune y muerte fetal con tirotoxicosis fetal (Nachum, 2003; Stulberg, 2000). El mejor predictor de tirotoxicosis perinatal es la presencia de anticuerpos estimulantes de la tiroides en las mujeres con enfermedad de Graves (Nathan, 2014). Esto es especialmente cierto si sus niveles son más de tres veces por encima del límite normal superior (Barbesino, 2013). En un estudio de 72 mujeres embarazadas con enfermedad de Graves, Luton y colaboradores (2005) informaron que ninguno de los fetos en 31 madres de bajo riesgo tenía bocio y todos eran eutiroides en el momento del parto. El riesgo bajo se definió como un requisito para los medicamentos antitiroideos durante el tercer trimestre o la ausencia de anticuerpos antitiroideos. Por otra parte, en un grupo de 41 mujeres que estaban tomando medicamentos antitiroideos en el momento del parto o tenían anticuerpos contra el receptor de la tiroides, 11 fetos (27%) tenían evidencia ecográfica de bocio a las 32 semanas de gestación. Se determinó que siete de estos 11 fetos eran hipotiroideos, y los restantes eran hipertiroides. En respuesta a estos resultados, la Asociación Americana de Tiroides y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (2011) recomiendan la evaluación de rutina de los anticuerpos del receptor de TSH entre las 22 y las 26 semanas de gestación en mujeres con enfermedad de Graves. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017), sin embargo, no recomienda tales pruebas. Si el feto es tirotóxico, los medicamentos maternos con tiamida se ajustan a pesar de que la función tiroidea materna puede estar dentro del rango objetivo (Mestman, 2012). Aunque la tirotoxicosis neonatal suele ser de

CUADRO 58-2 Resultados del embarazo en mujeres con tirotoxicosis manifiesta

	Tratada y eutiroydea ^a n = 380	Tirotoxicosis no controlada ^a n = 90
Resultado materno		
Preeclampsia	40 (10%)	15 (17%)
Insuficiencia cardíaca	1	7 (8%)
Muerte	0	1
Resultado perinatal		
Parto pretérmino	51 (16%)	29 (32%)
Restricción de crecimiento	37 (11%)	15 (17%)
Muerte fetal	0/59	6/33 (18%)
Tirotoxicosis	1	2
Hipotiroidismo	4	0
Bocio	2	0

^a Datos presentados como n (%).
Datos tomados de Davis, 1989; Kriplani, 1994; Luewan, 2011; Medici, 2014; Millar, 1994.

corta duración puede requerir un tratamiento antitiroideo breve (Levy-Shraga, 2014; Nathan, 2014).

Una segunda presentación es el *hipotiroidismo con bocio* causado por la exposición fetal a las tionamidas administradas por vía materna (véase figura 58-3). Aunque existen implicaciones neurológicas teóricas, los informes de efectos fetales adversos parecen haber sido exagerados. Los datos disponibles indican que las tionamidas presentan un riesgo extremadamente pequeño de causar hipotiroidismo neonatal (Momotani, 1997; O'Doherty, 1999). Por ejemplo, en al menos 239 mujeres tirotóxicas tratadas que se muestran en el cuadro 58-1, sólo se encontraron pruebas de hipotiroidismo en cuatro recién nacidos. Además, al menos cuatro estudios a largo plazo no informan un desarrollo intelectual y físico anormal de estos niños (Mestman, 1998). Si se desarrolla hipotiroidismo materno, el feto puede tratarse con una dosis reducida de medicación antitiroidea materna e inyecciones de tiroxina intraamniótica si es necesario.

Una tercera presentación, *hipotiroidismo sin bocio*, puede desarrollarse a partir del pasaje transplacentario de los anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH maternos (Fitzpatrick, 2010; Gallagher, 2001). Y finalmente, la *tirototoxicosis fetal* después de la ablación de la glándula tiroidea materna, por lo general con yodo radioactivo ^{131}I , puede resultar de anticuerpos transplacentales que estimulan la tiroides. En un informe de exposición fetal temprana a yodo radioactivo, los estudios neonatales de tiroides indicaron hipertiroidismo transitorio por transferencia materna de anticuerpos estimulantes (Tran, 2010).

Diagnóstico fetal. La evaluación de la función tiroidea fetal es algo controvertida. Aunque el volumen tiroideo fetal se puede medir por ecografía en mujeres que toman medicamentos con tionamida o en aquellas con anticuerpos estimulantes de la tiroides, la mayoría de los investigadores no recomiendan esto de manera habitual (Cohen, 2003; Luton, 2005). Kilpatrick (2003) recomienda el muestreo de sangre del cordón umbilical y la prueba de anticuerpos fetales sólo si la madre se ha sometido previamente a una ablación con yodo radioactivo. Debido a que el hipertiroidismo o el hipotiroidismo fetal pueden causar hidropesía, restricción del crecimiento, bocio o taquicardia, el muestreo de sangre fetal puede ser apropiado si se identifican (Brand, 2005). Las guías de práctica clínica de la Sociedad Endocrina recomiendan el muestreo de sangre del cordón umbilical sólo cuando el diagnóstico de la enfermedad tiroidea fetal no se puede determinar de manera razonable según los datos clínicos y ecográficos (Garber, 2012). El diagnóstico y el tratamiento se consideran más adelante en el capítulo 16 (p. 318).

Tormenta tiroidea e insuficiencia cardiaca

Ambos son agudos y potencialmente mortales en el embarazo. La tormenta tiroidea es un estado hipermetabólico y poco frecuente en el embarazo. Por otra parte, la hipertensión pulmonar y la insuficiencia cardiaca debidas a cardiomiopatía causada por los profundos efectos miocárdicos de la tiroxina son comunes en mujeres embarazadas (Sheffield, 2004). Como se muestra en el cuadro 58-2, la insuficiencia cardiaca se desarrolló en 8% de 90 mujeres con tirototoxicosis no controlada. En estas mujeres, la cardiomiopatía se caracteriza por un estado de alto rendimiento, que puede conducir a una miocardiopatía dilatada (Fadel, 2000; Klein, 1998). La mujer embarazada con tirototoxicosis tiene una reserva cardiaca mínima, y la descompensación por lo general se precipita por preeclampsia, anemia, sepsis o una combinación de estas. Afortunadamente, la miocardiopatía inducida por tiroxina y la hipertensión pulmonar frecuentemente son reversibles (Sheffield, 2004; Siu, 2007; Vydut, 2006).

Manejo. El tratamiento es similar para la tormenta tiroidea y la insuficiencia cardiaca y debe llevarse a cabo en un área de cuidados intensivos que puede incluir unidades de atención especial dentro del trabajo de parto y parto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017). En la **figura 58-4** se muestra nuestro enfoque gradual para el tratamiento médico de la tormenta tiroidea o la insuficiencia cardiaca tirotóxica. Una o dos horas después de la administración inicial de tionamida, se administra yoduro para inhibir la liberación tiroidea de T_3 y T_4 . Se puede administrar por vía intravenosa como yoduro de sodio o por vía oral como solución saturada de yoduro de potasio (SSKI, *solution of potassium iodide*) o solución de Lugol. Con un historial de anafilaxia inducida por yodo, se administra carbonato de litio, 300 mg cada 6 horas. La mayoría de las autoridades recomiendan dexametasona, 2 mg por vía intravenosa cada 6 horas durante cuatro dosis, para bloquear aún más la conversión periférica de T_4 a T_3 . Si se administra un fármaco β -bloqueador para controlar la taquicardia, debe considerarse su efecto sobre la insuficiencia cardiaca. Se han utilizado con éxito propranolol, labetalol y esmolol. La coexistencia de preeclampsia grave, infección o anemia debe manejarse de manera agresiva antes de considerar el parto.

Hiperemesis gravídica y tirototoxicosis transitoria gestacional

Las características bioquímicas transitorias del hipertiroidismo se pueden observar en 2 a 15% de las mujeres al inicio del embarazo (Fitzpatrick, 2010). Muchas mujeres con hiperemesis gravídica tienen niveles séricos anormalmente altos de tiroxina y niveles bajos de TSH (capítulo 54, p. 1045). Esto resulta de la estimulación del receptor de TSH de concentraciones masivas de hCG, pero normales para el embarazo. Esta condición transitoria también se denomina *tirototoxicosis transitoria gestacional*. Incluso si se asocia con hiperemesis, los medicamentos antitiroideos no están garantizados (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017). El grado de elevación del nivel de hCG no se correlaciona con los valores de tiroxina y TSH, que se vuelven más normales para el embarazo medio (Nathan, 2014; Yoshihara, 2015).

Tirototoxicosis y enfermedad trofoblástica gestacional

La prevalencia del aumento de los niveles de tiroxina en mujeres con un embarazo molar oscila entre 25 y 65% (Hershman, 2004). Como se discutió, los niveles anormalmente altos de hCG conducen a sobreestimulación del receptor de TSH. Debido a que estos tumores por lo general se diagnostican pronto, el hipertiroidismo clínicamente manifiesto se ha vuelto menos común. Con la evacuación molar, los niveles de T_4 libres en suero suelen normalizarse rápidamente en paralelo con la disminución de las concentraciones de hCG. Esto se discute más adelante en el capítulo 20 (p. 391).

Hipertiroidismo subclínico

Los análisis de TSH de tercera generación con una sensibilidad analítica de 0.002 mU/mL permiten la identificación de trastornos tiroideos subclínicos. Estos extremos definidos de manera bioquímica por lo general representan variaciones biológicas normales, pero pueden anunciar las etapas más tempranas de la disfunción tiroidea. El *hipertiroidismo subclínico* se caracteriza por una concentración sérica de TSH anormalmente baja en combinación con los niveles normales de hormona tiroxina (Surks, 2004). Los efectos a largo plazo de la tirototoxicosis subclínica persistente incluyen osteoporosis, morbilidad cardiovascular y progresión para tirototoxicosis manifiesta o insuficiencia tiroidea. Casey y Leveno (2006)

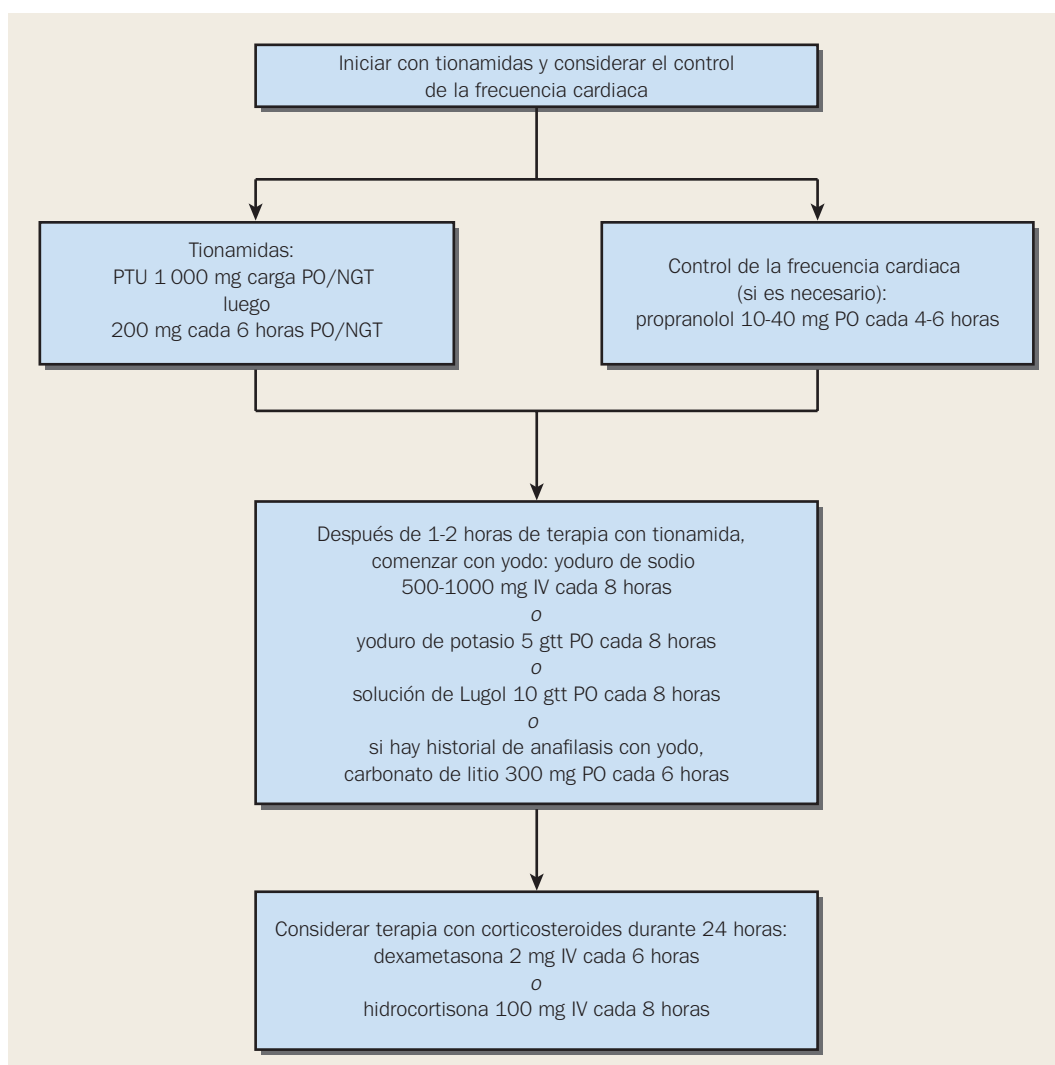


FIGURA 58-4 Un método de manejo para la tormenta tiroidea o la insuficiencia cardiaca tirotóxica. Gtt: gotas; IV (*intravenous*): intravenoso; NGT (*nasogastric tube*): tubo nasogástrico; PO: por vía oral; PTU (*propylthiouracil*): propiltiouracilo.

informaron que se encontró hipertiroidismo subclínico en 1.7% de las mujeres embarazadas. Es importante destacar que el hipertiroidismo subclínico no se asoció con resultados adversos del embarazo. En los análisis retrospectivos separados de casi 25 000 mujeres que se sometieron a un examen de tiroides durante el embarazo, Wilson y sus colegas (2012) y Tudela y colaboradores (2012) tampoco encontraron relación entre el hipertiroidismo subclínico y la preeclampsia o la diabetes gestacional.

El tratamiento del hipertiroidismo subclínico no está justificado durante el embarazo porque los medicamentos antitiroideos pueden afectar al feto. Estas mujeres pueden beneficiarse de la vigilancia periódica; alrededor de la mitad de ellas de manera eventual tienen concentraciones normales de TSH.

■ Hipotiroidismo

Se ha informado que el hipotiroidismo manifiesto o sintomático, como se muestra en el [cuadro 58-3](#), complica entre 2 y 12 por 1 000 embarazos. Se caracteriza por hallazgos clínicos no específicos e insidiosos que incluyen fatiga, estreñimiento, intolerancia al frío, calambres musculares y aumento de peso. Una glándula tiroidea patológicamente agrandada depende de la etiología del hipo-

tiroidismo y es más probable en mujeres en áreas de deficiencia endémica de yodo o en aquellas con tiroiditis de Hashimoto. Otros hallazgos incluyen edema, piel seca, pérdida de cabello y fase de relajación prolongada de los reflejos profundos tendino-

CUADRO 58-3 Frecuencia de hipotiroidismo manifiesto en el embarazo

Estudio	País	Incidencia
Wang (2011) ^a	China	0.3%
Cleary-Goldman (2008) ^a	Estados Unidos	0.3%
Vaidya (2007) ^a	Reino Unido	1.0%
Casey (2005) ^b	Estados Unidos	0.2%
Andersen (2016) ^d	Dinamarca	1.2%

^a Analizado durante el primer trimestre.

^b Analizado antes de las 20 semanas.

^c Incluye los tratados antes del embarazo.

^d Diagnosticado al inicio del embarazo *versus* final.

sos. El *hipotiroidismo clínico* o *manifiesto* se confirma cuando un nivel de TSH en suero anormalmente alto se acompaña de un nivel de tiroxina anormalmente bajo. El *hipotiroidismo subclínico*, que se analiza más adelante, se define por un nivel elevado de TSH sérico y una concentración sérica *normal* de tiroxina (Jameson, 2015). Algunas veces, en el espectro de la enfermedad tiroidea subclínica se incluyen personas asintomáticas con altos niveles de anticuerpos antiTPO o antitiroglobulina. La enfermedad eutiroidea autoinmune representa una nueva frontera de investigación en la detección y el tratamiento de la disfunción de la tiroides durante el embarazo.

Hipotiroidismo manifiesto y embarazo

La causa más común de hipotiroidismo en el embarazo es la tiroiditis de Hashimoto, caracterizada por la destrucción glandular de los autoanticuerpos, en especial los anticuerpos antiTPO. Otra causa es la enfermedad de Graves posablativa. La identificación clínica del hipotiroidismo es especialmente difícil durante el embarazo porque muchos de los signos o síntomas también son comunes al embarazo en sí. Las pruebas de iones tiroideos se deben realizar en mujeres sintomáticas o en aquellas con antecedentes de enfermedad tiroidea (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017). El *hipotiroidismo grave* durante el embarazo es poco frecuente, posiblemente porque a menudo se asocia con infertilidad y mayores tasas de aborto espontáneo (De Groot, 2012). Incluso las mujeres con hipotiroidismo tratado que se someten a fertilización *in vitro* tienen una probabilidad significativamente menor de lograr un embarazo (Scoccia, 2012).

Tratamiento. La Asociación Americana de Tiroides y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (2011) recomiendan una terapia de reemplazo para el hipotiroidismo manifiesto que comienza con levotiroxina en dosis de 1 a 2 µg/kg/d o aproximadamente 100 µg por día. Las mujeres que son atiroideas después de la tiroidectomía o la terapia con yodo radioactivo pueden requerir dosis más altas. La vigilancia se realiza con niveles de TSH medidos a intervalos de 4 a 6 semanas, y la dosis de tiroxina se ajusta en incrementos de 25 a 50 µg hasta que los valores de TSH se vuelven normales. El embarazo se asocia con un aumento del requerimiento de tiroxina en casi un tercio de las mujeres suplementadas (Abalovich, 2010; Alexander, 2004). Se cree que el aumento de la demanda en el embarazo está relacionado con la producción aumentada de estrógeno (Arafah, 2001).

Mayores requerimientos de tiroxina comienzan a las 5 semanas de gestación. En un ensayo con diseño aleatorio que proporcionó un aumento de la dosis de levotiroxina en la confirmación del embarazo en 60 madres, Yassa y colaboradores (2010) encontraron que un aumento de 29 a 43% en la dosis semanal mantuvo los valores séricos de TSH <5.0 mU/L durante el primer trimestre en todas las mujeres. Es importante destacar que, sin embargo, este aumento causó la supresión de la TSH en más de un tercio de las mujeres. El hipotiroidismo significativo puede desarrollarse temprano en mujeres sin reserva tiroidea, como aquellas con una tiroidectomía previa, aquellas con ablación previa con yodo radioactivo o aquellas que se someten a técnicas de reproducción asistida (Alexander, 2004; Loh, 2009). Los aumentos anticipados de 25% en el reemplazo de tiroxina en la confirmación del embarazo reducirán esta probabilidad. Todas las demás mujeres con hipotiroidismo deben someterse a pruebas de TSH al inicio de la atención prenatal.

Resultado del embarazo con hipotiroidismo manifiesto. Los estudios observacionales, aunque limitados, indican que los resultados perinatales adversos excesivos están asociados con deficiencia de

CUADRO 58-4 Complicaciones del embarazo en 440 mujeres con hipotiroidismo

Complicaciones	Hipotiroidismo (%)	
	Manifiesto (n = 112)	Subclínico (n = 328)
Preeclampsia	32	8
Desprendimiento de la placenta	8	1
Disfunción cardíaca	3	2
Peso al nacer <2 000 g ^{a,b}	33	32
Muerte fetal ^c	9	3 ^c

^a Partos pretérmino o a término fueron los únicos resultados informados por Abalovich, 2002.

^b Bajo peso al nacer y muerte fetal fueron los únicos resultados informados por Su, 2011.

^c Un bebé murió de sífilis.

Datos tomados de Abalovich, 2002; Davis, 1988; Leung, 1993; Männistö, 2009; Su, 2011.

la tiroxina manifiesta (**cuadro 58-4**). Las tasas de nacimientos prematuros, por ejemplo, son más altas (Sheehan, 2015). Sin embargo, con la terapia de reemplazo adecuada, las tasas de efectos adversos no aumentan en la mayoría de los informes (Bryant, 2015; Matalon, 2006; Tan, 2006). No obstante, en un estudio divergente, los riesgos de algunas complicaciones del embarazo fueron mayores incluso en las mujeres que recibieron terapia de reemplazo (Wikner, 2008). La mayoría de los expertos están de acuerdo en que el reemplazo hormonal adecuado durante el embarazo minimiza el riesgo de resultados adversos y la mayoría de las complicaciones.

Efectos fetales y neonatales. Sin lugar a dudas, las anomalías tiroideas maternas y fetales están relacionadas. En ambas, la función tiroidea depende del consumo adecuado de yodo, y su deficiencia temprana en el embarazo puede causar hipotiroidismo materno y fetal. Y, como se discutió, los anticuerpos maternos que bloquean el receptor de la TSH pueden atravesar la placenta y causar disfunción tiroidea fetal. Rovelli y sus colegas (2010) evaluaron 129 recién nacidos de mujeres con tiroiditis autoinmune. Encontraron que 28% tenía un nivel elevado de TSH en el tercer o cuarto día de vida, y 47% tenía anticuerpos contra la TPO el día 15. Aun así, los autoanticuerpos no eran detectables a los 6 meses de edad. Parece paradójico que a pesar de estos hallazgos de laboratorio transitorios en el *neonato*, los anticuerpos contra TPO y los antitiroglobulina tienen poco o ningún efecto sobre la función tiroidea *fetal* (Fisher, 1997). De hecho, la prevalencia de hipotiroidismo fetal en mujeres con tiroiditis de Hashimoto se estima en sólo 1 de cada 180 000 recién nacidos (Brown, 1996).

Hipotiroidismo subclínico

Aunque es común en mujeres, la incidencia de hipotiroidismo subclínico varía según la edad, la raza, el consumo de yodo en la dieta y los umbrales de TSH sérica utilizados para establecer el diagnóstico (Jameson, 2015). En dos estudios grandes con un total de más de 25 000 mujeres embarazadas que fueron examinadas en la primera mitad del embarazo, el hipotiroidismo subclínico se identificó en 2.3% (Casey, 2005; Cleary-Goldman, 2008). La tasa de progresión a insuficiencia tiroidea manifiesta se ve afectada por el nivel de TSH, la edad, otros trastornos como la diabetes y la presencia y concentración de anticuerpos antitiroideos.

Diez e Iglesias (2004) siguieron de manera prospectiva a 93 mujeres no embarazadas con hipotiroidismo subclínico durante 5 años e informaron que, en un tercio de ellas, los valores de TSH se normalizaron. En los otros dos tercios, aquellas mujeres cuyos niveles de TSH fueron de 10 a 15 mU/L desarrollaron una enfermedad manifiesta a una tasa de 19 por 100 pacientes por año. Las mujeres con niveles de TSH <10 mU/L desarrollaron hipotiroidismo manifiesto a una tasa de 2 por 100 pacientes/año.

Teniendo en cuenta la detección de hipotiroidismo subclínico en mujeres no embarazadas, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos también informa que casi todas las pacientes que desarrollan hipotiroidismo manifiesto dentro de 5 años tienen un nivel inicial de TSH >10 mU/L (Helfand, 2004; Karmisholt, 2008).

Para embarazadas, en un estudio de seguimiento de 20 años con 5 805 mujeres que fueron examinadas al comienzo de la gestación, sólo 3% desarrolló enfermedad tiroidea. De las 224 mujeres identificadas con hipotiroidismo subclínico durante el embarazo, 17% desarrolló enfermedad de la tiroides en los próximos 20 años, y la mayoría de ellas tenía anticuerpos contra TPO o tiroglobulina durante el embarazo (Männistö, 2010). Por tanto, la probabilidad de progresión a hipotiroidismo manifiesto durante el embarazo en mujeres sanas con hipotiroidismo subclínico parece remota.

Hipotiroidismo subclínico y embarazo

Los estudios anteriores sugirieron que el hipotiroidismo subclínico podría estar asociado con resultados adversos del embarazo. En 1999, el interés aumentó por dos estudios que indicaron que la hipofunción tiroidea materna no diagnosticada puede afectar el desarrollo neuropsicológico fetal. En un estudio, Pop y colaboradores (1999) describieron a 22 mujeres con niveles de T_4 libres <percentil 10, cuya descendencia se encontraba en mayor riesgo de deterioro del desarrollo psicomotor. En el otro estudio, Haddow y colaboradores (1999) evaluaron en forma retrospectiva a los niños nacidos de 48 mujeres no tratadas cuyos valores séricos de TSH fueron >percentil 98. Algunos habían disminuido el rendimiento escolar, el reconocimiento de lectura y las puntuaciones cociente de inteligencia (IQ, *intelligent quotient*). Aunque descritas como “hipotiroides subclínicas”, estas mujeres tenían un nivel medio de tiroxina libre en suero anormalmente bajo y, por tanto, muchas tenían hipotiroidismo manifiesto.

Para evaluar más a fondo cualquier efecto adverso, Casey y sus colegas (2005) identificaron hipotiroidismo subclínico en 2.3% de 17 298 mujeres examinadas en el Hospital Parkland antes del embarazo. Estas mujeres tuvieron incidencias pequeñas pero significativamente más altas de parto prematuro, desprendimiento placentario, y neonatos ingresados en la enfermería de cuidados intensivos en comparación con mujeres eutiroides. Sin embargo, en otro estudio de 10 990 mujeres similares, Cleary Goldman y sus asociados (2008) no encontraron tales asociaciones.

Otros estudios confirmaron posteriormente un vínculo entre la función tiroidea subclínica y los resultados adversos (Chen, 2017; Maraka, 2016). Uno de ellos incluyó 24 883 mujeres examinadas durante el embarazo y mostró un riesgo casi dos veces mayor de preeclampsia grave (Wilson, 2012). En un análisis de la misma cohorte, se mostró una relación consistente entre el aumento de los niveles de TSH y el riesgo de diabetes gestacional (Tudela, 2012). Por último, Nelson y sus colegas (2014) encontraron un riesgo elevado de diabetes y muerte fetal.

Lazarus y sus colegas (2012) informaron los hallazgos del estudio internacional multicéntrico de detección prenatal tiroidea controlada (CATS, *Controlled Antenatal Thyroid Screening*). Este estudio evaluó la detección prenatal de tiroides y el tratamiento aleatorio

de ambos estudios de hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia materna aislada. Informaron que los puntajes de IQ de la descendencia a la edad de 3 años no eran superiores en los embarazos tratados.

A pesar de estos hallazgos, la pregunta sin respuesta se refería a si el tratamiento del hipotiroidismo subclínico mitigaría cualquiera o todos estos resultados adversos informados. Para abordar esta cuestión, la Red de Unidades de Medicina Materno-Fetal examinó a más de 97 000 mujeres embarazadas en busca de trastornos de la tiroides e informó que 3.3% tenía hipotiroidismo subclínico. Estas 677 mujeres fueron asignadas al azar a terapia de reemplazo con tiroxina o placebo. Según lo informado por Casey y sus colegas (2017), y como se muestra en el **cuadro 58-5**, los resultados adversos maternos del embarazo o el desarrollo cognitivo en la descendencia a los 5 años no difirieron entre los grupos. Los resultados de las pruebas de desarrollo anuales y los resultados del trastorno de hiperactividad por déficit de atención y comportamiento tampoco se diferenciaron.

Detección en el embarazo. Debido a los hallazgos en los estudios de 1999 citados con anterioridad, algunas organizaciones profesionales comenzaron a recomendar el examen y tratamiento prenatal de rutina para el hipotiroidismo subclínico. Sin embargo, como consecuencia del estudio de Lazarus, las guías de práctica clínica de la Sociedad Endocrina, la Asociación Americana de Tiroides y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos recomendaron de manera uniforme la detección de pacientes con mayor riesgo durante el embarazo (De Groot, 2012; Garber, 2012). Esta ha sido y sigue siendo la recomendación del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017). Los hallazgos de Casey y colegas (2017) refuerzan aún más estas recomendaciones.

■ Hipotiroxinemia materna aislada

Se considera que las mujeres con valores bajos de T_4 libre en suero pero con un nivel de TSH de rango normal tienen *hipotiroxinemia materna aislada*. Su incidencia en dos ensayos grandes fue de 1.3 a 2.1% (Casey, 2007; Cleary-Goldman, 2008). Como se muestra en la figura 58-2, a diferencia del hipotiroidismo subclínico, estas mujeres tenían una baja prevalencia de anticuerpos antitiroideos.

La evolución del conocimiento de este trastorno de la tiroides fue similar a la observada en el hipotiroidismo subclínico. Los estudios iniciales informaron que los hijos de mujeres con hipotiroxinemia aislada tenían dificultades en el desarrollo neurológico (Kooistra, 2006; Pop, 1999, 2003). En otro estudio, Casey y sus colegas (2007) no encontraron mayores riesgos de otros resultados perinatales adversos en comparación con los de las mujeres eutiroides. También, el estudio CATS antes mencionado no encontró mejores resultados en el desarrollo neurológico en mujeres con hipotiroxinemia aislada que luego fueron tratadas con tiroxina (Lazarus, 2012). El ensayo de diseño aleatorio realizado por la Red de Unidades de Medicina Materno-Fetal también proporcionó datos para resolver esta cuestión. Casey y sus colegas (2017) no observaron tasas más altas de resultados adversos entre los grupos y encontraron que el tratamiento temprano con tiroxina no ofrecía beneficios (véase cuadro 58-5).

■ Enfermedad tiroidea autoinmune eutiroides

Se identificaron autoanticuerpos contra TPO y tiroglobulina en 6 a 20% de las mujeres en edad reproductiva (Thangaratinam, 2011). La mayoría de los que dan positivo por tales anticuerpos, sin embargo, son eutiroides. Dicho esto, estas mujeres tienen un riesgo de dos a cinco veces mayor de pérdida temprana del embarazo (Stagnaro-Green, 2004; Thangaratinam, 2011). La presencia de an-

CUADRO 58-5 Embarazo y resultados perinatales según diagnóstico y tratamiento de grupo de trastornos de la tiroides^a

Resultado	Hipotiroidismo subclínico		Hipotiroxinemia aislada	
	Tiroxina	Placebo	Tiroxina	Placebo
Maternal				
EGA en el momento del parto (semanas)	39.1 ± 2.5	38.9 ± 3.1	39.0 ± 2.4	38.8 ± 3.1
Nacimiento prematuro <34 semanas	9.1%	10.9%	3.8%	2.7%
Desprendimiento de placenta	0.3%	1.5%	1.1%	0.8%
Preeclampsia	6.5%	5.9%	3.4%	4.2%
Diabetes	7.4%	6.5%	8.0%	9.2%
Perinatal e infantil				
Muerte fetal	12/1 000	21/1 000	8/1 000	19/1 000
Muerte neonatal	0	3/1 000	4/1 000	4/1 000
Ingreso a NICU	8.6%	6.2%	11.8%	11.9%
Peso al nacer <percentil 10	9.8%	8.1%	8.8%	7.8%
Mediana de IQ (percentil 25, 75)	97 (85 105)	94 (85 107)	94 (83 101)	91 (82 101)

^a Para todas las comparaciones, $p > 0.05$.

EGA (*estimated gestational age*): edad gestacional estimada; IQ (*intelligence quotient*): cociente de inteligencia; NICU (*neonatal intensive care unit*): unidad de cuidados intensivos neonatales. Datos tomados de Casey, 2017.

ticuerpos tiroideos también se ha asociado con el parto prematuro (Stagnaro-Green, 2009). En un ensayo de tratamiento con diseño aleatorio de 115 mujeres eutiroideas con anticuerpos contra TPO, Negro y colaboradores (2006) informaron que el tratamiento con levotiroxina redujo de manera asombrosa la tasa de nacimientos prematuros del 22 al 7%. Por otra parte, Abbassi-Ghanavati y asociados (2010) evaluaron los resultados del embarazo en más de 1 000 mujeres no tratadas con anticuerpos TPO y no encontraron un mayor riesgo de parto prematuro en comparación con el riesgo en 16 000 mujeres eutiroideas sin anticuerpos. Sin embargo, estos investigadores encontraron un riesgo tres veces mayor de desprendimiento de la placenta en estas mujeres.

Al igual que con las no embarazadas con anticuerpos contra la TPO, estas mujeres también tienen un mayor riesgo de progresión de la enfermedad tiroidea y la tiroiditis posparto (Jameson, 2015; Stagnaro-Green, 2012a). En la actualidad, ninguna organización profesional recomienda la detección universal de autoanticuerpos tiroideos (De Groot, 2012; Stagnaro-Green, 2011a, 2012a).

■ Deficiencia de yodo

La disminución de la fortificación con yoduro de los productos de sal de mesa y pan en Estados Unidos durante los últimos 25 años ha dado lugar a una deficiencia ocasional de yodo (Caldwell, 2005; Hollowell, 1998). Es importante destacar que la más reciente Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición indicó que, en general, la población de Estados Unidos continúa siendo suficiente de yodo (Caldwell, 2011). Aun así, los expertos coinciden en que la nutrición con yodo en poblaciones vulnerables, como mujeres embarazadas, requiere un monitoreo continuo. En 2011, la Oficina de Suplementos Dietéticos de los Institutos Nacionales de

la Salud patrocinó un taller para priorizar la investigación del yodo. Los participantes destacaron la disminución de los niveles medios de yodo en la orina a 125 µg/L en mujeres embarazadas y los graves efectos potenciales en los fetos en desarrollo (Swanson, 2012).

Los requerimientos de yodo en la dieta son mayores durante el embarazo debido al aumento en la producción de hormona tiroidea, el aumento de las pérdidas renales y los requerimientos de yodo fetal. El yodo adecuado es un requisito para el desarrollo neurológico fetal que comienza poco después de la concepción, y las anomalías dependen del grado de deficiencia. La Organización Mundial de la Salud (WHO, *World Health Organization*) ha estimado que 38 millones de niños nacen cada año con riesgo de daño cerebral de por vida asociado con la deficiencia de yodo (Alipui, 2008).

Aunque es dudoso que una *deficiencia leve* cause deterioro intelectual, la suplementación previene el bocio fetal (Stagnaro-Green, 2012b). La *deficiencia severa*, por otro lado, se asocia con frecuencia con el daño que por lo general se presenta con el *cretinismo endémico* (Delange, 2001). Se presume que la *deficiencia moderada* tiene efectos intermedios y variables. Berbel y colaboradores (2009) comenzaron la suplementación diaria en más de 300 mujeres embarazadas con deficiencia moderada en tres periodos: de 4 a 6 semanas, de 12 a 14 semanas y después del parto. Encontraron mejores puntuaciones de desarrollo neuroconductual en hijos de mujeres suplementadas con 200 µg de yoduro de potasio muy temprano en el embarazo. De manera similar, Velasco y sus colaboradores (2009) encontraron mejores puntajes de desarrollo psicomotor de Bayley en hijos de mujeres suplementadas con 300 µg de yodo diarios en el primer trimestre. En contraste, Murcia y sus colegas (2011) identificaron puntuacio-

nes psicomotoras más bajas en lactantes de un año cuyas madres informaron una suplementación diaria de más de 150 µg. Para abordar esto, está a punto de completarse el ensayo controlado aleatorio de la suplementación con yodo en mujeres embarazadas con deficiencia de yodo moderada en India y Tailandia (Pearce, 2016).

Con respecto al consumo diario de yodo, el Instituto de Medicina (2001) recomienda 220 µg/d durante el embarazo y 290 µg/d durante la lactancia (capítulo 9, p. 168). La Sociedad Endocrina recomienda un consumo promedio de yodo de 150 µg/d en mujeres en edad reproductiva, y esto debe aumentarse a 250 µg durante el embarazo y la lactancia (De Groot, 2012). La Asociación Americana de Tiroides ha recomendado que se agreguen 150 µg de yodo a las vitaminas prenatales para lograr este consumo diario promedio (Becker, 2006). Según Leung y colaboradores (2011), sin embargo, sólo 51% de las multivitaminas prenatales en Estados Unidos contienen yodo. Incluso se ha sugerido que debido a que la mayoría de los casos de hipotiroidismo materno en todo el mundo están relacionados con una deficiencia relativa de yodo, la suplementación puede obviar la necesidad de considerar el tratamiento con tiroxina en dichas mujeres (Gyamfi, 2009). Sin embargo, sin evidencia de beneficio, es difícil justificar el costo de la suplementación con yodo de un gran número de mujeres embarazadas en áreas con deficiencia leve de yodo (Pearce, 2016).

Es importante destacar que los expertos advierten contra la sobresuplementación. Teng y asociados (2006) sostienen que el consumo excesivo de yodo, definido como >300 µg/d, puede conducir a hipotiroidismo subclínico y tiroiditis autoinmune. La Sociedad Endocrina, de acuerdo con la OMS, aconseja no exceder el doble del consumo diario recomendado de yodo, o 500 µg/d (De Groot, 2012; Leung, 2011).

■ Hipotiroidismo congénito

El examen universal de recién nacidos para el hipotiroidismo neonatal se introdujo en 1974 y ahora es obligatorio por ley en todos los estados (capítulo 32, p. 614). La afección se desarrolla en casi 1 de cada 3 000 recién nacidos y es una de las causas más prevenibles de retraso mental (LaFranchi, 2011). Los trastornos del desarrollo de la glándula tiroides, como la agenesia y la hipoplasia, representan de 80 a 90% de estos casos. El resto es provocado por defectos hereditarios en la producción de hormona tiroidea (Moreno, 2008).

El reemplazo temprano y agresivo de tiroxina es crítico para los recién nacidos con hipotiroidismo congénito. Aún así, algunos neonatos identificados mediante programas de detección que fueron tratados con prontitud exhibirán déficits cognitivos en la adolescencia (Song, 2001). Por tanto, además del tiempo de tratamiento, la gravedad del hipotiroidismo congénito es un factor importante en los resultados cognitivos a largo plazo. Olivieri y sus colegas (2002) informaron que 8% de los 1 420 recién nacidos con hipotiroidismo congénito también tenía otras malformaciones congénitas importantes.

■ Tiroiditis posparto

La tiroiditis autoinmune transitoria se encuentra de forma constante en casi 5 a 10% de las mujeres durante el primer año después del parto (Nathan, 2014; Stagnaro-Green, 2011b, 2012a). La disfunción tiroidea posparto con inicio dentro de los 12 meses incluye hipertiroidismo, hipotiroidismo o ambos. La propensión a la tiroiditis es anterior al embarazo y está relacionada de manera directa con el aumento de los niveles séricos de autoanticuerpos tiroideos. Hasta 50% de las mujeres con resultado positivo de an-

ticuerpos tiroideos en el primer trimestre desarrollarán tiroiditis posparto (Stagnaro-Green, 2012a). En un estudio holandés de 82 mujeres con diabetes tipo 1, se desarrolló tiroiditis posparto en 16% y fue tres veces mayor que en la población general (Gallas, 2002). Es importante destacar que 46% de los identificados con tiroiditis manifiesta posparto tenía anticuerpos contra TPO en el primer trimestre.

Manifestaciones clínicas

En la práctica clínica, la tiroiditis posparto se diagnostica con poca frecuencia porque por lo general se desarrolla meses después del parto y causa síntomas vagos e inespecíficos (Stagnaro-Green, 2004). La presentación clínica varía, y por lo general se reconocen dos fases clínicas que pueden desarrollarse en sucesión. La primera y más temprana es la *tirotoxicosis inducida por la destrucción* con síntomas de la liberación excesiva de hormona por la alteración glandular. El inicio es abrupto y es común un bocio pequeño e indoloro. Aunque puede haber muchos síntomas, sólo la fatiga y las palpitaciones son más frecuentes en mujeres tirotóxicas en comparación con los controles normales. Esta fase tirotóxica suele durar unos pocos meses. Las tiamidas son ineficaces y, si los síntomas son graves, se puede administrar un agente β-bloqueador. La segunda fase, y por lo general la última, entre 4 y 8 meses después del parto es el *hipotiroidismo* por tiroiditis. La tiromegalia y otros síntomas son comunes y más prominentes que durante la fase tirotóxica. El reemplazo de tiroxina a dosis de 25 a 75 µg/d suele administrarse durante 6 a 12 meses.

Stagnaro-Green y asociados (2011b) informaron los resultados de la vigilancia posparto en 4 562 mujeres grávidas italianas que habían sido examinadas para detectar la enfermedad tiroidea en el embarazo. Los niveles séricos de TSH y anticuerpos anti-TPO se midieron nuevamente a los 6 y 12 meses. En general, se identificó que dos tercios de 169 mujeres (3.9%) con tiroiditis posparto tenían hipotiroidismo solamente. El otro tercio fue diagnosticado con hipertiroidismo. Sólo 14% de todas ellas demostraron la progresión bifásica "clásica" descrita con anterioridad. Estos hallazgos son consistentes con los datos compilados de otros 20 estudios entre 1982 y 2008 (Stagnaro-Green, 2012a).

Es importante destacar que las mujeres que experimentan cualquiera de los tipos de tiroiditis posparto tienen un riesgo de 20 a 30% de desarrollar de manera eventual hipotiroidismo permanente, y la tasa de progresión anual es de 3.6% (Nathan, 2014). Las mujeres con mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo son aquellas con títulos más altos de anticuerpos tiroideos y mayores niveles de TSH durante la fase inicial de hipotiroidismo. Otras pueden desarrollar una enfermedad subclínica, pero la mitad de las personas con tiroiditis que son positivas para los anticuerpos contra la TPO desarrollan un hipotiroidismo permanente entre los 6 y los 7 años (Stagnaro-Green, 2012a).

Se ha propuesto una asociación entre la tiroiditis posparto y la depresión posparto, pero sigue sin resolverse. Lucas y colaboradores (2001) encontraron una incidencia del 1.7% de depresión posparto a los 6 meses en mujeres con tiroiditis y en controles. Pederson y sus colegas (2007) encontraron una correlación significativa entre las puntuaciones anormales en la Escala de Depresión Postnatal de Edinburgo y los valores totales de tiroxina en el rango normal bajo durante el embarazo en 31 mujeres. De manera similar, el vínculo entre la depresión y los anticuerpos tiroideos es inestable. Kuijpers y asociados (2001) informaron que los anticuerpos contra TPO eran un marcador para la depresión posparto en mujeres eutiroides. Sin embargo, en un ensayo con diseño aleatorio, Harris y colaboradores (2002) no informaron diferencias en la depresión posparto en 342 mujeres con anticuerpos contra la TPO que recibieron levotiroxina o placebo.

■ Enfermedad nodular tiroidea

Los nódulos tiroideos se pueden encontrar en 1 a 2% de las mujeres en edad reproductiva (Fitzpatrick, 2010). El manejo de un nódulo tiroideo palpable durante el embarazo depende de la edad gestacional y el tamaño de la masa. Los nódulos pequeños detectados por métodos ecográficos sensibles son más comunes durante el embarazo en algunas poblaciones. Kung y asociados (2002) utilizaron una ecografía de alta resolución y encontraron que 15% de las mujeres chinas tenían nódulos de más de 2 mm de diámetro. Casi la mitad eran múltiples, y los nódulos por lo general se agrandaron de forma modesta durante el embarazo y no regresaron después del parto. La biopsia de aquellos $>5 \text{ mm}^3$ que persistieron a los 3 meses por lo general mostró hiperplasia nodular y ninguna fue maligna. En la mayoría de los estudios, 90 a 95% de los nódulos solitarios son benignos (Burch, 2016).

La evaluación de los nódulos tiroideos durante el embarazo debe ser similar a la de las pacientes no embarazadas. Como se discutió en el capítulo 46 (p. 908), por lo general no es recomendado el *escaneo con yodo radioactivo* en el embarazo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017). El *examen ecográfico* detecta de manera confiable nódulos $>5 \text{ mm}$, y también se determina su estructura sólida o quística. Según la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, las características ecográficas asociadas con la malignidad incluyen un patrón hipoecogénico, márgenes irregulares y microcalcificaciones (Gharib, 2005). La *aspiración con aguja fina* (FNA, *fine-needle aspiration*) es un excelente método de evaluación, y los marcadores histológicos de tumores y la inmunotinción son confiables para evaluar la malignidad (Hegedüs, 2004). Si la biopsia FNA muestra una lesión folicular, la cirugía puede diferirse hasta después del parto.

La evaluación del cáncer de tiroides implica un enfoque multidisciplinario (Fagin, 2016). La mayoría de los carcinomas de tiroides están bien diferenciados y siguen un curso indolente. Mesutti y colaboradores (2014) proporcionaron evidencia de que la persistencia o recurrencia de estos tumores puede ser más común en mujeres embarazadas. Cuando se diagnostica enfermedad maligna de la tiroides durante el primer o segundo trimestre, puede realizarse la tiroidectomía antes del tercer trimestre (capítulo 63, p. 1201). En mujeres sin evidencia de cáncer de tiroides agresivo o en aquellas diagnosticadas en el tercer trimestre, el tratamiento quirúrgico puede aplazarse hasta el puerperio inmediato (Gharib, 2010).

ENFERMEDAD PARATIROIDEA

La función de la *hormona paratiroidea* (PTH, *parathyroid hormone*) es mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular. Esta hormona de 84 aminoácidos actúa de manera directa sobre el hueso y el riñón e indirectamente sobre el intestino delgado a través de sus efectos sobre la síntesis de vitamina D ($1.25\text{-(OH)}_2\text{D}$) para aumentar el calcio sérico (Potts, 2015). La secreción está regulada por la concentración de calcio ionizado en suero a través de un sistema de retroalimentación negativa. La *calcitonina* es una potente hormona paratiroidea que actúa como un antagonista fisiológico de la hormona paratiroidea. Las interrelaciones entre estas hormonas, el metabolismo del calcio y las *proteínas relacionadas con la PTH* producidas por el tejido fetal se analizan en el capítulo 4 (p. 71).

De las demandas fetales, los requerimientos de calcio alcanzan los 300 mg/d al final del embarazo y 30 g durante toda la gestación. Estas necesidades y una mayor pérdida de calcio renal debido al aumento de filtración glomerular aumentan de forma sustancial las demandas maternas de calcio. El embarazo se asocia

con un aumento doble en las concentraciones séricas de 1.25-dihidroxitamina D, lo que aumenta la absorción de calcio gastrointestinal. La hormona efectiva es probablemente de origen placentario y decidual porque los niveles de PTH materna son bajos normales o disminuyen durante el embarazo (Cooper, 2011; Molitch, 2000). Los niveles de calcio en suero total disminuyen con las concentraciones de albúmina en suero, pero los niveles de calcio ionizado permanecen sin cambios. Vargas Zapata y sus colegas (2004) han sugerido un papel para el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) en la homeostasis del calcio materno y el recambio óseo.

■ Hiperparatiroidismo

La hipercalcemia es causada por hiperparatiroidismo o cáncer en 90% de los casos (Potts, 2015). Debido a que muchos sistemas de laboratorio automatizados incluyen la medición de calcio en suero, el hiperparatiroidismo ha cambiado de ser una condición definida por los síntomas a una que se descubre en la detección de rutina (Pallan, 2012). Tiene una prevalencia informada de 2 a 3 por 1 000 mujeres, pero algunas estiman que la tasa es de 14 por 1 000 cuando se incluyen los casos asintomáticos. Casi 80% es causado por un adenoma solitario, y otro 15% por hiperfuncionamiento de las cuatro glándulas. En el resto, suele ser obvia una enfermedad maligna como la causa del aumento de los niveles de calcio en suero. Es de destacar que la PTH producida por los tumores no es idéntica a la hormona natural y puede no detectarse mediante análisis de rutina.

En la mayoría de las pacientes, el nivel de calcio sérico se eleva a sólo 1 a 1.5 mg/dL por encima del límite superior normal. Esto puede ayudar a explicar por qué sólo 20% de los que tienen niveles anormalmente elevados son sintomáticos (Bilezikian, 2004). En una cuarta parte, sin embargo, los síntomas se hacen evidentes cuando el nivel de calcio sérico continúa aumentando. La *crisis hipercalcémica* se manifiesta como estupor, náuseas, vómitos, debilidad, fatiga y deshidratación.

Todas las mujeres con hiperparatiroidismo sintomático se debe tratar quirúrgicamente (Potts, 2015). Las indicaciones para la paratiroidectomía incluyen un nivel de calcio sérico de 1.0 mg/dL por encima del rango normal superior, un aclaramiento de creatinina calculado $<60 \text{ mL/min}$, densidad ósea reducida o edad >50 años (Bilezikian, 2009). Aquellos que no cumplan con estos criterios deben someterse a una medición anual del nivel de calcio y creatinina en suero y a una evaluación de la densidad ósea cada 1 a 2 años (Pallan, 2012).

Hiperparatiroidismo en el embarazo

En su revisión, Schnatz y Thaxton (2005) encontraron menos de 200 casos reportados de hiperparatiroidismo que complican el embarazo. Al igual que en pacientes no embarazadas, el adenoma paratiroideo es la etiología más común. En el embarazo se ha notificado producción ectópica de hormona paratiroidea y casos raros de carcinoma paratiroideo (Montoro, 2000; Saad, 2014). Los síntomas incluyen hiperemesis, debilidad generalizada, cálculos renales y trastornos psiquiátricos. En ocasiones, la pancreatitis es el trastorno de presentación (Cooper, 2011; Hirsch, 2015).

En teoría, el embarazo mejora el hiperparatiroidismo debido a una importante derivación de calcio al feto y el aumento de excreción renal (Power, 1999). Sin embargo, cuando se retiran los "efectos protectores" del embarazo, la crisis hipercalcémica posparto es un peligro significativo. Esta complicación potencialmente mortal se puede observar con niveles séricos de calcio superiores a 14 mg/dL y se caracteriza por náuseas, vómitos, temblores, deshidratación y cambios en el estado mental (Malekar-Raikar, 2011).

Los primeros informes describían la muerte fetal excesiva y los partos prematuros en embarazos complicados por hiperparatiroidismo. Sin embargo, informes más recientes describieron tasas más bajas de muerte fetal, muerte neonatal y tetania neonatal (Kovacs, 2011). Otras complicaciones fetales incluyen aborto espontáneo, restricción del crecimiento fetal y bajo peso al nacer (Chamathi, 2011). Schnatz (2005) informó una incidencia de preeclampsia de 25%.

Manejo en el embarazo. Es preferible la extirpación quirúrgica de un adenoma paratiroideo sintomático. Esto debería prevenir la morbilidad fetal y neonatal y las crisis paratiroides posparto (Kovacs, 2011). La exploración electiva del cuello durante el embarazo suele ser bien tolerada, incluso en el tercer trimestre (Hirsch, 2015; Schnatz, 2005; Stringer, 2017). En al menos dos casos, se eliminó un adenoma mediastínico en la mitad del embarazo (Rooney, 1998; Saad, 2014).

El tratamiento médico puede ser apropiado en mujeres embarazadas asintomáticas con hipercalcemia leve (Hirsch, 2015). Si es así, las pacientes son monitoreadas con cuidado en el puerperio para detectar crisis hipercalcémicas. El tratamiento médico inicial podría incluir *calcitonina* para disminuir la liberación de calcio en el esqueleto o fosfato oral, de 1 a 1.5 g diarios en dosis divididas, para inhibir el exceso de calcio. Para las mujeres con niveles de calcio sérico peligrosamente elevados o aquellas que están mentalmente calmadas con *crisis hipercalcémicas*, se instituye un tratamiento de emergencia. Se inicia la diuresis con solución salina intravenosa normal para que el flujo de orina supere los 150 mL/h. La *furosemida* se administra en dosis convencionales para bloquear la reabsorción de calcio tubular. Es importante destacar, que se debe prevenir la hipocaliemia y la hipomagnesemia. La terapia complementaria incluye *mitramicina*, que inhibe la resorción ósea.

Efectos neonatales. Por lo normal, los niveles de calcio en la sangre del cordón umbilical son más altos que los niveles maternos (capítulo 7, p. 139). Con el hiperparatiroidismo materno, los niveles maternos anormalmente elevados y, por tanto, fetales, suprimen aún más la función paratiroidea fetal. Por ello, los niveles de calcio en los recién nacidos descienden con mucha rapidez después del nacimiento, y de 15 a 25% de estos neonatos desarrollan hipocalcemia grave con o sin tetania (Molitch, 2000). El hipoparatiroidismo neonatal causado por hiperparatiroidismo materno suele ser transitorio y se trata con calcio y 1.25-dihidroxivitamina D₃ (calcitriol). Sin embargo, este último no será efectivo en los bebés prematuros, porque el receptor intestinal de vitamina D no está suficientemente expresado (Kovacs, 2011). La tetania o las convulsiones neonatales deben estimular una evaluación del hiperparatiroidismo materno (Beattie, 2000; Ip, 2003).

■ Hipoparatiroidismo

La causa más común de hipocalcemia es el hipoparatiroidismo que por lo general se realiza después de la cirugía de paratiroides o tiroides. Se estima que el hipoparatiroidismo sigue hasta 7% de las tiroidectomías totales (Shoback, 2008). Se caracteriza por espasmos musculares faciales, calambres musculares y parestesias de los labios, lengua, dedos y pies. Esto puede progresar a tetania y convulsiones (Potts, 2015). Crónicamente, las mujeres embarazadas hipocalcémicas también pueden tener un feto con desmineralización esquelética que resulta en múltiples fracturas óseas en el periodo neonatal (Alikasifoglu, 2005).

El tratamiento materno incluye calcitriol, dihidrotaquisterol o dosis grandes de vitamina D de 50 000 a 150 000 U/d; gluconato de calcio o lactato de calcio en dosis de 3 a 5 g/d; y una dieta baja

en fosfato. No se han establecido los riesgos fetales de grandes dosis de vitamina D. Durante el tratamiento, el desafío terapéutico en mujeres con hipoparatiroidismo conocido es el manejo de los niveles de calcio en sangre. Es posible que la mayor absorción de calcio típica del embarazo resulte en menores requerimientos de calcio o que la demanda fetal de calcio provoque una mayor necesidad. El objetivo durante el embarazo es mantener un nivel de calcio corregido en el rango normal bajo.

■ Osteoporosis asociada con el embarazo

En la mayoría de las mujeres grávidas, incluso con sus requerimientos de calcio notablemente más altos, no se sabe si el embarazo causa osteopenia (Kaur, 2003; To, 2003). En un estudio de 200 embarazadas en el que se midió la masa ósea, Kraemer y sus colegas (2011) demostraron una disminución en la densidad ósea durante el embarazo. Las mujeres que amamantaron, tuvieron embarazos de gemelos o un índice de masa corporal bajo tuvieron un mayor riesgo de pérdida ósea. De su revisión, Thomas y Weisman (2006) citan una reducción promedio de 3 a 4% en la densidad mineral ósea durante el embarazo. La lactancia también representa un periodo de balance de calcio negativo que se corrige a través de la reabsorción del esqueleto materno. Feigenberg y colaboradores (2008) encontraron reducciones de la masa ósea cortical mediante el uso de ultrasonido en primíparas jóvenes en el puerperio en comparación con los controles nuligrávidas. En raras ocasiones, algunas mujeres desarrollan osteoporosis idiopática durante el embarazo o la lactancia (Hellmeyer, 2007).

El síntoma más común de la osteoporosis es el dolor de espalda al final del embarazo o después del parto. Otros síntomas son dolor en la cadera, ya sea unilateral o bilateral, y dificultad para soportar el peso hasta que la mujer está casi inmovilizada (Maliha, 2012). En más de la mitad de las mujeres, no se encuentra una razón aparente para la osteopenia. Algunas causas conocidas incluyen heparina (sólo no fraccionada), reposo prolongado en cama y terapia con corticosteroides (Cunningham, 2005; Galambosi, 2016). En algunos casos, de manera eventual se desarrolla hiperparatiroidismo manifiesto o tirotoxicosis.

El tratamiento es problemático e incluye suplementos de calcio y vitamina D y el tratamiento estándar del dolor. En la [figura 58-5](#) se muestra una radiografía de cadera de una mujer tratada en



FIGURA 58-5 Radiografía anteroposterior de cadera de mujer de 25 años de edad con 26 semanas de gestación. Se quejó de dolor en la cadera y rodilla izquierda y debilidad progresiva. La osteoporosis transitoria del fémur izquierdo respondió más de 3 meses a la terapia física combinada con vitamina D y suplementos de calcio.

el Hospital Parkland durante el tercer trimestre por osteoporosis transitoria del embarazo. Para las mujeres con osteopenia asociada con el embarazo, la vigilancia a largo plazo indica que aunque la densidad ósea mejora, estas mujeres y sus hijos pueden tener osteopenia crónica (Carbone, 1995). La suplementación prenatal relacionada de mujeres normales con colecalciferol, 1 000 UI/d, no incrementó el contenido mineral óseo de la descendencia, aunque sí aseguró la repleción materna de vitamina D (Cooper, 2016).

TRASTORNOS DE GLÁNDULAS SUPRARRENALES

El embarazo tiene efectos profundos sobre la secreción cortical suprarrenal y su control o estimulación. Estas interrelaciones fueron revisadas por Lekarev y New (2011) y se discuten en detalle en el capítulo 4 (p. 71).

■ Feocromocitoma

Los feocromocitomas son tumores cromafines que secretan catecolaminas y, por lo general, se encuentran en la médula suprarrenal, aunque 10% se encuentra en los ganglios simpáticos. Se les llama *tumor de 10%* porque casi 10% son bilaterales, 10% son suprarrenales y 10% son malignos. Estos tumores pueden asociarse con carcinoma medular de tiroides e hiperparatiroidismo en algunos *síndromes de neoplasia endocrina múltiple* autosómicamente dominantes o recesivos, así como en neurofibromatosis y enfermedad de von Hippel-Lindau (Neumann, 2015).

Estos tumores complican casi 1 por 50 000 embarazos (Quartermaine, 2017). Cabe destacar que se encuentran en 0.1% de las pacientes hipertensas (Abdelmannan, 2011). Sin embargo, es más común que se encuentren en la autopsia pero con un reconocimiento clínico infrecuente. Los síntomas suelen ser paroxísticos y se manifiestan como crisis hipertensiva, trastornos convulsivos o ataques de ansiedad. La hipertensión se mantiene en 60% de las pacientes, pero la mitad de ellas también tienen crisis paroxísticas. Otros síntomas durante los ataques paroxísticos son dolor de cabeza, sudoración profusa, palpitaciones, dolor de pecho, náuseas y vómitos, y palidez o enrojecimiento.

La prueba de detección estándar es la cuantificación de metanefrinas y metabolitos de catecolamina en una muestra de orina de 24 horas (Neumann, 2015). El diagnóstico se establece mediante la medición de una recolección de orina de 24 horas con al menos dos de los tres ensayos para detectar catecolaminas, metanefrinas o ácido vanililmandélico (VMA, *vanillylmandelic acid*) libres. La determinación de los niveles de catecolamina en plasma es la prueba más sensible. En pacientes no embarazadas, la localización suprarrenal suele tener éxito con la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o la resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*). Para la mayoría de los casos, el tratamiento preferido es la suprarrenalectomía laparoscópica (Neumann, 2015).

Feocromocitoma que complica el embarazo

Estos tumores son raros pero dan como resultado complicaciones peligrosas en el embarazo. Geelhoed (1983) proporcionó una revisión anterior de 89 casos en los que murieron 43 madres. La muerte materna fue mucho más común si el tumor no fue diagnosticado antes del parto: 58 *versus* 18%. Como se ve en el **cuadro 58-6**, las tasas de mortalidad materna ahora son más bajas, pero todavía excesivas. En su revisión de 77 casos, Biggar y Lennard (2013) informaron que el diagnóstico anteparto es el factor determinante más importante del riesgo de mortalidad materna. Dicho esto, Sa-

CUADRO 58-6 Resultados de embarazos complicados por feocromocitoma e informados en cuatro tiempos contiguos

Factor	Incidencia (%)			
	1980-87 Harper (1989) n = 48	1988-97 Ahlawat (1999) n = 42	1998-2008 Sarathi (2010) n = 60	2000-2001 Biggar (2013) n = 78
Diagnóstico				
Anteparto	51	83	70	73
Posparto	36	14	23	28
Autopsia	12	2	7	
Muerte materna	16	4	12	8
Desgaste fetal	26	11	17	17

lazar-Vega y sus colegas (2014) describieron buenos resultados en mujeres diagnosticadas después del parto.

El diagnóstico de feocromocitoma en el embarazo es similar al de las pacientes no embarazadas. La resonancia magnética (MR) es la técnica preferida porque casi siempre localiza feocromocitomas suprarrenales y extrasuprarrenales (consúltese **figura 58-6**). En muchos casos, el desafío principal es diferenciar la preeclampsia de la crisis hipertensiva causada por el feocromocitoma. Grimberty y sus colegas (1999) diagnosticaron dos feocromocitomas

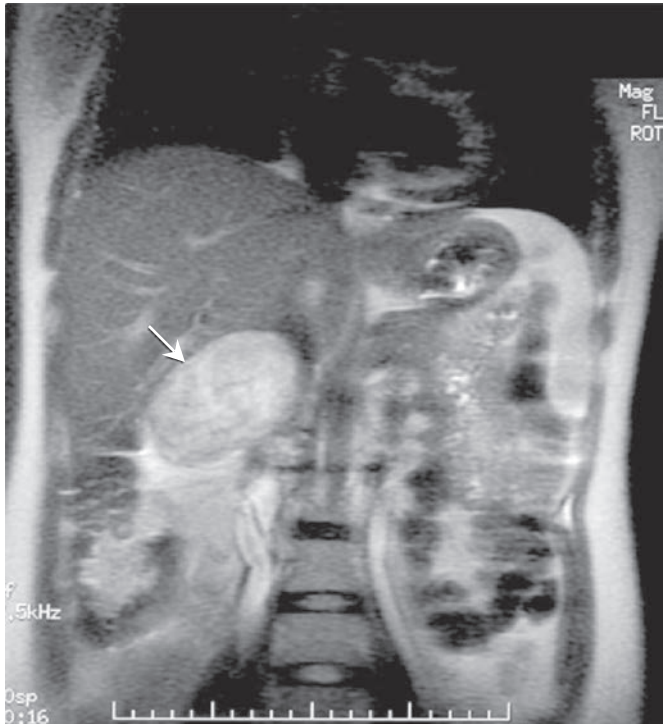


FIGURA 58-6 La imagen de resonancia magnética coronal tomada en una mujer embarazada de 32 semanas muestra un feocromocitoma del lado derecho (*flecha*) y su posición con respecto al hígado que se encuentra arriba.

durante 56 embarazos en 30 mujeres con enfermedad de von Hippel-Lindau.

Manejo

El control inmediato de la hipertensión y los síntomas con un bloqueador α -adrenérgico como la *fenoxibenzamina* es imperativo. La dosis es de 10 a 30 mg, dos a cuatro veces al día. Después de lograr el bloqueo α , se pueden administrar β -bloqueadores para la taquicardia. En muchos casos, la exploración quirúrgica y la extirpación del tumor se realizan durante el embarazo, preferiblemente durante el segundo trimestre (Biggar, 2013; Dong, 2014). La eliminación laparoscópica exitosa de los tumores suprarrenales se ha convertido en la norma (Miller, 2012; Zuluaga-Gómez, 2012). Si se diagnostica más adelante en el embarazo, es apropiado realizar un parto por cesárea con extirpación del tumor o resección posparto.

Los tumores recurrentes son problemáticos, e incluso con un buen control de la presión arterial, se puede desarrollar una hipertensión periparto peligrosa. Hemos atendido a tres mujeres en las que se identificó un feocromocitoma recurrente durante el embarazo. La hipertensión se manejó con fenoxibenzamina en las tres. Dos recién nacidos estaban sanos, pero un tercero nació muerto en una madre con carga tumoral masiva que recibía fenoxibenzamina, 100 mg al día. En las tres mujeres, el tumor fue resecado después del parto.

■ Síndrome de Cushing

Este síndrome es raro y la proporción mujer:hombre es de 3:1 (Arit, 2015). La mayoría de los casos son iatrogénicos del tratamiento a largo plazo con corticosteroides. La *enfermedad de Cushing* se refiere a la hiperplasia suprarrenal bilateral estimulada por adenomas hipofisarios productores de corticotropina. La corticotropina también se conoce como hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*). La mayoría de los adenomas son microadenomas que miden <1 cm, y la mitad mide <5 mm. En raras ocasiones, la secreción anormal de factor hipotalámico de liberación de corticotropina puede causar hiperplasia corticotrópica. Dicha hiperplasia también puede ser originada por tumores no endocrinos que producen polipéptidos similares al factor liberador de corticotropina o corticotropina. Menos de una cuarta parte de los casos de síndrome de Cushing son independientes de la corticotropina, y la mayoría de estos son causados por un adenoma suprarrenal. Los tumores suelen ser bilaterales, y la mitad son malignos. En ocasiones, el exceso asociado de andrógenos puede conducir a virilización severa.

El hábito corporal cushingoide típico es causado por la deposición de tejido adiposo que, de manera característica, da como resultado *cara de luna llena*, una *joroba de búfalo* y *obesidad troncal*. La fatiga fácil, debilidad, hipertensión, hirsutismo y amenorrea se encuentran en 75 a 85% de las pacientes no embarazadas (Hatipoglu, 2012). Los cambios en la personalidad, la facilidad de los ataques y las estrías cutáneas son comunes. Hasta 60% puede tener deterioro en la tolerancia a la glucosa. El diagnóstico puede ser difícil y es sugerido por los niveles elevados de cortisol en plasma que no pueden ser suprimidos por la dexametasona o por excreción elevada de cortisol libre en orina de 24 horas (Arit, 2015; Loriaux, 2017). Ninguna de las pruebas es totalmente precisa, y cada una es más difícil de interpretar en pacientes obesos. Los niveles séricos de corticotropina y la CT y la MR se utilizan para localizar los tumores hipofisarios y suprarrenales o hiperplasia.

Síndrome de Cushing y embarazo

Debido a que la mayoría de las mujeres tienen síndrome de Cushing dependiente de corticotropina, el exceso de andrógenos aso-

CUADRO 58-7 Complicaciones maternas y perinatales en el embarazo complicado por síndrome de Cushing

Complicación	Incidencia (%)
Maternal	
Hipertensión	68
Diabetes	25
Preeclampsia	15
Osteoporosis/fractura	5
Trastornos psiquiátricos	4
Insuficiencia cardíaca	3
Mortalidad	2
Perinatal	
Restricción del crecimiento fetal	21
Parto prematuro	43
Mortalidad neonatal	6
Muerte neonatal	2

Datos tomados de Lindsay, 2005.

ciado puede causar anovulación, y el embarazo es raro. En su revisión, Lekarev y New (2011) identificaron menos de 140 casos reportados de síndrome de Cushing en el embarazo. Estos difieren en comparación con las mujeres no embarazadas en que la mitad son causadas por adenomas suprarrenales independientes de corticotropina (Kamoun, 2014; Lacroix, 2015). Cerca de 30% de los casos son de un adenoma hipofisario, y 10% de carcinomas suprarrenales. Todos los informes presentan dificultades en el diagnóstico debido a los aumentos inducidos por el embarazo en el cortisol plasmático, la corticotropina y los niveles de factor liberador de corticotropina. Se recomienda la medición de la excreción de cortisol libre en orina de 24 horas, teniendo en cuenta la elevación normal observada en el embarazo.

Los resultados del embarazo en mujeres con síndrome de Cushing se enumeran en el **cuadro 58-7**. La insuficiencia cardíaca es común durante el embarazo y es una causa importante de mortalidad materna (Buescher, 1992). El hipercortisolismo en el embarazo también puede causar cicatrización deficiente de las heridas, fractura osteoporótica y complicaciones psiquiátricas (Kamoun, 2014).

El tratamiento médico a largo plazo para el síndrome de Cushing por lo general no es efectivo, y la terapia definitiva es la resección del adenoma hipofisario o suprarrenal o la suprarrenalectomía bilateral para la hiperplasia (Lacroix, 2015; Motivala, 2011). Durante el embarazo, el manejo de la hipertensión en casos leves puede ser suficiente hasta el parto. En su revisión, Lindsay y colaboradores (2005) describieron la terapia médica primaria en 20 mujeres con síndrome de Cushing. La mayoría fueron tratadas con éxito con *metirapona* como tratamiento provisional hasta la cirugía definitiva después del parto. Algunos casos fueron tratados con *ketoconazol* oral. Sin embargo, este tratamiento es preocupante durante embarazos con feto masculino puesto que dicho medicamento también bloquea la esteroidogénesis testicular. La *mifepristona*, el derivado de la noretindrona utilizado para el aborto y la inducción del parto, se ha mostrado prometedora para el tratamiento de la enfermedad de Cushing, pero no debe utilizarse en el embarazo por razones obvias. Si es necesario, los adenomas

hipofisarios pueden tratarse mediante resección transesfenoidal (Boscaro, 2001; Lindsay, 2005). La suprarrenalectomía unilateral se realizó de manera segura a principios del tercer trimestre y también puede ser curativa (Abdelmannan, 2011).

■ Insuficiencia suprarrenal: enfermedad de Addison

La insuficiencia suprarrenal primaria es rara porque se debe destruir más de 90% del volumen total de las glándulas para que se desarrollen los síntomas. La *adrenalitis autoinmune* es la causa más común en el mundo desarrollado, pero la tuberculosis es una etiología más frecuente en países de escasos recursos (Arit, 2015; Kamoun, 2014). Se ha citado que la incidencia es tan alta como 1 de cada 3 000 nacimientos en Noruega (Lekarev, 2011). En Estados Unidos, la prevalencia fue de 1 por cada 10 000 a 20 000 embarazos (Schneiderman, 2017). Existe una mayor incidencia de tiroiditis de Hashimoto concurrente, insuficiencia ovárica primaria, diabetes tipo 1, y enfermedad de Graves. Estos *síndromes autoinmunes poliglandulares* también incluyen anemia perniciosa, vitiligo, alopecia, enfermedad no tropical y miastenia gravis.

La hipofunción suprarrenal no tratada con frecuencia causa infertilidad, pero con la terapia de reemplazo se restaura la ovulación. Si no se trata, los síntomas a menudo incluyen debilidad, fatiga, náuseas y vómitos, y pérdida de peso. Debido a que los niveles séricos de cortisol aumentan durante el embarazo, el hallazgo de un valor bajo debería inducir a una prueba de cosintropina para documentar la falta de respuesta a la infusión de corticotropina (Salvatori, 2005).

En un gran estudio de cohorte sueco, 1 188 mujeres con enfermedad de Addison se compararon con más de 11 000 controles pareados por edad que dieron a luz entre 1973 y 2006 (Björnsdóttir, 2010). Las mujeres diagnosticadas con insuficiencia suprarrenal en un lapso de 3 años luego del parto fueron significativamente más propensas a tener parto prematuro, a un recién nacido con bajo peso al nacer y a someterse a cesárea. Otros han informado resultados adversos similares (Quartermaine, 2017). La mayoría de las mujeres embarazadas con enfermedad de Addison ya están tomando medicamentos de reemplazo de glucocorticoides y mineralocorticoides. Estos deben continuarse y se debe observar a las mujeres en busca de evidencia de reemplazo de corticosteroides inadecuado o excesivo (Lebbe, 2013). Durante el trabajo de parto, el parto y el posparto, o después de un procedimiento quirúrgico, el reemplazo de corticosteroides debe aumentarse apreciablemente para aproximarse a la respuesta suprarrenal normal, la llamada *dosis de estrés*. La hidrocortisona, 100 mg, suele administrarse por vía intravenosa cada 8 horas durante 48 horas. Es importante que el choque se deba a causas distintas a la insuficiencia adrenocortical; por ejemplo, hemorragia o sepsis, debe ser reconocida y tratada de inmediato.

■ Aldosteronismo primario

El hiperaldosteronismo es causado por un adenoma suprarrenal —síndrome de Conn— en alrededor 75% de los casos. La hiperplasia suprarrenal bilateral idiopática constituye el resto, excepto en los raros casos de carcinoma suprarrenal (Abdelmannan, 2011; Eschler, 2015). Los hallazgos incluyen hipertensión, hipocaliemia y debilidad muscular. Los niveles elevados de aldosterona en suero u orina confirman el diagnóstico.

En el embarazo normal, como se explica en el capítulo 4 (p. 72), la progesterona bloquea la acción de la aldosterona, por lo cual hay niveles muy altos de aldosterona (Apéndice, p. 1258). En consecuencia, el diagnóstico de hiperaldosteronismo durante el embarazo puede ser difícil. Dado que los niveles de renina se suprimen en mujeres embarazadas con hiperaldosteronismo, una

proporción de actividad de aldosterona en plasma con respecto a la renina puede ser útil para el diagnóstico (Kamoun, 2014). La hipertensión empeora a medida que avanza el embarazo, y el manejo médico incluye suplementos de potasio y terapia antihipertensiva. En muchos casos, la hipertensión responde a la *espironolactona*, pero pueden preferirse los β -bloqueadores o los bloqueadores de los canales de calcio debido a los posibles efectos antiandrogénicos fetales de la espironolactona. Mascetti y colaboradores (2011) informaron el uso exitoso de *amilorida* en una mujer embarazada. También se ha informado el uso de *eplerenona*, un antagonista selectivo del receptor de aldosterona (Cabassi, 2012). La resección laparoscópica del tumor es curativa (Eschler, 2015; Miller, 2012).

TRASTORNOS HIPOFISARIOS

La hipófisis aumenta de manera impresionante durante el embarazo, con predominio a partir de hiperplasia celular lactotrófica inducida por la estimulación con estrógenos (capítulo 4, p. 68). Varios trastornos de la hipófisis también pueden complicar el embarazo.

■ Prolactinomas

Estos adenomas se encuentran a menudo en mujeres no embarazadas desde el advenimiento de los ensayos de prolactina en suero ampliamente disponibles. Los niveles séricos <25 pg/mL se consideran normales en mujeres no embarazadas (Motivala, 2011). Los síntomas y hallazgos del adenoma incluyen amenorrea, galactorrea e hiperprolactinemia. Los tumores se clasifican arbitrariamente por su tamaño medido por imágenes de CT o MRI. Un microadenoma es ≤ 10 mm y un macroadenoma es >10 mm. El tratamiento para los microadenomas suele ser con bromocriptina, agonista de la dopamina y potente inhibidor de la prolactina, que con frecuencia restaura la ovulación. Para los macroadenomas supraselares, se intenta la resección quirúrgica más recomendada antes del embarazo (Araujo, 2015).

En un análisis conjunto de más de 750 mujeres embarazadas con prolactinomas, sólo 2.4% de los *microadenomas* desarrollaron aumento sintomático durante el embarazo (Molitch, 2015). El agrandamiento sintomático de los *macroadenomas*, sin embargo, es más frecuente y se encontró en 21% de las 238 mujeres embarazadas. Schlechte (2007) también informó que entre 15 y 35% de los macroadenomas supraselares tienen agrandamiento del tumor que causa trastornos visuales, dolores de cabeza y diabetes insípida. Los adenomas no funcionales también pueden causar síntomas de expansión hipofisaria en el embarazo (Lambert, 2017).

Las mujeres embarazadas con microadenomas deben ser consultadas de manera regular por dolores de cabeza y síntomas visuales. Aquellas con macroadenomas son seguidas más de cerca y tienen pruebas de campo visual durante cada trimestre. La CT o la MRI se recomienda sólo si se desarrollan síntomas (figura 58-7). Los niveles séricos de prolactina en serie tienen poco uso debido a los aumentos normales durante el embarazo (Apéndice, p. 1259). El agrandamiento sintomático del tumor debe tratarse de inmediato con un antagonista de la dopamina. La seguridad de la bromocriptina en el embarazo está bien establecida. El perfil de seguridad es menos conocido para la cabergolina, que se usa cada vez más en mujeres no embarazadas porque es mejor tolerada y más efectiva. La cabergolina se considera por lo general segura para su uso durante el embarazo (Araujo, 2015; Auriemma, 2013). Lebbe y sus colegas (2010) describieron 100 embarazos expuestos a cabergolina y no encontraron efectos adversos. Se encontraron hallazgos similares en 85 mujeres embarazadas japonesas expuestas (Ono, 2010). Se recomienda la cirugía para mujeres sin respuesta.

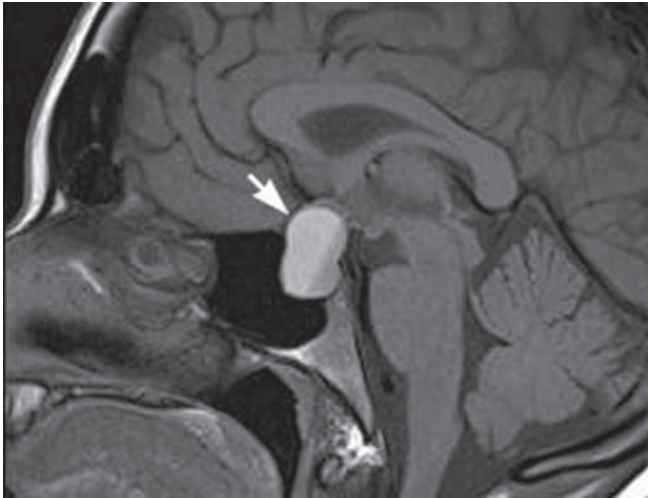


FIGURA 58-7 Imagen de resonancia magnética de un adenoma hipofisario: la imagen sagital ponderada en T1 muestra una masa supraselar y selar hiperintensa (flecha). Téngase en cuenta la estratificación de líquido complejo dentro de la masa, que se encontró durante la cirugía por ser hemorragia. (Usado con permiso del Dr. April Bailly.)

■ Acromegalia

Su causa es un exceso de hormona de crecimiento, por lo general de un adenoma hipofisario acidofílico o cromofóbico. En el embarazo normal, los niveles de la hormona del crecimiento hipofisario disminuyen a medida que se secretan los epítomos placentarios. El diagnóstico se confirma por los niveles séricos elevados de IGF-1 (Katznelson, 2014). Se han notificado menos de 100 casos de acromegalia durante el embarazo (Cheng, 2012; Dias, 2013; Motivala, 2011). El embarazo es probablemente raro en mujeres con acromegalia porque la mitad son hiperprolactinémicas y anovulatorias. Durante el embarazo, las mujeres afectadas tienen un mayor riesgo marginal de diabetes gestacional e hipertensión (Caron, 2010; Dias, 2013).

El manejo es similar al de los prolactinomas, con monitoreo cercano de los síntomas de agrandamiento del tumor. La terapia con agonistas de la dopamina es menos efectiva que para los prolactinomas. Y, resección transesfenoidal, por lo general considerada como tratamiento de primera línea fuera del embarazo, puede ser necesaria por el agrandamiento sintomático del tumor durante el embarazo (Motivala, 2011). Guven y colaboradores (2006) informaron un caso de apoplejía hipofisaria que requirió la resección del adenoma transesfenoidal emergente y el parto por cesárea a las 34 semanas. También se ha informado sobre el tratamiento exitoso de mujeres embarazadas con *octreotide*, ligando del receptor de la somatostatina y con *pegvisomant* análogo de la GH (Dias, 2013; Fleseriu, 2015).

■ Diabetes insípida

La deficiencia de vasopresina evidente en la diabetes insípida suele deberse a la agenesia o destrucción de la neurohipófisis (Robertson, 2015). La verdadera diabetes insípida es una complicación rara del embarazo.

El tratamiento de la diabetes insípida es la administración intranasal de un análogo sintético de la vasopresina, la *desmopresina*, que es 1-deamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP, 1-deamino-8-D-arginine vasopressin). Ray (1998) revisó 53 casos en los que se usó DDAVP durante el embarazo sin secuelas adversas. La mayoría de las mujeres requieren dosis superiores durante el embarazo

debido a una mayor tasa de depuración metabólica estimulada por la vasopresinasa placentaria (Lindheimer, 1994). Por este mismo mecanismo, la *diabetes insípida subclínica* puede volverse sintomática o se pueden encontrar casos de *diabetes insípida transitoria* durante el embarazo (Bellastella, 2012; Robertson, 2015). La prevalencia de diabetes insípida inducida por vasopresinasa se estima en 2 a 4 por 100 000 embarazos (Wallia, 2013).

En nuestras experiencias, como se describe en el capítulo 55 (p. 1062), la diabetes insípida secundaria transitoria se encuentra más probablemente en el *hígado graso agudo del embarazo* (Nelson, 2013). Esto probablemente se deba a la alteración del aclaramiento de vasopresinasa por disfunción hepática.

■ Síndrome de Sheehan

Sheehan (1937) informó que la isquemia hipofisaria y la necrosis asociada con la pérdida de sangre obstétrica podría provocar hipopituitarismo. Con los métodos modernos de tratamiento de choque hemorrágico, el síndrome de Sheehan ahora rara vez se encuentra (Feinberg, 2005; Pappachan, 2015; Robalo, 2012). Las mujeres afectadas pueden tener hipotensión persistente, taquicardia, hipoglucemia y fracaso de la lactancia. Debido a que pueden desarrollarse deficiencias de algunas o todas las hormonas hipofisarias después del ataque inicial, el síndrome de Sheehan puede ser heterogéneo y no identificarse durante años (Tessnow, 2010). En un estudio de cohorte de 60 mujeres de Costa Rica con síndrome de Sheehan, el tiempo promedio de diagnóstico fue de 13 años (Gei-Guardia, 2011). Debido a que la insuficiencia suprarrenal es la complicación más mortal, debe evaluarse de inmediato la función suprarrenal en cualquier mujer sospechosa de tener el síndrome de Sheehan. Después del reemplazo de glucocorticoides, se consideran los análisis posteriores y el reemplazo de hormonas tiroideas, gonadales y del crecimiento.

■ Hipofisitis linfocítica

Este raro trastorno hipofisario autoinmune se caracteriza por infiltración masiva de linfocitos y células plasmáticas con destrucción parenquimatosa de la glándula. Muchos casos están vinculados temporalmente con el embarazo (Foyouzi, 2011; Honegger, 2015; Melmed, 2015). Existen diversos grados de hipopituitarismo o síntomas de efecto de masa, incluidos dolores de cabeza y defectos del campo visual. Se observa una masa selar con imágenes de CT o MRI. Una masa acompañada de un nivel de prolactina en suero moderadamente elevado —por lo general <100 pg/mL— sugiere hipofisitis linfocítica. En contraste, se encuentran niveles >200 pg/mL con un prolactinoma. Se desconoce la etiología, pero casi 30% tiene antecedentes de enfermedades autoinmunes coexistentes que incluyen tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, diabetes tipo 1 o anemia perniciososa. El tratamiento es con glucocorticoides y reemplazo de hormonas hipofisarias. La enfermedad puede ser autolimitada y se intenta una retirada cuidadosa del reemplazo hormonal después de que cede la inflamación (Foyouzi, 2011; Melmed, 2015).

REFERENCIAS

- Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinshtein J, *et al.* The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Thyroid* 2010;20(10):1175.
- Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, *et al.* Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12(1):63.
- Abbassi-Ghanavati M, Casey B, Spong C, *et al.* Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. *Obstet Gynecol* 2010;116(2, Pt 1):381.

- Abdelmannan D, Aron D: Adrenal disorders in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:779.
- Ahlatwaj SK, Jain S, Kumari S, *et al.* Pheochromocytoma associated with pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:728.
- Alexander EK, Marquess E, Lawrence J, *et al.* Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241.
- Alikasifoglu A, Gonc EN, Yalcin E, *et al.* Neonatal hyperparathyroidism due to maternal hypoparathyroidism and vitamin D deficiency: a cause of multiple bone fractures. *Clin Pediatr* 2005;44:267.
- Alipui N. Sustained elimination of iodine deficiency. [Internet]. World Health Organization; 2008 [Citado 7 ene 2017]. Disponible en: https://www.unicef.org/publications/files/Sustainable_Elimination_of_Iodine_Deficiency.pdf.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Thyroid disease in pregnancy. *Practice Bulletin* Nro. 148, April 2015, Reaffirmed 2017.
- American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists: Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011;17(3):456.
- Amino N, Izumi Y, Hidaka Y, *et al.* No increase of blocking type anti-thyrotropin receptor antibodies during pregnancy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5871.
- Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Maternal thyroid disease in the Danish National Birth Cohort: prevalence and risk factors. *Eur J Endocrinol* 2016;174(2):203.
- Andersen SL, Olsen J, Wu CS, *et al.* Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. *Thyroid* 2014;24(10):1533.
- Arafah BM: Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1743.
- Araujo PB, Vieira Neto L, Gadelha MR. Pituitary tumor management in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44(1):181.
- Arit W. Disorders of the adrenal cortex. En: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A, *et al.* Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(1):372.
- Ayala C, Navarro E, Rodríguez JR, *et al.* Conception after iodine-131 therapy for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1998;8:1009.
- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, *et al.* Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011;17(3):456.
- Barbesino G, Tomer Y. Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(6):2247.
- Beattie GC, Ravi NR, Lewis M, *et al.* Rare presentation of maternal primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2000;321:223.
- Becker DV, Braverman LE, Delange F, *et al.* Iodine supplementation for pregnancy and lactation—United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2006;16:949.
- Bellastella A, Bizzarro A, Colella C, *et al.* Subclinical diabetes insipidus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(4):471.
- Berbel P, Mestre JL, Santamaria A, *et al.* Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009;19:511.
- Berlin L. Malpractice issues in radiology: iodine-131 and the pregnant patient. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:869.
- Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(3):249.
- Bianchi DW, Romero R. Biological implications of bi-directional fetomaternal cell trafficking summary of a National Institute of Child Health and Human Development-sponsored conference. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14:123.
- Biggar MA, Lennard TW. Systematic review of pheochromocytoma in pregnancy. *Br J Surg* 2013;100(2):182.
- Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):335.
- Bilezikian JP, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2004;350:1746.
- Björnsdóttir S, Cnattingius S, Brandt L, *et al.* Addison's disease in women is a risk factor for an adverse pregnancy outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(12):5249.
- Boddy AM, Fortunato A, Wilson Sayres M, *et al.* Fetal microchimerism and maternal health: a review and evolutionary analysis of cooperation and conflict beyond the womb. *Bioessays* 2015;37(10):1106.
- Boscaro M, Barzon L, Fallo F, *et al.* Cushing's syndrome. *Lancet* 2001;357:783.
- Brand F, Liegeois P, Langer B. One case of fetal and neonatal variable thyroid dysfunction in the context of Graves' disease. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:12.
- Brent GA. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008;358:2594.
- Brown RS, Bellisario RL, Botero D, *et al.* Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1147.
- Bryant SN, Nelson DB, McIntire DD, *et al.* An analysis of population based prenatal screening for overt hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4):565.e1.
- Buescher MA, McClamrock HD, Adashi EY. Cushing syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;79:130.
- Burch HB, Burman KD, Cooper DS, *et al.* A 2015 survey of clinical practice patterns in the management of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7):2853.
- Cabassi A, Rocco R, Berretta R, *et al.* Eplerenone use in primary aldosteronism during pregnancy. *Hypertension* 2012;59(2):e18.
- Caldwell KL, Jones R, Hollowell JG. Urinary iodine concentration: United States National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2002. *Thyroid* 2005;15(7):692.
- Caldwell KL, Makhmudov A, Ely E, *et al.* Iodine status of the U.S. population, National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2006 and 2007–2008. *Thyroid* 2011;21(4):419.
- Carbone LD, Palmieri GMA, Graves SC, *et al.* Osteoporosis of pregnancy: long-term follow-up of patients and their offspring. *Obstet Gynecol* 1995;86:664.
- Caron P, Broussaud S, Bertherat J, *et al.* Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(10):4680.
- Casey BM, Dashe JS, Spong CY, *et al.* Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109:1129.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, *et al.* Subclinical hypothyroidism pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:38.
- Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:1283.
- Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, *et al.* Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia during pregnancy. *N Engl J Med* 2017;376:815.
- Chamathi B, Greene M, Dluhy R. A problem in gestation. *N Engl J Med* 2011;365(9):843.
- Chen S, Zhou X, Zhu H, *et al.* Preconception TSH levels and pregnancy outcomes: a population-based cohort study in 184,611 women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86(6):816.
- Cheng S, Grasso L, Martinez-Orozco JA, *et al.* Pregnancy in acromegaly: experience from two referral centers and systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(2):264.
- Cirello V, Rizzo R, Crippa M, *et al.* Fetal cell microchimerism: a protective role in autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2015;173(1):111.
- Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, *et al.* Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008;112(1):85.
- Cohen O, Pinhas-Hamiel O, Sivian E, *et al.* Serial in utero ultrasonographic measurements of the fetal thyroid: a new complementary tool in the management of maternal hyperthyroidism in pregnancy. *Prenat Diagn* 2003;23:740.
- Cooper C, Harvey NC, Bishop NJ, *et al.* Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:393.
- Cooper MS. Disorders of calcium metabolism and parathyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:975.
- Cunningham FG. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:1975.
- Dashe JS, Casey BM, Wells CE, *et al.* Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005;107(1):205.
- Davis LE, Leveno KL, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;72:108.
- Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, *et al.* Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:63.
- De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, *et al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2543.

- Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J* 2001;77:217.
- De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet* 2016;388(10047):906.
- Dias M, Boquszewski C, Gadelha M, *et al.* Acromegaly and pregnancy: a prospective study. *Eur J Endocrinol* 2013;170(2):301.
- Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4890.
- Dong D, Li H. Diagnosis and treatment of pheochromocytoma during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(18):1930.
- Eschler DC, Kogekar N, Pessah-Pollack R. Management of adrenal tumors in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44(2):381.
- Fadel BM, Ellahham S, Ringel MD, *et al.* Hyperthyroid heart disease. *Clin Cardiol* 2000;23:402.
- Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med* 2016;375(11):1054.
- Feigenberg T, Ben-Shushan A, Daka K, *et al.* Ultrasound-diagnosed puerperal osteopenia in young primiparas. *J Reprod Med* 2008;53(4):287.
- Feinberg EC, Molitch ME, Endres LK, *et al.* The incidence of Sheehan's syndrome after obstetric hemorrhage. *Fertil Steril* 2005;84:975.
- Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:16.
- Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37(2):173.
- Fleseriu M. Medical treatment of acromegaly in pregnancy, highlights on new reports. *Endocrine* 2015;49(3):577.
- Foyouzi N. Lymphocytic adenohypophysitis. *Obstet Gynecol Surv* 2011;66(2):109.
- Galambosi P, Hilsemaa V, Ulander VM, *et al.* Prolonged low-molecular weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density. *Thromb Res* 2016;143:122.
- Gallagher MP, Schachner HC, Levine LS, *et al.* Neonatal thyroid enlargement associated with propylthiouracil therapy of Graves' diseases during pregnancy: a problem revisited. *J Pediatr* 2001;139:896.
- Gallas PRJ, Stolk RP, Bakker K, *et al.* Thyroid function during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1. *Eur J Endocrinol* 2002;147(4):443.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, *et al.* Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012;22(12):1200.
- Geelhoed GW. Surgery of the endocrine glands in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1983;26:865.
- Gei-Guardia O, Soto-Herrera E, Gei-Brealey A, *et al.* Sheehan syndrome in Costa Rica: clinical experience with 60 cases. *Endocr Pract* 2011;17(3):337.
- Gharib H, Papini E, Paschke R, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest* 2010;33(5):287.
- Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, *et al.* Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:581.
- Gietka-Czernel M, Debska M, Kretowicz P, *et al.* Fetal thyroid in two-dimensional ultrasonography: nomograms according to gestational age and biparietal diameter. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;162(2):131.
- Greer LG, Casey BM, Halvorson LM, *et al.* Antithyroid antibodies and parity: further evidence for microchimerism in autoimmune thyroid disease. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(5):471.
- Grimbert P, Chauveau D, Richard S, *et al.* Pregnancy in von Hippel-Lindau disease. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:110.
- Güven S, Durukan T, Berker M, *et al.* A case of acromegaly in pregnancy: concomitant transsphenoidal adenomectomy and cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:69.
- Gyamfi C, Wapner RJ, D'Alton ME. Thyroid dysfunction in pregnancy. The basic science and clinical evidence surrounding the controversy in management. *Obstet Gynecol* 2009;113:702.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, *et al.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549.
- Harper MA, Murnaghan GA, Kennedy L, *et al.* Pheochromocytoma in pregnancy. Five cases and a review of the literature. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:594.
- Harris B, Oretti R, Lazarus J, *et al.* Randomized trial of thyroxine to prevent postnatal depression in thyroid-antibody-positive women. *Br J Psychiatry* 2002;180:327.
- Hatipoglu B. Cushing's syndrome. *J Surg Oncol* 2012;106(5):565.
- Hegedüs L. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764.
- Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunctions in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140:128.
- Hellmeyer L, Kühnert M, Ziller V, *et al.* The use of I.V. bisphosphonate in pregnancy-associated osteoporosis—case study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:139.
- Hershman J. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18(2):249.
- Hirsch D, Kopel V, Nadler V, *et al.* Pregnancy outcomes in women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2115.
- Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, *et al.* Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3401.
- Honegger J, Schlaffer S, Menzel C. Diagnosis of primary hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(10):3841.
- Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington: National Academies Press; 2001.
- Ip P. Neonatal convulsion revealing maternal hyperparathyroidism: an unusual case of late neonatal hypoparathyroidism. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:227.
- Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. En: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Kamoun M, Mnif M, Charfi N, *et al.* Adrenal diseases during pregnancy: pathophysiology, diagnosis and management strategies. *Am J Med Sci* 2014;347(1):64.
- Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2008;18(3):303.
- Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, *et al.* Acromegaly: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(11):3933.
- Kaur M, Pearson D, Godber I, *et al.* Longitudinal changes in bone mineral density during normal pregnancy. *Bone* 2003;32:449.
- Khosrotehrani K, Johnson KL, Cha DH, *et al.* Transfer of fetal cells with multilineage potential to maternal tissue. *JAMA* 2004;292:75.
- Kilpatrick S. Umbilical blood sampling in women with thyroid disease in pregnancy: is it necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1.
- Kimura M, Seki T, Ozawa H, *et al.* The onset of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis immediately after methimazole was switched to propylthiouracil in a woman with Graves' disease who wished to become pregnant. *Endocr J* 2013;60(3):383.
- Klein I, Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:51.
- Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, *et al.* Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006;117:161.
- Korevaar TI, Muetzel R, Chaker L, *et al.* Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(1):35.
- Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, *et al.* Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4382-90.
- Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:795.
- Kraemer B, Schneider S, Rothmund R, *et al.* Influence of pregnancy on bone density: a risk factor for osteoporosis? Measurements of the calcaneus by ultrasonometry. *Arch Gynecol Obstet* 2011;285:907.
- Kriplani A, Buckshee K, Bhargava VL, *et al.* Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;54:159.
- Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA, *et al.* Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *Eur J Endocrinol* 2001;145:579.
- Kung AWC, Chau MT, Lao TT, *et al.* The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1010.

- Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, *et al.* Cushing's syndrome. *Lancet* 2015;386(9996):913.
- LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10):2959.
- Lambert K, Rees K, Seed PT, *et al.* Macroprolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2017;129:185.
- Lazarus J, Kaklamanou K. Significance of low thyroid-stimulating hormone in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:389.
- Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, *et al.* Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012;366(6):493.
- Lebbe M, Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78(4):497.
- Lebbe M, Hubinot C, Bernard P, *et al.* Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol* 2010;73:236.
- Lekarev O, New MI. Adrenal disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(6):959.
- Lepez T, Vandewoestyne M, Hussain S, *et al.* Fetal microchimeric cells in blood of women with an autoimmune thyroid disease. *PLoS One* 2011;6(12):1.
- Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Iodine nutrition in pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:765.
- Leung AS, Millar LE, Koonings PP, *et al.* Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:349.
- Levy-Shraga Y, Tamir-Hostovsky L, Boyko V, *et al.* Follow-up of newborns of mothers with Graves' disease. *Thyroid* 2014;24(6):1032.
- Lindheimer MD, Barron WM. Water metabolism and vasopressin secretion during pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994;8:311.
- Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, *et al.* Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3077.
- Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, *et al.* The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid* 2009;19(3):269.
- Loriaux DL. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:1421.
- Lucas A, Pizarro E, Granada ML, *et al.* Postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression: are they two linked disorders? *Clin Endocrinol* 2001;55:809.
- Luewan S, Chakkabut P, Tongsong T. Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:243.
- Luton D, Le Gac I, Vuillard E, *et al.* Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6093.
- Malekar-Raikar S, Sinnott B. Primary hyperparathyroidism in pregnancy—a rare case of life-threatening hypercalcemia: case report and literature review. *Case Rep Endocrinol* 2011;520516, 2011.
- Maliha G, Morgan J, Varhas M. Transient osteoporosis of pregnancy. *Int J Care Injured* 2012;43:1237.
- Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, *et al.* Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:772.
- Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, *et al.* Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1084.
- Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, *et al.* Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2016;26(4):580.
- Mascetti L, Bettinelli A, Simonetti GD, *et al.* Pregnancy in inherited hypokalemic salt-losing renal tubular disorder. *Obstet Gynecol* 2011;117(2 Pt 2):512.
- Matalon S, Sheiner E, Levy A, *et al.* Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome. *J Reprod Med* 2006;51:59.
- Medici M, Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, *et al.* Maternal early-pregnancy thyroid function is associated with subsequent hypertensive disorders of pregnancy: the Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(12):E2591.
- Melmed S, Jameson JL. Hypopituitarism. En: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Messuti I, Corvisieri S, Bardesono F, *et al.* Impact of pregnancy on prognosis of differentiated thyroid cancer: clinical and molecular features. *Eur J Endocrinol* 2014;170(5):659.
- Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:394.
- Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:127.
- Millar LK, Wing DA, Leung AS, *et al.* Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994;84:946.
- Miller MA, Mazzaglia PJ, Larson L, *et al.* Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma in a twin gestation. *J Obstet Gynecol* 2012;32(2):186.
- Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol* 2015;172(5):R205.
- Molitch ME. Pituitary, thyroid, adrenal, and parathyroid disorders. En: Barron WM, Lindheimer MD, (eds.). *Medical Disorders During Pregnancy*. 3ra ed. St. Louis: Mosby; 2000.
- Momotani N, Noh JH, Ishikawa N, *et al.* Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3633.
- Montoro MN, Paler RJ, Goodwin TM, *et al.* Parathyroid carcinoma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;96:841.
- Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, *et al.* Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. *N Engl J Med* 2008;358(17):1811.
- Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar Del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004;151:U25.
- Motivala S, Gologorsky Y, Kostandinov J, *et al.* Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:827.
- Murcia M, Rebagliato M, Iniguez C, *et al.* Effect of iodine supplementation during pregnancy on infant neurodevelopment at 1 year of age. *Am J Epidemiol* 2011;173:804.
- Nachum Z, Rakover Y, Weiner E, *et al.* Graves' disease in pregnancy: prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:159.
- Nathan N, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43(2):573.
- Negro T, Formoso G, Mangieri T, *et al.* Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2587.
- Nelson DB, Casey BM, McIntire DD, *et al.* Subsequent pregnancy outcomes in women previously diagnosed with subclinical hypothyroidism. *Am J Perinatol* 2014;31(1):77.
- Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected durations of recovery. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(5):456.e1.
- Neumann HP. Pheochromocytoma. En: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- O'Doherty MJ, McElhatton PR, Thomas SH. Treating thyrotoxicosis in pregnant or potentially pregnant women. *BMJ* 1999;318:5.
- Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, *et al.* A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital hypothyroidism (1991–1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:557.
- Ono M, Miki N, Amano K, *et al.* Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2672.
- Pallan S, Rahman M, Khan A. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2012;344:e1013.
- Pappachan JM, Raskauskiene D, Kutty VR, *et al.* Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1405.
- Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R, *et al.* Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. *Am J Clin Nutr* 2016;104(Suppl 3):918S.
- Pederson CA, Johnson JL, Silva S, *et al.* Antenatal thyroid correlates of postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:235.
- Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, *et al.* Thyroid-stimulating hormone, anti-thyroid antibodies, and pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2017 September 14; [Epub ahead of print].
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, *et al.* Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol* 2003;59:282.
- Pop VJ, Kujipens JL, van Baar AL, *et al.* Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999;50:149.
- Potts JT, Jüppner H. Disorders of the parathyroid gland and calcium homeostasis. En: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015.

- Power ML, Heaney RP, Kalkwarf HJ, *et al.* The role of calcium in health and disease. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1560.
- Quartermaine G, Lambert K, Rees K, *et al.* Hormone-secreting adrenal tumours cause severe hypertension and high rates of poor pregnancy outcome; a UK Obstetric Surveillance System study with case control comparisons. *BJOG* 2017 September 5; [Epub ahead of print].
- Ray JG. DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53:450.
- Renné C, Lopez ER, Steimle-Grauer SA, *et al.* Thyroid fetal male microchimerisms in mothers with thyroid disorders: presence of Y-chromosomal immunofluorescence in thyroid-infiltrating lymphocytes is more prevalent in Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease than in follicular adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5810.
- Robalo R, Pedroso C, Agapito A, *et al.* Acute Sheehan's syndrome presenting as central diabetes insipidus. *BMJ Case Rep* 2012 Nov 6.
- Robertson GL. Disorders of the neurohypophysis. En: Kasper KL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Rooney DP, Traub AI, Russell CFJ, *et al.* Cure of hyperparathyroidism in pregnancy by sternotomy and removal of a mediastinal parathyroid adenoma. *Postgrad Med J* 1998;74:233.
- Rovelli R, Vigone M, Giovanetti C, *et al.* Newborns of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life. *Ital J Pediatr* 2010;36:24.
- Saad AF, Pacheco LD, Costantine MM. Management of ectopic parathyroid adenoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;124:478.
- Salazar-Vega JL, Levin G, Sansó G. Pheochromocytoma associated with pregnancy: unexpected favourable outcome in patients diagnosed after delivery. *J Hypertens* 2014;32(7):1458.
- Salvatori R. Adrenal insufficiency. *JAMA* 2005;294:2481.
- Sarathi V, Lila A, Bandgar T, *et al.* Pheochromocytoma and pregnancy: a rare but dangerous combination. *Endocr Pract* 2010;16(2):300.
- Sarkhail P, Mehran L, Askari S, *et al.* Maternal thyroid function and autoimmunity in 3 trimesters of pregnancy and their offspring's thyroid function. *Horm Metab Res* 2016;48:20.
- Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2861.
- Schnatz PF, Thaxton S. Parathyroidectomy in the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60:672.
- Schneiderman M, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, *et al.* Maternal and neonatal outcomes of pregnancies in women with Addison's disease: a population-based cohort study on 7.7 millions births. *BJOG* 2017;124:1772.
- Scoccia B, Demir H, Kang Y, *et al.* In vitro fertilization pregnancy rates in levothyroxine-treated women with hypothyroidism compared to women without thyroid dysfunction disorders. *Thyroid* 2012;22(6):631.
- Sheehan HL. Post-partum necrosis of the anterior pituitary. *J Pathol Bacteriol* 1937;45:189.
- Sheehan PM, Nankervis A, Araujo Júnior E, *et al.* Maternal thyroid disease and preterm birth: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(11):4325.
- Sheffield JS, Cunningham FG. Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:211.
- Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008;359:391.
- Siu CW, Zhang XH, Yung C, *et al.* Hemodynamic changes in hyperthyroidism related pulmonary hypertension: a prospective echocardiographic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1736.
- Song SI, Daneman D, Rovet J. The influence of etiology and treatment factors on intellectual outcome in congenital hypothyroidism. *J Dev Behav Pediatr* 2001;22:376.
- Stagnaro-Green A. Maternal thyroid disease and preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:21.
- Stagnaro-Green A. Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2011a;54(3):478.
- Stagnaro-Green A, Glinioer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:167.
- Stagnaro-Green A, Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* 2012a;8:650.
- Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, *et al.* High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011b;96(3):652.
- Stagnaro-Green A, Sullivan S, Pearce EN. Iodine supplementation during pregnancy and lactation. *JAMA* 2012b;308(23):2463.
- Stringer KM, Gough J, Gough IR. Primary hyperparathyroidism during pregnancy: management by minimally invasive surgery based on ultrasound localization. *ANZ J Surg* 2017;87(10):E134.
- Stulberg RA, Davies GAL. Maternal thyrotoxicosis and fetal nonimmune hydrops. *Obstet Gynecol* 2000;95:1036.
- Su PY, Huang K, Hao JH, *et al.* Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10):3234.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, *et al.* Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291(2):228.
- Swanson CA, Zimmerman MB, Skeaff S, *et al.* Summary of an NIH workshop to identify research needs to improve the monitoring of iodine status in the United States and to inform the DRI1-3. *J Nutr* 2012;142:1175S.
- Tan TO, Cheng YW, Caughey AB. Are women who are treated for hypothyroidism at risk for pregnancy complications? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:e1.
- Teng W, Shan Z, Teng X, *et al.* Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med* 2006;354:2783.
- Tessnow A, Wilson J. The changing face of Sheehan's syndrome. *Am J Med Sci* 2010;340(5):402.
- Thangaratnam S, Tan A, Knox E, *et al.* Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011;342:d2616.
- Thomas M, Weisman SM. Calcium supplementation during pregnancy and lactation: effects on the mother and the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:937.
- Thomas SK, Sheffield JS, Roberts SW. Thionamide-induced neutropenia and ecchyma in a pregnant patient with hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 2013;122:940.
- Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Snijders RJ, *et al.* Thyroid function in small for gestational age fetuses. *Obstet Gynecol* 1991;77:701.
- To WW, Wong MW, Leung TW. Relationship between bone mineral density changes in pregnancy and maternal and pregnancy characteristics: a longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:820.
- Tran P, DeSimone S, Barrett M, *et al.* I-131 treatment of Graves' disease in an unsuspected first trimester pregnancy; the potential for adverse effects on the fetus and a review of the current guidelines for pregnancy screening. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010;2010:858359.
- Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, *et al.* Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2012;119(5):983.
- Vaidya B, Anthony S, Bilous M, *et al.* Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):203.
- Vargas Zapata CL, Donangelo CM, Woodhouse LR, *et al.* Calcium homeostasis during pregnancy and lactation in Brazilian women with low calcium intakes: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 2004;80:417.
- Velasco I, Carreira M, Santiago P, *et al.* Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3234.
- Vydt T, Verhelst J, De Keulenaer G. Cardiomyopathy and thyrotoxicosis: tachycardiomyopathy or thyrotoxic cardiomyopathy? *Acta Cardiol* 2006;61:115.
- Wallia A, Bizhanova A, Huang W, *et al.* Acute diabetes insipidus mediated by vasopressinase after placental abruption. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:881.
- Wang W, Teng W, Shan Z, *et al.* The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2011;164(2):263.
- Wikner BN, Sparre LS, Stiller CO, *et al.* Maternal use of thyroid hormones in pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(6):617.
- Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, *et al.* Diagnosis of subclinical hypothyroidism early in pregnancy is a risk factor for the development of severe preeclampsia. *Clin Thyroidol* 2012;24(5):15.
- Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, *et al.* Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3234.
- Yoshihara A, Noh JY, Mukasa K, *et al.* Serum human chorionic gonadotropin levels and thyroid hormone levels in gestational transient thyrotoxicosis: is the serum hCG level useful for differentiating between active Graves' disease and GTT? *Endocr J* 2015;62(6):557.
- Yoshihara A, Noh JY, Yamaguchi T, *et al.* Treatment of Graves disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2396.
- Zuluaga-Gómez A, Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, *et al.* Management of pheochromocytoma during pregnancy: laparoscopic adrenalectomy. *Am Surg* 2012;78(3):E156.

CAPÍTULO 59

Trastornos del tejido conjuntivo

ENFERMEDADES INMUNOLÓGICAS DEL TEJIDO CONJUNTIVO	1138
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	1139
SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO	1143
ARTRITIS REUMATOIDE	1146
ESCLEROSIS SISTÉMICA: ESCLERODERMIA	1148
SÍNDROMES DE VASCULITIS	1149
MIOPATÍAS INFLAMATORIAS	1150
TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL TEJIDO CONJUNTIVO	1151

Debido a la gran vascularidad presente en el embarazo, las numerosas articulaciones pélvicas siempre muestran una motilidad un tanto incrementada. En casos raros, particularmente cuando la pelvis se contrae en la parte inferior, se ha observado ruptura espontánea de la sínfisis púbica o de una o ambas articulaciones sacroilíacas.

—J. Whitridge Williams (1903)

En la primera edición de *Obstetricia*, de Williams, la principal preocupación en relación con los trastornos de las articulaciones era la obstrucción de la pelvis causada por el raquitismo. No se mencionan las artritis que complican el embarazo. Y, por supuesto, todavía no se han aclarado las enfermedades mediadas por el sistema inmune.

Los trastornos del tejido conjuntivo, también llamados trastornos vasculares y del colágeno, tienen dos causas subyacentes principales. Primero, las *enfermedades por inmunocomplejos* en las cuales el daño tisular es causado por la deposición de los inmunocomplejos. Como estos se manifiestan por inflamación estéril, fundamentalmente de piel, articulaciones, vasos capilares y riñones, se deno-

minan enfermedades reumáticas. Muchas de estas enfermedades por inmunocomplejos tienen mayor prevalencia en las mujeres, por ejemplo, el lupus sistémico eritematoso (SLE, *systemic lupus erythematosus*) y la artritis reumatoide. En segundo lugar, están los *trastornos hereditarios* de los huesos, la piel, los cartílagos, los vasos capilares y las membranas basales. Algunos ejemplos incluyen el síndrome de Marfan, la osteogénesis imperfecta y el síndrome de Ehlers-Danlos.

ENFERMEDADES INMUNOLÓGICAS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Estos trastornos pueden separarse en dos grupos: los que están asociados con la formación de autoanticuerpos y los que no la tienen. El *factor reumatoide* (RF, *rheumatoid factor*) es un autoanticuerpo que se encuentra en muchas enfermedades inflamatorias autoinmunes tales como SLE, artritis reumatoide, esclerosis sistémica (esclerodermia), enfermedad mixta del tejido conjuntivo, dermatomiositis, polimiositis y varios síndromes de vasculitis. Las *espondiloartropatías seronegativas* están fuertemente asociadas con la expresión del antígeno leucocitario humano B27 (HLAB27, *human leukocyte antigen B27*) e incluyen espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, enfermedad de Reiter y otros síndromes de artritis.

El embarazo puede mitigar la actividad en algunos de estos síndromes como resultado de la inmunosupresión que también permite el injerto exitoso de tejidos fetales y placentarios. Estos cambios son analizados en detalle en los capítulos 4 y 5 (págs. 58 y 95, respectivamente). Un ejemplo es el predominio inducido por el embarazo de las células T2 cooperadoras en comparación con las células cooperadoras T1 productoras de citoquinas (Keeling, 2009). Las hormonas del embarazo también alteran las células inmunes. A saber, la respuesta de las células T es regulada negativamente por los estrógenos y positivamente por los andrógenos, y la progesterona es inmunosupresora (Cutolo, 2006; Häupl, 2008a; Robinson, 2012).

En cambio, la enfermedad mediada por el sistema inmune puede contribuir a complicaciones obstétricas. En un estudio de cohorte longitudinal se observó que los trastornos reumáticos sistémicos autoinmunes no reconocidos se asocian con un riesgo significativo de preeclampsia y restricción del crecimiento fetal.

(Spinillo, 2016). En este estudio, la prevalencia de artritis reumatoide no reconocida fue de 0.4% y de 0.3% para SLE, el síndrome de Sjögren y el síndrome antifosfolípido.

Por último, algunas enfermedades inmunomediadas pueden ser causadas o activadas como resultado de embarazos anteriores. A modo de explicación, las células fetales y el DNA fetal libre son detectables en la sangre materna a inicios del embarazo (Simpson, 2013; Sitar, 2005; Waldorf, 2008). El *microquimerismo de células fetales* es la persistencia de las células fetales en la circulación materna y en los órganos después del embarazo. Estas células fetales pueden ser injertadas en tejido materno y estimulan los autoanticuerpos. Esto plantea la posibilidad de que el microquimerismo de células fetales provoque la predilección por trastornos autoinmunes en mujeres (Adams, 2004). La evidencia de esto incluye células madre fetales injertadas en tejidos en mujeres con tiroiditis autoinmune y esclerosis sistémica (Jiménez, 2005; Srivatsa, 2001). Tal microquimerismo también se ha descrito en mujeres con SLE y en aquellas que presentan alelos reumatoides HLA asociados a la artritis (da Silva, 2016; Lee, 2010; Rak, 2009a). Por el contrario, las células maternas injertadas pueden provocar condiciones autoinmunes en la descendencia de una mujer (Ye, 2012; Stevens, 2016).

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus es una enfermedad autoinmune heterogénea que tiene una patogenia compleja que produce interacciones entre los genes de la susceptibilidad y los factores ambientales (Hahn, 2015). Las anomalías del sistema inmune incluyen linfocitos B hiperactivos que son responsables de la producción de autoanticuerpos. Estas anomalías producen daño tisular y celular cuando los autoanticuerpos o complejos inmunes se dirigen a uno o más componentes nucleares celulares (Tsokos, 2011). Además, se produce deterioro de la inmunosupresión, incluyendo la función reguladora de las células T (Tower, 2013). Algunos de los autoanticuerpos producidos en las pacientes con SLE se muestran en el [cuadro 59-1](#).

Casi 90% de los casos de SLE se presenta en mujeres, y su prevalencia en las personas en edad fértil se aproxima a 1 de cada 500 (Lockshin, 2000). En consecuencia, la enfermedad se presenta con relativa frecuencia durante el embarazo. La tasa de supervivencia en un lapso de 10 años es 70 a 90% (Tsokos, 2011). Las

infecciones, brotes de lupus, insuficiencia de órganos finales, hipertensión, ictus y las enfermedades cardiovasculares son las responsables de la mayoría de las muertes.

Las influencias genéticas están implicadas por una mayor concordancia con los gemelos monocigóticos en comparación con los dicigóticos: 25 contra 2%, respectivamente. Por otra parte, la frecuencia en las pacientes con un miembro de la familia afectado es del 10%. El riesgo relativo de la enfermedad aumenta si existe herencia del “gen de autoinmunidad” en el cromosoma 16 que predispone a SLE, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y psoriasis. Genes de susceptibilidad tales como *HLA-A1*, *-B8*, *-DR3*, *-DRB1* y *-TET3* explican sólo una parte de la heredabilidad genética (Tsokos, 2011; Yang, 2013). Y lo que es muy interesante, incluso la exposición materna a genes fetales eleva la susceptibilidad al desarrollo de SLE. En un estudio de casos y controles se observó que el genotipo HLA-DRB1 de un niño aumenta el riesgo de SLE en la madre (Cruz, 2016). Además, se ha notificado lupus eritematoso neonatal en un bebé concebido a través de un donante de ovocitos a una madre con enfermedad autoinmune con anticuerpos anti-Ro y anti-La circulantes (Chiou, 2016).

■ Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El lupus es notoriamente variable en su presentación, curso y evolución ([cuadro 59-2](#)). Los hallazgos pueden limitarse inicialmente a un sistema de órganos, y otros se involucran más tarde; o la enfermedad puede ser primero multisistémica. Los hallazgos comunes son malestar, fiebre, artritis, erupción cutánea, pleuropericarditis, fotosensibilidad, anemia y disfunción cognitiva. Al menos la mitad de las pacientes presentan afectación renal. El SLE también se asocia con disminuciones en la atención, memoria y razonamiento (Hahn, 2015; Kozora, 2008).

La identificación de anticuerpos antinucleares (ANA) es la mejor prueba de detección; sin embargo, un resultado positivo no es específico para SLE. Por ejemplo, los títulos bajos se encuentran en individuos normales, otras enfermedades autoinmunes, infecciones virales agudas y procesos inflamatorios crónicos. Varios medicamentos también pueden causar una reacción positiva. Los anticuerpos contra el DNA de doble cadena (dsDNA) y los antígenos de Smith (Sm) son relativamente específicos para el SLE, mientras que otros anticuerpos no lo son (véase el [cuadro 59-1](#)). A

CUADRO 59-1 Algunos autoanticuerpos producidos en las pacientes con lupus eritematoso sistémico (SLE)		
Anticuerpo	Prevalencia (%)	Asociaciones clínicas
Antinucleares (ANA)	84-98	Mejor prueba de detección, anticuerpos múltiples; una segunda prueba negativa hace que el SLE sea improbable
Anti-dsDNA	62-70	Concentraciones altas específicas de SLE; puede correlacionarse con la actividad de la enfermedad, nefritis y vasculitis
Anti-Sm (Smith)	25-38	Específico para SLE
Anti-RNP	33-40	No es específico para SLE, concentraciones altas asociadas con síndromes reumáticos
Anti-Ro (SS-A)	30-49	No específico de SLE; asociado al síndrome de sicca, predispone al lupus cutáneo, lupus neonatal con bloqueo cardíaco, riesgo reducido de nefritis
Anti-La (SS-B)	10-35	Asociado con anti-Ro
Antihistona	70	Común en el lupus inducido por fármacos
Antifosfolípidos	21-50	Anticoagulantes de lupus y anticuerpos anticardiolipina asociados con trombosis, pérdida fetal, trombocitopenia, cardiopatía valvular; prueba de falsos positivos para la sífilis
Antieritrocitos	60	Prueba directa de Coombs, puede desarrollar hemólisis
Antiplaquetario	30	Trombocitopenia en 15%; prueba clínica deficiente

dsDNA (double-stranded DNA): ADN de doble cadena; RNP (ribonucleoprotein): ribonucleoproteína.
Datos de Arbuckle, 2003; Hahn, 2015.

CUADRO 59-2 Algunas manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico

Sistemas de órganos	Manifestaciones clínicas	Porcentaje
Sistémico	Fatiga, malestar general, fiebre, pérdida de peso	95
Músculo-esquelético	Artralgias, mialgias, poliartritis, miopatía	95
Hematológico	Anemia, hemólisis, leucopenia, trombocitopenia, lupus anticoagulante, esplenomegalia	85
Cutáneo	Erupción malar (mariposa), erupción discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, alopecia, erupciones cutáneas	80
Neurológico	Disfunción cognitiva, trastorno del estado de ánimo, dolor de cabeza, convulsiones, accidente cerebrovascular	60
Cardiopulmonar	Pleuritis, pericarditis, miocarditis, endocarditis, neumonitis, hipertensión pulmonar	60
Renal	Proteinuria, síndrome nefrótico, insuficiencia renal	30-50
Gastrointestinal	Náuseas, dolor, diarrea, niveles anormales de enzimas hepáticas	40
Vascular	Trombosis: venosa (10%), arterial (5%)	15
Ocular	Conjuntivitis, síndrome de sicca	15

Modificado con permiso de Kasper, 2015.

pesar de que se ha descrito la presencia de cientos de autoanticuerpos en el SLE, se ha demostrado que sólo algunos participan en las lesiones tisulares (Sherer, 2004; Tsokos, 2011). Actualmente, se desarrollan perfiles de pruebas genéticas de muestras de DNA para un diagnóstico más preciso del SLE (Putterman, 2016). Con frecuencia se desarrolla anemia y puede haber leucopenia y trombocitopenia. La proteinuria y el sedimento de cilindros se presentan en la mitad de las pacientes con lesiones glomerulares. La nefritis lúpica también puede causar insuficiencia renal, que es más común si hay anticuerpos antifosfolípidos (Moroni, 2004). Otros hallazgos de laboratorio incluyen serología falso-positiva de

sífilis, tiempo prolongado de tromboplastina parcial, y mayores niveles de RF. Las concentraciones séricas elevadas de dímero D a menudo siguen una erupción o infección, pero las elevaciones persistentes inexplicables se asocian con un alto riesgo de trombosis (Wu, 2008). Los criterios de diagnóstico para SLE se enumeran en el [cuadro 59-3](#). Si cuatro o más de estos 11 criterios están presentes, en serie o simultáneamente, se realiza el diagnóstico de lupus. Y de mucha importancia, numerosos medicamentos pueden inducir un síndrome similar al lupus. Entre estas se incluyen los inhibidores de la bomba de protones, diuréticos tiazídicos, antifúngicos, quimioterapéuticos, estatinas y antiepilépticos. El lupus inducido por drogas rara vez se asocia con glomerulonefritis y generalmente retrocede cuando se suspende la medicación (Laurinaviciene, 2017).

CUADRO 59-3 Criterios clínicos para la clasificación del lupus eritematoso sistémico
Manifestaciones clínicas
Piel
Úlceras orales
Alopecia
Sinovitis
Renal: proteinuria, sedimentos, biopsia
Neurológicas: convulsiones, psicosis, mielitis, neuropatías, estado de confusión
Anemia hemolítica
Leucopenia o linfopenia
Trombocitopenia
Manifestaciones inmunológicas
ANA
Anti-dsDNA
Anti-sm
Antifosfolípido
Hipocomplementemia
Coombs directos
ANA (<i>antinuclear antibodies</i>): anticuerpos antinucleares; dsDNA (<i>double-stranded</i>): doble cadena DNA; Sm (<i>Smith</i>): Smith.
Datos tomados de Hahn, 2015; Hochberg, 1997.

Lupus y embarazo

De casi 16.7 millones de embarazos entre 2000 y 2003 en Estados Unidos, 13 555 se complicaron con lupus, una incidencia de aproximadamente 1 en 1 250 embarazos (Clowse, 2008). Durante el embarazo, el lupus mejora en un tercio de las mujeres, se mantiene inalterable en un tercio y empeora en el tercio restante. Así, en cualquier embarazo dado, la condición clínica puede empeorar o *exacerbarse* sin aviso (Hahn, 2015; Khamashta, 1997). Petri (1998) reportó un riesgo del 7% de morbilidad grave durante el embarazo. En un grupo de 13 555 mujeres con SLE durante el embarazo, la tasa de mortalidad materna y de morbilidad severa fue de 325 por 100 000 (Clowse, 2008). En una revisión de 13 estudios con 17 muertes maternas atribuibles a SLE y nefritis por lupus, todas ocurrieron en personas con enfermedad activa (Ritchie, 2012). Los resultados de un estudio grupal prospectivo de 385 mujeres se muestran en la [figura 59-1](#). Durante las últimas décadas, los resultados del embarazo en las mujeres con SLE han mejorado notablemente. Para la mayoría de las mujeres con SLE inactivo o leve/moderado, los resultados del embarazo son relativamente favorables. Las mujeres que presentan lupus cutáneo confinado por lo general no suelen tener resultados adversos (Hamed, 2013). Sin embargo, el SLE recién diagnosticado durante el embarazo tiende a ser severo (Zhao, 2013). En general, el resultado del embarazo es mejor en las mujeres para las cuales: 1) la actividad del lupus ha estado inactiva

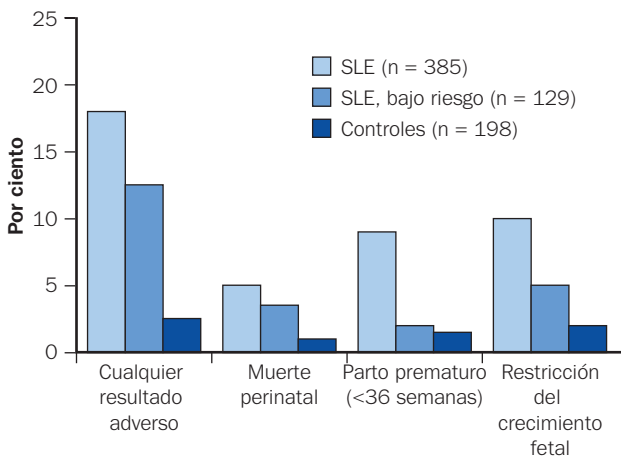


FIGURA 59-1 Frecuencia de resultados adversos del embarazo. Todas las mujeres con lupus eritematoso sistémico (SLE) comprendidas en el estudio PROMISSE se comparan con un subconjunto de las pacientes con SLE de bajo riesgo y con pacientes controles sin SLE. (Datos tomados de Buyon, 2015.)

durante al menos 6 meses antes de la concepción; 2) no hay nefritis por lupus manifiesta por proteinuria o disfunción renal; 3) el síndrome antifosfolípido o lupus anticoagulante está ausente; y 4) no se desarrolla preeclampsia superpuesta (Peart, 2014; Stojan, 2012; Wei, 2017; Yang, 2014).

Nefritis por lupus

La nefritis activa se asocia con resultados adversos del embarazo, aunque estos han mejorado notablemente y sobre todo cuando la enfermedad permanece en remisión (Moroni, 2002, 2005; Stojan, 2012). De las complicaciones, las mujeres con enfermedad renal tienen una alta incidencia de hipertensión gestacional y preeclampsia. De las 80 grávidas con SLE reportadas por Lockshin (1989), 63% de las mujeres con enfermedad renal preexistente desarrollaron preeclampsia, en comparación con sólo 14% de las que no tienen enfermedad renal subyacente. En una revisión de 309 embarazos complicados por nefritis por lupus, 30% sufrió exacerbación y 40% de estos se asoció con insuficiencia renal (Moroni, 2005). La tasa de mortalidad materna fue de 1.3%. Estos hallazgos fueron corroborados en un estudio prospectivo posterior (Moroni, 2016b). Además, la tercera parte de los 113 embarazos fueron partos prematuros (Imbasciati, 2009; Moroni, 2016a). Wagner y colaboradores (2009) compararon los resultados de 58 mujeres con 90 embarazos y observaron que la nefritis activa estaba relacionada

con una incidencia significativamente mayor de complicaciones maternas, 57 versus 11%.

La mayoría de los médicos recomienda continuar tratando la nefritis con inmunosupresores durante el embarazo. La nefritis de nueva aparición o el brote renal grave se trata de forma agresiva con corticosteroides intravenosos y la consideración de medicamentos inmunosupresores o inmunoglobulina intravenosa (Lazzaroni, 2016).

Lupus versus preeclampsia-eclampsia

La hipertensión crónica complica hasta 30% de los embarazos en mujeres con SLE (Egerman, 2005). También, como se mencionó, la preeclampsia es común, y la preeclampsia superpuesta se encuentra incluso más a menudo y antes, en las pacientes con nefritis o anticuerpos antifosfolípidos (Bertsias, 2008). La preeclampsia y la nefritis por lupus comparten características de la hipertensión, proteinuria, edema y deterioro de la función renal. Sin embargo, el tratamiento es distinto, ya que la nefritis por lupus se trata con inmunosupresión, y la preeclampsia/eclampsia severa requiere del parto (Lazzaroni, 2016). Puede ser difícil, si no imposible, diferenciar el brote de lupus con nefropatía de la preeclampsia grave si el riñón es el único órgano involucrado (Petri, 2007). La afectación del sistema nervioso central con lupus puede culminar en convulsiones similares a las de la eclampsia. En el cuadro 59-4 se muestra el esquema propuesto para diferenciar las dos entidades. El tratamiento de la preeclampsia-eclampsia se describe en el capítulo 40 (p. 728).

■ Tratamiento durante el embarazo

El tratamiento del lupus consiste principalmente en el monitoreo del bienestar fetal y estado clínico y de laboratorio materno (Lateef, 2012). La trombocitopenia y la proteinuria inducidas por el embarazo se asemejan a la actividad de la enfermedad del SLE, y la identificación de un brote de lupus se confunde con el aumento del eritema facial y palmar normales del embarazo (Lockshin, 2003).

Se han recomendado diversas técnicas de laboratorio para el seguimiento de la actividad del SLE, pero su interpretación puede ser un reto. La tasa de sedimentación suele ser engañosa debido a la hiperfibrinogenemia inducida por el embarazo. Los niveles de complemento séricos normalmente también se incrementan en el embarazo (Apéndice, p. 1259). Y, aunque la disminución o caída de los niveles de los componentes C₃, C₄ y CH₅₀ del complemento tienen más probabilidades de estar asociados con la enfermedad activa, los niveles más altos no proporcionan ninguna garantía contra la activación de la enfermedad. Nuestras experiencias y las de otros sugieren que las manifestaciones clínicas de la enfermedad y los niveles de complemento no se correlacionan mucho (Lockshin, 1995; Varner, 1983).

CUADRO 59-4 Algunas distinciones entre el brote de lupus y el síndrome de preeclampsia

Factor	Lupus	Preeclampsia
Hallazgos clínicos	Fatiga, cefalea, signos extrarrenales (erupción cutánea, serositis, artritis)	Dolores de cabeza, confusión, cambios visuales, convulsiones
Presión arterial	Normal o alta	Alta
Anemia	Hemolítica	Ausente
Proteinuria	Presente	Presente
Creatinina	Normal o alta	Normal o alta
Transaminasas	Normales	Normales o altas
Complemento	Disminuido	Normal

Datos tomados de Andreoli, 2012.

Los estudios hematológicos en serie pueden detectar cambios en la actividad de la enfermedad. La hemólisis se caracteriza por una prueba de Coombs positiva, anemia, reticulocitosis e hiperbilirrubinemia no conjugada. Se pueden desarrollar trombocitopenia, leucopenia o ambas. Según Lockshin y Druzin (1995), la trombocitopenia crónica en el embarazo temprano puede deberse a anticuerpos antifosfolípidos. La trombocitopenia tardía puede indicar preeclampsia.

La orina se examina con frecuencia para detectar un nuevo inicio o un empeoramiento de la proteinuria. El feto se observa de cerca para detectar efectos adversos tales como restricción del crecimiento y oligohidramnios. Muchos recomiendan la detección de anticuerpos anti-SS-A (anti-Ro) y anti-SS-B (anti-La) debido a las complicaciones fetales asociadas que se describen más adelante. Antes del parto, el feto es vigilado según las descripciones del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a) que se describen en el capítulo 17 (p. 331). A menos que se produzca hipertensión o evidencia de compromiso fetal o restricción de crecimiento, se permite que el embarazo progrese a término. Se administran corticosteroides en "dosis de estrés" periparto a las mujeres que están tomando o hayan tomado estos medicamentos recientemente.

Tratamiento farmacológico

No hay cura para el SLE y las remisiones completas son raras. Aproximadamente una cuarta parte de las mujeres embarazadas tienen una enfermedad leve, que no es potencialmente mortal, pero puede ser incapacitante debido al dolor y la fatiga. La artralgia y la serositis pueden ser tratadas con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). Sin embargo, se evita la dosificación crónica o intermitente grande debido a los oligohidramnios o cierre del conducto arterioso (capítulo 12, p. 241). Ácido acetilsalicílico en dosis bajas se puede usar durante la gestación. La enfermedad grave se trata con corticosteroides como prednisona, 1 a 2 mg/kg/d por vía oral. Después de que la enfermedad está controlada, esta dosis se reduce a una dosis diaria de 10 a 15 mg por la mañana. La terapia con corticosteroides puede conducir a la diabetes gestacional.

Los agentes inmunosupresores como la azatioprina son beneficiosos para la enfermedad activa, y suelen reservarse generalmente para el lupus, nefritis o enfermedad resistente a los corticosteroides. La azatioprina tiene un buen historial de seguridad durante el embarazo (Fischer-Betz 2013; Petri, 2007). Su dosis oral diaria recomendada es de 2 a 3 mg/kg. Los medicamentos teratogénicos que deben evitarse incluyen micofenolato mofetilo, metotrexato y ciclofosfamida (Götestam Skorpen, 2016). Sin embargo, la ciclofosfamida puede ser considerada en el segundo o tercer trimestre para la enfermedad grave. (Lazzaroni, 2016). En algunas situaciones, el micofenolato es el único tratamiento que logra la estabilidad de la enfermedad. En estos casos, la asesoría es esencial respecto a los riesgos fetales descritos en capítulo 12 (p. 244) (Bramham, 2012).

Los antipalúdicos reducen la dermatitis, la artritis y la fatiga (Hahn, 2015). Aunque estos agentes atraviesan la placenta, hidroxiclороquina no se asocia con malformaciones congénitas. Debido a la larga vida media de los antipalúdicos y a que la interrupción de la terapia puede precipitar un brote de lupus, la mayoría de los profesionales recomienda su continuación durante el embarazo (Borden, 2001).

Cuando sobreviene una enfermedad grave, generalmente un brote de lupus, se administra una dosis alta de glucocorticoides. Petri (2007) recomienda terapia de pulso que consiste en metilprednisolona, 1 000 mg administrados por vía intravenosa durante 90 minutos al día por 3 días, y luego retornar a las dosis de mantenimiento, de ser posible.

En las mujeres no embarazadas, la terapia antihipertensiva a menudo incluye un inhibidor de la enzima convertidora de angio-

tensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) o un bloqueador del receptor de angiotensina. Para el embarazo, estos deben ser cambiados a opciones fetales más seguras, como los bloqueadores de los canales de calcio, alfametildopa o labetalol (Cabiddu, 2016).

■ Mortalidad y morbilidad perinatales

Las tasas de resultados perinatales adversos son significativamente elevadas en embarazos complicados por SLE. Entre estos resultados se incluyen los partos prematuros, restricción del crecimiento fetal, muerte fetal y síndrome de lupus neonatal (Madazli, 2014; Phansene, 2017). Las tasas de resultados perinatales empeoran en las madres con un brote de lupus, proteinuria significativa, o insuficiencia renal y en aquellas con hipertensión crónica, preeclampsia o ambas (Lazzaroni, 2016). Los resultados adversos también son más comunes en mujeres con lupus neuropsiquiátrico (de Jesus, 2017). Las razones responsables, al menos parcialmente, de los resultados fetales adversos incluyen vasculopatía decidual con infarto placentario y disminución de la perfusión (Hanly, 1988).

Síndrome de lupus neonatal

Este se caracteriza por lesiones cutáneas en el recién nacido: dermatitis por lupus; numerosos trastornos hematológicos y sistémicos; y ocasionalmente bloqueo cardíaco congénito (Hahn, 2015). Las manifestaciones cutáneas pueden estar presentes en 30 a 40% de los bebés y aparecen a las 4 a 6 semanas de edad (Silverman, 2010). Estas se asocian por lo general con anticuerpos anti-SS-A y SS-B, y aproximadamente 40% de las mujeres con SLE resultan positivas para estos (Buyon, 2015). La trombocitopenia y la participación hepática se observan en 5 a 10% de los bebés afectados.

En una revisión de los resultados en 91 niños nacidos de mujeres con lupus, ocho de estos posiblemente fueron afectados: cuatro tenían lupus neonatal y cuatro tenían posible enfermedad (Lockshin, 1988). El lupus cutáneo, la trombocitopenia y la hemólisis autoinmune son transitorios y desaparecen en pocos meses (Zuppa, 2017). Esto no siempre es así para el bloqueo cardíaco congénito que se discute a continuación. En la descendencia posterior, el riesgo de recurrencia de lupus neonatal puede acercarse a 25% (Julkunen, 1993).

Bloqueo congénito del corazón

El bloqueo cardíaco fetal y neonatal es producido por miocarditis difusa y fibrosis en la región entre el nodo atrioventricular (AV) y la banda de His. El bloqueo cardíaco congénito se desarrolla casi exclusivamente en fetos de mujeres con anticuerpos contra antígenos SS-A o SS-B (Buyon, 1993). Sin embargo, incluso en presencia de tales anticuerpos, la incidencia de miocarditis fetal es sólo de 2 a 3% pero aumenta a 20% en los niños previamente afectados (Bramham, 2012; Lockshin, 1988). El monitoreo cardíaco fetal se realiza entre las 18 y 26 semanas de gestación en embarazos que presenten cualquiera de estos anticuerpos. La lesión cardíaca es permanente y generalmente se necesita un marcapasos. El pronóstico a largo plazo es pobre. De 325 bebés con lupus neonatal cardíaco, casi 20% murió y de estos, un tercio nació muerto (Izmirly, 2011).

La administración materna de corticosteroides, intercambio de plasma, o inmunoglobulina intravenosa no reducen el riesgo de bloqueo cardíaco congénito. La administración materna de corticosteroides para el tratamiento del bloqueo cardíaco congénito es controvertida, actualmente no se recomienda y se analiza en el capítulo 16 (p. 316). Aunque esta terapia para tratar el bloqueo cardíaco fetal no se ha estudiado en ensayos aleatorios, algunas prue-

bas sugieren que la exposición fetal temprana al tratamiento de la madre con corticosteroides contra el SLE puede mitigar la miocarditis fetal. A saber, Shinohara y colaboradores (1999) no reportaron bloqueo cardíaco en 26 neonatos cuyas madres recibieron corticosteroides antes de las 16 semanas de gestación como parte de la terapia de mantenimiento para el SLE. Por el contrario, 15 de 61 neonatos con bloqueo cardíaco nacieron de mujeres que recibieron corticosteroides después de 16 semanas para tratar una exacerbación del SLE.

Hay informes de que el tratamiento materno con hidroxicloroquina (Plaquenil) se asocia con una menor incidencia de bloqueo cardíaco fetal (Izmirly, 2012). La investigación en esta área está en curso.

■ Pronóstico a largo plazo y anticoncepción

La tasa de supervivencia para las mujeres con SLE es del 95% a los 5 años, 90% a los 10 años y 78% a los 20 años (Hahn, 2015). En general, las mujeres con lupus y enfermedad vascular crónica o enfermedad renal pueden limitar el tamaño de la familia debido a la morbilidad asociada con la enfermedad y mayores riesgos de resultados perinatales adversos. Para la anticoncepción, la combinación de anticonceptivos orales no aumentó la incidencia de brotes de lupus en dos grandes ensayos multifocales (Petri, 2005; Sánchez Guerrero, 2005). Los implantes e inyecciones de progestina sola proporcionan una anticoncepción efectiva sin efectos conocidos en las erupciones de lupus (Sammaritano, 2014). Las preocupaciones acerca de que el uso de dispositivos intrauterinos (IUD) y la terapia inmunosupresora conducen a mayores tasas de infección en estas pacientes no se basan en evidencia. Cabe destacar que los anticuerpos antifosfolípidos comórbidos son una contraindicación para los métodos hormonales. La esterilización de las trompas puede ser ventajosa y se realiza con mayor seguridad después del parto o siempre que el SLE esté inactivo.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Este síndrome es una trombofilia adquirida mediada por autoanticuerpos, con trombosis recurrente o morbilidad del embarazo como parte de su constelación clínica (Moutsopoulos, 2015). Específicamente, el síndrome antifosfolípido (APS) se diagnostica en mujeres con pruebas séricas persistentemente positivas para anticuerpos antifosfolípidos, y con trombosis arterial venosa o morbilidad obstétrica. Los anticuerpos incluyen anticoagulante de lupus, anticuerpo anticardiolipina y anticuerpo anti- β_2 glucoproteína-I.

Los fosfolípidos son los principales constituyentes lipídicos de las células y membranas orgánicas. Hay proteínas en el plasma que se asocian de forma no covalente con estos fosfolípidos. Los anticuerpos antifosfolípidos se dirigen contra estos fosfolípidos o proteínas de unión de fosfolípidos (Giannakopoulos, 2013; Tsokos, 2011). Este grupo de anticuerpos puede ser de las clases IgG, IgM e IgA, solo o en combinación. Los anticuerpos antifosfolípidos son más comunes en el SLE, otros trastornos del tejido conjuntivo y APS. Sin embargo, una pequeña proporción de mujeres y hombres normales tienen niveles bajos de estos anticuerpos.

El estímulo para la producción de autoanticuerpos no está claro, pero posiblemente se deba a una infección precedente. La fisiopatología observada está mediada por uno o más de los siguientes aspectos: 1) activación de varios procoagulantes, 2) inactivación de los anticoagulantes naturales, 3) activación del complemento, y 4) inhibición de la diferenciación de sincitiotrofoblastos (Tsokos, 2011). Clínicamente, estas acciones conducen a trombosis arterial o venosa o a morbilidad del embarazo. Prácticamente todos los sistemas de órganos pueden verse afectados.

La afectación del sistema nervioso central es una de las manifestaciones clínicas más destacadas. Además de los eventos cerebrovasculares de trombosis arterial y venosa, puede haber características psiquiátricas e incluso esclerosis múltiple (Binder, 2010). La afectación renovascular puede conducir a insuficiencia renal que puede ser difícil de diferenciar de la nefritis por lupus (D'Cruz, 2009). Las trombosis periféricas y viscerales también son una característica. Por ejemplo, Ahmed y asociados (2009) reportaron una mujer posparto que desarrolló perforación cecal espontánea después de un infarto mesentérico. Las complicaciones obstétricas abarcan la pérdida recurrente del embarazo y la disfunción placentaria, reflejados por la restricción del crecimiento fetal, muerte fetal, preeclampsia y parto prematuro. El tratamiento con ácido acetilsalicílico, anticoagulación, y el monitoreo cercano ha aumentado las tasas de nacimientos vivos a más de 70% en estas mujeres (Schreiber, 2016).

Una pequeña proporción de estas pacientes desarrollan el *síndrome catastrófico de anticuerpos antifosfolípidos* (CAPS, *catastrophic antiphospholipid antibody syndrome*) o *síndrome de Asherson*. El mismo se define como un trastorno tromboembólico de progreso rápido que afecta simultáneamente a tres o más sistemas de órganos o tejidos (Schreiber, 2016). Tiene una alta tasa de mortalidad a partir de la activación de una tormenta de citoquinas. En la mitad de los casos, se identifica el evento "desencadenante".

■ Anticuerpos antifosfolípidos específicos

Como se mencionó, varios anticuerpos en APS están dirigidos contra un fosfolípido específico o proteína de unión a fosfolípidos:

1. La β_2 -glucoproteína I, también conocida como apolipoproteína H, es una proteína plasmática de unión a fosfolípidos que inhibe la actividad protrombinasa dentro de las plaquetas e inhibe la formación de plaquetas (Giannakopoulos, 2013). Por tanto, su acción normal es limitar la unión procoagulante y así previene la activación en cascada de la coagulación. Lógicamente, los anticuerpos dirigidos contra esta glucoproteína revertirían su actividad anticoagulante y promoverían la trombosis. Esto es importante desde el punto de vista obstétrico porque la β_2 -glucoproteína I se expresa en altas concentraciones sobre la superficie del sincitiotrofoblasto. La activación del complemento puede contribuir a su patogenia (Avalos, 2009; Tsokos, 2011). Teleológicamente, esto parece apropiado porque la decidua intuitivamente debe ser un área crítica para prevenir la coagulación que podría conducir a trombosis en el espacio intervelloso. Otra posibilidad es que la glucoproteína β_2 puede estar involucrada en la implantación, y esta glucoproteína puede dar como resultado la pérdida del embarazo a través de un mecanismo inflamatorio (Iwasawa, 2012; Meroni, 2011).
2. El *anticoagulante de lupus* (LAC, *lupus anticoagulant*) es un grupo heterogéneo de anticuerpos dirigido contra las proteínas de unión a fosfolípidos. Este grupo de anticuerpos induce la prolongación *in vitro* de la protrombina, tromboplastina parcial y los lapsos de tiempo del veneno de la víbora Russell. Así pues, paradójicamente, este llamado anticoagulante es en realidad un potente agente trombótico *in vivo*.
3. Los *anticuerpos anticardiolipina* (ACA, *anticardiolipin antibodies*) se dirigen contra una de las muchas cardiolipinas fosfolípicas de las membranas y plaquetas mitocondriales.

■ Anticuerpos contra anticoagulantes naturales

Algunos anticuerpos antifosfolípidos también están dirigidos contra las proteínas anticoagulantes naturales C y S (Robertson, 2006). Otra está dirigida contra la proteína anticoagulante anexina V, que se expresa en altas concentraciones por los sincitiotrofo-

CUADRO 59-5 Algunas características clínicas del síndrome antifosfolípido

Trombosis venosa: tromboembolismo, tromboflebitis, <i>livedo reticularis</i>
Trombosis arterial: apoplejía, ataque isquémico transitorio, vegetaciones cardíacas de Libman-Sacks, isquemia miocárdica, trombosis visceral y de extremidades distales y gangrena
Hematológica: trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune
Otros: manifestaciones neurológicas, migrañas, epilepsia, trombosis de arteria renal, vena o glomerular; artritis y artralgia
Embarazo: síndrome de preeclampsia, aborto espontáneo recurrente, parto prematuro, restricción del crecimiento fetal, muerte fetal

Datos tomados de Giannakopoulos, 2013; Moutsopoulos, 2015.

blastos (Giannakopoulos, 2013). No se recomienda realizar pruebas para estos otros anticuerpos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017). Sin embargo, algunos estudios han evaluado estos anticuerpos antifosfolípidos no convencionales en mujeres que cumplen clínicamente los criterios APS pero que no tienen el clásico perfil de anticuerpos. En un estudio, el tratamiento de las mujeres con estos anticuerpos no convencionales ofreció algunos beneficios, tales como una menor tasa de pérdida de embarazos (Mekinian, 2016).

Las características clínicas mostradas en el **cuadro 59-5** proporcionan indicaciones para las pruebas. Por consenso internacional, la APS se diagnostica en base a los criterios clínicos y de laboratorio que se presentan en el cuadro 18-5 (p. 353). Primero, debe estar presente uno de los dos criterios clínicos, que son la trombosis vascular o cierta morbilidad del embarazo. Con los criterios de laboratorio, los niveles elevados de LAC, ACA y anti- β_2 -glucoproteína I deben confirmarse en dos ocasiones con un intervalo de 12 semanas. El diagnóstico se puede estratificar aún más en función del número de estas pruebas que resultan positivas (Miyakis, 2006).

Las pruebas para detección de LAC son de coagulación no específicas. El tiempo de tromboplastina parcial generalmente se prolonga porque el anticoagulante interfiere la conversión de protrombina en trombina. *in vitro*. Las pruebas más específicas son la de Russell de veneno de víbora diluido y el procedimiento de neutralización de plaquetas. Actualmente hay desacuerdo sobre cuál de estas dos pruebas es la mejor el pesquaje. Si alguna de ellas resulta positiva, entonces se confirma la identificación de LAC.

Branch y Khamashta (2003) recomiendan una interpretación conservadora de los resultados basados en pruebas repetidas de un laboratorio confiable que sean consistentes con cada caso clínico. Sólo cerca del 20% de las pacientes con APS tiene un análisis de LAC positivo. Por tanto, también se debe realizar la prueba de detección de ACA mediante el ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). Se han hecho esfuerzos para estandarizar los análisis de ACA. Sin embargo, estos permanecen sin estándares internacionales (Adams, 2013). Para cada prueba APS, las variaciones interlaboratorios pueden ser grandes, y hay poca concordancia entre los kits comerciales.

■ Embarazo y anticuerpos antifosfolípidos

Como se señaló, se identifican niveles bajos de anticuerpos antifosfolípidos no específicos en aproximadamente 5% de los adultos normales (Branch, 2010). Cuando Lockwood y colaboradores (1989) estudiaron por primera vez a 737 mujeres embarazadas normales, informaron que 0.3% tuvo LAC y 2.2% tuvo concentraciones elevadas de cualquiera de los ACA IgM o IgG. Las investigaciones posteriores confirmaron esto y en conjunto, sumaron casi 4 000 embarazos normales con una prevalencia media de anticuerpos antifos-

folípidos del 4.7%. Esto resulta similar a lo observado en mujeres normales no embarazadas (Harris, 1991; Yasuda, 1995).

En mujeres con altos niveles de ACA y especialmente cuando se identifica LAC, se incrementan los riesgos de vasculopatía decidual, infarto placentario, restricción del crecimiento fetal, preeclampsia de inicio temprano y muerte fetal recurrente (Saccone, 2017). Algunas de estas mujeres, al igual que aquellas con SLE, también tienen una alta incidencia de trombosis venosa y arterial, trombosis cerebral, anemia hemolítica, trombocitopenia e hipertensión pulmonar (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017; Clowse, 2008). En 191 mujeres con APS y pruebas de LAC negativas, las que tenían anticuerpos para cardiolipina y β_2 -glucoproteína I presentaban tasas de aborto involuntario significativamente más altas que cuando una de las dos por sí sola era positiva (Liu, 2013). Las mujeres con títulos más altos tienden a tener más resultados adversos (Hadar, 2017).

Fisiopatología del embarazo

No se sabe con precisión cómo los anticuerpos antifosfolípidos causan daño, pero es probable que sus acciones sean multifactoriales. Las plaquetas pueden ser dañadas directamente por el anticuerpo antifosfolípido o indirectamente mediante la β_2 -glucoproteína I de unión, que provoca que las plaquetas sean susceptibles a la formación (Giannakopoulos, 2013). Una teoría propone que las células endoteliales o las membranas de sincitiotrofoblastos que contienen fosfolípidos pueden ser dañadas directamente por el anticuerpo antifosfolípido o indirectamente por la unión de los anticuerpos ya sea a β_2 -glucoproteína I o a la aneixa V (Rand, 1997, 1998). Esto evita que las membranas celulares protejan al sincitiotrofoblasto y el endotelio. Esto expone la membrana basal, a la cual se pueden adherir las plaquetas dañadas y formar un trombo.

Pierro y asociados (1999) informaron que los anticuerpos antifosfolípidos disminuyen la producción decidual de la prostaglandina E_2 vasodilatadora. También puede haber contribución de la disminución de la actividad de la proteína C o S y una mayor activación de la protrombina (Zangari, 1997). La evidencia también apoya que la trombosis con APS proviene de la activación de la vía del factor tisular (Amengual, 2003). Por último, la activación no controlada del complemento placentario por los anticuerpos antifosfolípidos puede desempeñar un papel en la pérdida fetal y la restricción del crecimiento (Holers, 2002).

Las complicaciones de APS no se pueden explicar completamente por la trombosis sola. Los modelos animales sugieren que los efectos se deben a la inflamación y no a la trombosis (Cohen, 2011). Algunos investigadores suponen que la coagulación asociada a APS se desencadena como un "segundo golpe" a partir de respuestas inmunes inflamatorias innatas. Estos investigadores recomiendan el tratamiento con agentes antiinflamatorios (Meroni, 2011).

Resultados adversos del embarazo

En general, los anticuerpos antifosfolípidos están comúnmente asociados con mayores tasas de pérdida fetal (capítulo 18, p. 353). En la mayoría de los primeros informes que describen estos resultados, las mujeres se incluyeron, sin embargo, *porque* habían tenido resultados adversos repetidos. Tanto la prevalencia de anticuerpos como el aborto involuntario son comunes recordar que la incidencia de anticuerpos antifosfolípidos en la población obstétrica general es de alrededor del 5% y la pérdida en el embarazo precoz se aproxima a 20%. En consecuencia, los datos actuales son demasiado limitados para llegar a una conclusión sobre los riesgos exactos de los efectos adversos de estos anticuerpos sobre los resultados del embarazo. Las muertes fetales, sin embargo, son más características de las APS que los abortos espontáneos del primer trimestre (Oshiro, 1996; Roque, 2004). Por otra parte, las mujeres con títulos más altos tienen peores resultados obstétricos en comparación con aquellas con títulos bajos (Hadar, 2017; Nodler, 2009).

Cuando se examinan las muertes fetales inexplicables, los datos se mezclan. Un estudio midió los niveles de ACA en 309 embarazos con muerte fetal y no se encontraron diferencias en su frecuencia en comparación con los niveles en 618 embarazos normales (Haddow, 1991). En otro estudio con mujeres con pérdida recurrente de embarazo, aquellas que presentaban anticuerpos antifosfolípidos tenían una tasa más alta de parto prematuro (Clark, 2007). En un estudio de casos y controles de 582 muertes fetales y 1 547 nacidos vivos, se observó que el riesgo de muerte fetal en mujeres con niveles elevados de ACA y anti- β_2 -glucoproteína I era de tres a cinco veces mayor (Silver, 2013). En las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos, los resultados adversos son más comunes en presencia de: 1) los tres tipos de anticuerpos antifosfolípidos clásicos, 2) SLE comórbido o enfermedades autoinmunes sistémicas, y 3) trombosis previa y morbilidad del embarazo. La regresión logística encontró que la probabilidad de fallo del embarazo era del 93% con dos o más tipos de anticuerpos antifosfolípidos, y de 63% para aquellas con uno solo (Ruffatti, 2011).

Prevención de la trombosis en el embarazo

Debido a la heterogeneidad del estudio, las recomendaciones actuales para el tratamiento de las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos pueden ser confusas. La terapia está dirigida a la prevención de la trombosis. Como se ha analizado, los anticuerpos antifosfolípidos son inmunoglobulinas que puede ser del tipo G, M, o A. Los anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos (PL) se denominan GPL, MPL y APL, respectivamente. Durante las pruebas, estos se reportan como niveles semicuantificados de unión a fosfolípidos y se expresan como negativos, positivo bajo, positivo medio o positivo alto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017). De estos tres, los títulos más altos para los anticuerpos anticardiolipina GPL y MPL son clínicamente importantes, mientras que los títulos bajos positivos son de importancia clínica cuestionable.

Como se discutió en el capítulo 52 (p. 1008), las mujeres con eventos tromboembólicos previos que tienen anticuerpos antifosfolípidos están en riesgo de recurrencia en embarazos posteriores. Para estas mujeres se recomienda la anticoagulación profiláctica con heparina a lo largo del embarazo y luego durante 6 semanas después del parto con heparina o warfarina (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017). Para aquellas sin eventos tromboembólicos previos, las recomendaciones del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) y el Colegio Americano de Médicos de Pecho (Bates, 2012) para el tratamiento varían y se enumeran en el cuadro 52-6 (p. 1020). Algunos esquemas aceptables incluyen la observación materna cercana al parto con o sin

heparina profiláctica o de dosis intermedia, y algunas formas de anticoagulación posparto durante 4 a 6 semanas. Sciascia y colaboradores (2016) han presentado resultados preliminares beneficiosos del tratamiento con hidroxycloquina.

Varios ensayos han cuestionado la necesidad de heparina para mujeres con anticuerpos pero sin antecedentes de trombosis (Branch, 2010). Aunque esto es menos claro, algunos recomiendan que las mujeres sean tratadas si tienen títulos ACA medios o altos positivos o actividad LAC y muerte fetal anterior en segundo o tercer trimestre no atribuible a otras causas (Dizon-Townson, 1998; Lockshin, 1995). Algunos informan que las mujeres con pérdida recurrente precoz del embarazo y títulos medios o altos positivos de los anticuerpos pueden beneficiarse de la terapia (Robertson, 2006).

Descrito anteriormente (p. 1143), el síndrome antifosfolípido catastrófico es tratado agresivamente con anticoagulación completa, corticosteroides en dosis altas, intercambio de plasma y/o inmunoglobulina intravenosa (Cervera, 2010; Tenti, 2016). De ser necesario, se puede agregar rituximab (Sukara, 2015).

Debido al riesgo de anomalías en el crecimiento fetal y de muerte fetal, Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a, 2017) recomienda la evaluación ecográfica seriada del crecimiento fetal y la realización de pruebas anteparto en el tercer trimestre.

Terapia específica en el embarazo

Existen otros agentes utilizados para tratar a mujeres embarazadas que presentan APS, pero sin evento tromboembólico previo. *Ácido acetilsalicílico*, en dosis de 60 a 80 mg por vía oral diariamente, bloquea la conversión del ácido araquidónico a tromboxano A_2 mientras se preserva la producción de prostaciclina. Esto reduce la síntesis de tromboxano A_2 , que generalmente causa agregación plaquetaria y vasoconstricción, y al mismo tiempo preserva prostaciclina que normalmente tiene el efecto contrario. Parece que en dosis bajas de ácido acetilsalicílico no tiene efectos secundarios importantes a no ser un ligero riesgo de sangrado de los vasos capilares durante los procedimientos quirúrgicos. Ácido acetilsalicílico en dosis bajas no reduce los resultados adversos del embarazo en mujeres positivas a anticuerpos antifosfolípidos sin el síndrome APS completo (Amengual, 2015). Su uso se recomienda para mujeres con SLE o APS (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b).

La *heparina no fraccionada* se administra por vía subcutánea en dosis de 5 000 a 10 000 unidades cada 12 horas. Algunos prefieren la heparina de bajo peso molecular, como 40 mg de enoxaparina (Lovenox) una vez al día (Kwak-Kim, 2013). Con la dosificación terapéutica, la medición de los niveles de heparina puede ser útil porque las pruebas de coagulación pueden ser alteradas por el LAC. La razón por la cual se usa la terapia con heparina es la prevención de episodios trombóticos venosos y arteriales. La terapia con heparina también previene la trombosis en la microcirculación, incluida la interfaz decidual-trofoblástica (Togliola, 1996). Como se discutió, la heparina se une a la β_2 -glucoproteína I que cubre el sincitiotrofoblasto. Esto evita la unión de anticuerpos ACA y anti- β_2 -glucoproteína I en sus superficies, lo que probablemente previene el daño celular (Tsokos, 2011). La heparina también se une a los anticuerpos antifosfolípidos *in vitro* y probablemente *in vivo*. La terapia con ácido acetilsalicílico más heparina es el régimen más eficaz (de Jesus, 2014). Sin embargo, la terapia con heparina se asocia con varias complicaciones que incluyen sangrado, trombocitopenia, osteopenia y osteoporosis. En el capítulo 52 (p. 1012) se presenta una descripción de varias heparinas y sus efectos adversos.

Generalmente, no se deben usar los *corticosteroides* con APS *primaria*: es decir, sin un trastorno asociado del tejido conjuntivo.

CUADRO 59-6 Resultados del embarazo (%) en 750 mujeres tratadas contra el síndrome antifosfolípido: el estudio de las EMBARAZADAS

Resultado	Triple-positivo (n = 20)	Doble-positivo LAC negativo (n = 90)	LAC solo (n = 54)	ACA solos (n = 458)	Anti- β_2 glucoproteína (n = 128)
Nacimientos vivos	30	43	80	56	48
Muerte fetal	45	34	7	21	30
Preeclampsia ^a	55	54	11	34	48

ACA (anticardiolipin antibodies): anticuerpos anticardiolipina; LAC (lupus anticoagulant): anticoagulante de lupus.

^a No grave solamente.

Datos tomados de Saccone, 2017.

Para las mujeres con SLE o aquellas que reciben tratamiento para APS que desarrollan SLE, está indicada la terapia con corticosteroides (Carbone, 1999). En los casos de APS secundario con SLE, la dosis de prednisona debe mantenerse en el nivel efectivo más bajo para evitar las exacerbaciones.

La terapia de inmunoglobulina intravenosa (IVIG, *intravenous immunoglobulin therapy*) es controvertida y generalmente se ha reservado para mujeres con enfermedad manifiesta incluyendo CAPS o trombocitopenia inducida por heparina o ambas (Alijotas-Reig, 2013). Se utiliza cuando otras terapias de primera línea fallan, especialmente en el contexto de la preeclampsia y restricción del crecimiento fetal. La IVIG es administrada por algunos en dosis de 0.4 g/kg/d durante 5 días, con dosis total de 2 g/kg. Esto se repite mensualmente, o se administra como una dosis única de 1 g/kg cada mes. El tratamiento es caro, ya que una ronda cuesta más de 10 000 dólares. Una revisión reciente de la literatura no encontró beneficios de la adición de IVIG a las dosis bajas de ácido acetilsalicílico y heparina de bajo peso molecular (Tenti, 2016). Y, una revisión Cochrane no encontró mejoría en la tasa de nacimientos vivos para inmunoterapia administrada a mujeres con pérdida recurrente del embarazo (Wong, 2014). Se necesitan ensayos antes de que la aplicación de esta terapia cara y engorrosa se generalice.

La inmunosupresión con hidroxiquina puede ser beneficiosa en la APS al reducir el riesgo de trombosis y mejorar los resultados del embarazo en mujeres con APS (Mekinian, 2015; Sciascia, 2016). Se usa hidroxiquina comúnmente con ácido acetilsalicílico en dosis bajas en el tratamiento de mujeres con anticuerpos antifosfolípidos y SLE.

Las estatinas se han analizado debido a sus efectos protectores para el endotelio. En un pequeño ensayo con 21 mujeres con APS que desarrollaron restricción del crecimiento fetal o preeclampsia, la adición de pravastatina a dosis bajas de ácido acetilsalicílico y heparina de bajo peso molecular produjo la mejoría del flujo sanguíneo placentario, de las características de preeclampsia y de los resultados del embarazo (Lefkou, 2016). Se necesitan ensayos más grandes.

Eficacia del tratamiento

La pérdida fetal es común en mujeres con APS si no se trata (Rai, 1995). Incluso con tratamiento, las tasas de pérdida fetal recurrente permanecen en el orden del 20 al 30% (Branch, 2003; Empson, 2005; Ernest, 2011). En el [cuadro 59-6](#) se muestran los resultados del embarazo de 750 mujeres sometidas a tratamiento por APS primario —Estudio de las EMBARAZADAS (Saccone, 2017). Las participantes fueron tratadas con dosis bajas de ácido acetilsalicílico y heparina profiláctica de bajo peso molecular a partir del primer

trimestre. Es importante destacar que algunas mujeres con SLE y anticuerpos antifosfolípidos tienen resultados de embarazo normales sin tratamiento. Además, se destaca que las mujeres con LAC y malos resultados de embarazos anteriores han tenido neonatos nacidos vivos sin haber recibido tratamiento.

De manera similar al síndrome de lupus neonatal (p. 1142), hasta 30% de los recién nacidos demuestran adquisición pasiva de anticuerpos antifosfolípidos y, por tanto, existe preocupación por sus efectos neonatales adversos (Nalli, 2017). Un grupo observó en estos niños mayores tasas de discapacidad en el aprendizaje (Tincani, 2009). Simchen y sus colegas (2009) reportaron un riesgo cuatro veces mayor para los accidentes cerebrovasculares perinatales. De los 141 neonatos sometidos a seguimiento en el registro europeo, la tasa de nacimientos prematuros fue del 16%; bajo peso al nacer, 17%; y anomalías de comportamiento ulterior en 4% de los niños. No hubo casos de trombosis neonatal (Motta, 2012). Un estudio de 7 años de 26 mujeres con APS y 36 embarazos reportó tres casos de trastorno de autismo espectral, todos asociados con anticuerpos IgG para la β_2 -glucoproteína-1 (Abisror, 2013).

ARTRITIS REUMATOIDE

Esta enfermedad inflamatoria crónica proviene de la disfunción inmunológica, y las células T infiltrantes secretan citoquinas para causar inflamación, poliartritis y síntomas sistémicos. El rasgo fundamental es la sinovitis inflamatoria que suele afectar las articulaciones periféricas. La enfermedad tiene propensión a la destrucción del cartílago, erosiones óseas y deformidades de las articulaciones. El dolor, agravado por el movimiento, se acompaña de hinchazón y sensibilidad. Las manifestaciones extra-articulares incluyen nódulos reumatoides, vasculitis y síntomas pleuropulmonares. Otras dolencias son la fatiga, la anorexia y la depresión. Los criterios del Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de la artritis reumatoide se muestran en el [cuadro 59-7](#). Una puntuación de 6 o mayor cumple los requisitos para el diagnóstico definitivo.

La prevalencia mundial de artritis reumatoide es de 0.5 a 1%; las mujeres se ven afectadas tres veces más que los hombres, y el inicio máximo es de 25 a 55 años (Shah, 2015). Hay una predisposición genética y la heredabilidad se estima en 15 a 30% (McInnes, 2011). Los estudios asociados a todo el genoma han permitido la identificación de más de 30 *loci* involucrados en la patogenia de la artritis reumatoide (Kurkó, 2013). Hay una asociación con los alelos de la molécula principal clase II HLA-DR4 y HLA-DRB1 del complejo de histocompatibilidad (McInnes, 2011; Shah, 2015). El embarazo protege contra el desarrollo de la artritis reumatoide,

CUADRO 59-7 Criterios para la clasificación de la artritis reumatoide

Factor	Criterios	Puntuación
Compromiso de articulaciones	1 grande: hombro, codo, cadera, rodilla, tobillo	0
	2-10 grande	1
	1-3 pequeño: MCP, PIP, pulgar IP, MTP, muñecas	2
	4-10 pequeños	3
	>10 —al menos uno pequeño	5
Pruebas serológicas	RF negativa y ACPA negativa	0
	RF de baja positividad o anti-CCP	2
	RF positivo alto o anti-CCP	3
Reactivos de fase aguda	CRP y ESR normales	0
	CRP o ESR anormales	1
Duración de los síntomas	Menos de 6 semanas	0
	6 semanas o más	1

ACPA (*anti-citrullinated peptide antibody*): anticuerpo peptídico anticitrulinado; CCP (*cyclic citrullinated peptides*): péptidos citrulinados cíclicos; CRP (*C-reactive protein*): proteína C reactiva; ESR (*erythrocyte sedimentation rate*): tasa de sedimentación de eritrocitos; IP (*interphalangeal joint*): articulación interfalángica; MCP (*metacarpophalangeal joint*): articulación metacarpofalángica; MTP (*metatarsophalangeal joint*): articulación metatarsofalángica; PIP (*proximal interphalangeal joint*): articulación interfalángica proximal; RF (*rheumatoid factor*): factor reumatoide.

Criterios establecidos en colaboración con el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo. Un puntaje ≥ 6 cumple con los criterios de diagnóstico.

Datos tomados de Aletaha, 2010; Shah, 2015.

y esto puede estar relacionado con el microquimerismo fetal de HLA-disparatada (Guthrie, 2010). De las demás influencias, el tabaquismo aumenta el riesgo de artritis reumatoide (Papadopoulos, 2005).

■ Tratamiento

El tratamiento está dirigido a aliviar el dolor, reducir la inflamación, proteger las estructuras de las articulaciones y preservar la función. La terapia física y ocupacional y el autotratamiento son esenciales. Hasta hace poco, ácido acetilsalicílico y otras NSAID eran la piedra angular de la terapia, pero no retrasan la progresión de la enfermedad. Según Shah y St. Clair (2015), el metotrexato se ha convertido en el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad preferida (DMARD). Las NSAID sirven como terapia complementaria, pero son importantes para el embarazo porque el metotrexato está contraindicado. Las NSAID convencionales inhiben de forma inespecífica tanto la ciclooxigenasa 1 (COX-1), que es una enzima crítica para la función normal de la plaqueta, como COX-2 que media los mecanismos de la respuesta inflamatoria. Como la gastritis con sangrado agudo es un efecto secundario indeseable común a las NSAID convencionales, se han recomendado los inhibidores más específicos de la COX-2. Sin embargo, su uso a largo plazo se asocia con un mayor riesgo de infarto del miocardio y grandes eventos vasculares (Patrono, 2016).

En una revisión sistemática, se encontró una mayor tasa de malformaciones cardíacas en neonatos expuestos a NSAID en el primer trimestre (Adams, 2012). Además, las NSAID están asociada con abortos precoces espontáneos, constricción del conducto arterioso, e hipertensión pulmonar neonatal. Así pues, deben considerarse los riesgos *versus* los beneficios de estos medicamentos.

Se administra terapia con glucocorticoides en dosis bajas a moderadas para lograr un control más rápido de los síntomas. De es-

tos, la prednisona, 7.5 mg por vía oral diariamente durante los primeros 2 años de enfermedad activa, reduce de manera sustancial las erosiones progresivas de las articulaciones (Kirwan, 1995; Shah, 2015).

El Colegio Americano de Reumatología recomienda varios DMARD que pueden reducir o prevenir el daño de las articulaciones (Singh, 2016). Leflunomida, al igual que el metotrexato, es teratogénica. (Briggs, 2015) (capítulo 12, p. 241). Sulfasalazina, hidroxycloquinona son seguros para su uso en el embarazo (Partlett, 2011). Estos, combinados con inhibidores de la COX-2 y con dosis de prednisona relativamente bajas: de 7.5 a 20 mg al día, por lo general son exitosos para el tratamiento de las exacerbaciones. En una revisión de la exposición al fármaco, una cuarta parte de las mujeres con artritis reumatoide tomaron un DMARD dentro de los primeros 6 meses de concepción (Kuriya, 2011). Durante el embarazo, 4% de las 393 mujeres embarazadas recibieron una medicación de categoría D o X. El metotrexato fue el más común: 2.9%.

Los DMARD biológicos han revolucionado el tratamiento de la artritis reumatoide. Estos incluyen los inhibidores alfa del factor de necrosis tumoral (TNF- α): infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab y etanercept (Shah, 2015). Su uso en el embarazo está limitado y la seguridad fetal es una preocupación (Makol, 2011; Ojeda-Urbe, 2013). En una revisión de la exposición a drogas, 13% de las 393 mujeres se les administró un DMARD inhibidor biológico de citoquinas: principalmente etanercept (Kuriya, 2011). En otra revisión de 300 exposiciones, no se observaron efectos fatales (Berthelot, 2009). Un estudio prospectivo de 38 mujeres encontró resultados similares (Hoxha, 2017). En 74 mujeres expuestas a adalimumab durante el embarazo, no se identificaron riesgos (Burmester, 2017). También, se conoce poco acerca de los efectos en el embarazo de anakinra, un antagonista del receptor de interleukina 1, o de rituximab, un antagonista del antígeno CD20 de células B.

■ Embarazo y artritis reumatoide

La enfermedad mejora durante el embarazo hasta en 90% de las mujeres con artritis reumatoide (de Man, 2008). Los estudios con animales sugieren que esto puede deberse a alteraciones de las células T reguladoras (Muñoz-Suano, 2012). Aun así, algunas mujeres desarrollan la enfermedad durante el embarazo y otras empeoran (Nelson, 1997).

Una desventaja de este respiro durante el embarazo es que después del parto la exacerbación es común (Østensen, 2007). Esto puede provenir de alteraciones posparto en la inmunidad innata (Häupl, 2008b). En una revisión se observó que la exacerbación posparto era más común en las mujeres lactantes (Barrett, 2000a). Estos mismos investigadores dieron seguimiento a 140 mujeres con artritis reumatoide durante 1 a 6 meses después del parto (Barrett, 2000b). Sólo había una caída modesta en la actividad objetiva de la enfermedad y solamente 16% tenía remisión completa. Observaron que, aunque en sentido general la enfermedad en realidad no se exacerbó después del parto, el número medio de articulaciones inflamadas aumentó significativamente.

Algunos estudios reportan un efecto protector del embarazo contra el desarrollo de artritis reumatoide de nueva aparición. En un estudio caso-control de 88 mujeres afectadas, hubo un efecto protector del embarazo a largo plazo, pero la probabilidad de ocurrencia de artritis reumatoide de nueva aparición aumentó seis veces durante los primeros 3 meses posteriores al parto (Silman, 1992). Pikwer y sus colegas (2009) reportaron una reducción significativa en el riesgo de artritis posterior en mujeres que lactaron más de 12 meses.

Estos hallazgos pueden reflejar interferencia de las hormonas sexuales en varios procesos putativos implicados en la patogenia de la artritis, incluyendo la inmunoregulación (Häupl, 2008a, b). Primero, Unger y asociados (1983) informaron que la mejoría de la artritis reumatoide se correlacionaba con los niveles séricos de la *glucoproteína alfa₂ asociados con el embarazo*. Este compuesto tiene propiedades inmunosupresoras. Segundo, Nelson y colaboradores (1993) observaron que la mejoría de la enfermedad se asociaba con una disparidad en los antígenos HLA clase II entre madre y feto. Ellos sugirieron que la respuesta inmune materna a los antígenos HLA paternos puede desempeñar un papel en la remisión de la artritis inducida por el embarazo. Además de la activación de monocitos, también puede haber activación de los linfocitos T (Förger, 2008).

■ Artritis reumatoide juvenil

Este grupo de enfermedades es la causa más frecuente de artritis crónica en los niños y persiste hasta la adultez. En 76 embarazos de 51 mujeres noruegas afectadas, el embarazo no tuvo efectos en la presentación clínica, pero la actividad de la enfermedad, por lo general, quedó inactiva o se mantuvo así durante el embarazo (Østensen, 1991). Las exacerbaciones posparto fueron comunes como se discutió para la artritis reumatoide. A menudo en estas mujeres se desarrollan deformidades de las articulaciones, y 15 de los 20 partos por cesárea se realizaron debido a contracción pélvica o prótesis articulares. Los resultados de un resumen de 39 mujeres polacas con artritis reumatoide juvenil fueron similares (Musiiej-Nowakowska, 1999).

Esta artritis augura pocos resultados adversos del embarazo. El riesgo de parto prematuro aumenta, pero el desarrollo fetal posterior es normal (Mohamed, 2016; Rom, 2014; Wallenius, 2014). Según un estudio de cohorte la severidad de la enfermedad en el embarazo temprano predecía parto prematuro y restricción del crecimiento fetal (Bharti, 2015). Otro estudio de 190 embarazos con seguimiento desde el primer trimestre hasta el parto encontró que las pacientes con puntuaciones bajas de acti-

vidad de la enfermedad en el primer el trimestre eran propensas a tener baja actividad de la enfermedad o remisión en el tercer trimestre (Ince-Askan, 2017). En un estudio de 1 807 nacimientos, Remaues y asociados (2017) reportaron un incremento en la incidencia de parto prematuro, restricción del crecimiento fetal y preeclampsia.

El tratamiento primario de las mujeres sintomáticas durante el embarazo es a base de ácido acetilsalicílico y NSAID. Estos se utilizan con adecuada preocupación por los efectos en el primer trimestre, la hemostasia alterada, gestación prolongada, cierre prematuro del conducto arterioso y circulación pulmonar persistente. También se prescriben como se indica los corticosteroides en dosis bajas. Se han administrado compuestos de oro en el embarazo (Almarzouqi, 2007).

La terapia inmunosupresora con azatioprina, ciclofosfamida, o metotrexato no se usa rutinariamente durante el embarazo. Sólo se considera azatioprina durante el embarazo temprano debido a que los otros agentes son teratógenos (Briggs, 2015). Como se discutió en la página 1147, los DMARD que incluyen sulfasalazina e hidroxiquina son aceptables para uso en el embarazo.

Si la columna cervical está involucrada, se requiere atención particular durante el embarazo. La subluxación es común y el embarazo, al menos en teoría, predispone a la misma debido a la laxitud de las articulaciones. Es importante destacar que hay preocupaciones con respecto a la anestesia durante la intubación endotraqueal.

Tras el embarazo en mujeres con artritis reumatoide y su forma juvenil, los consejos acerca de la anticoncepción pueden incluir el uso de una combinación de anticonceptivos orales, los cuales son una elección lógica debido a su eficacia y su potencial para producir una mejoría de la enfermedad (Farr, 2010). Dicho esto, todos los métodos anticonceptivos son apropiados.

ESCLEROSIS SISTÉMICA: ESCLERODERMIA

Este es un trastorno crónico del tejido conjuntivo multisistémico de etiología desconocida. Se caracteriza por el daño microvascular, activación del sistema inmunitario que conduce a la inflamación, y deposición excesiva de colágeno en la piel y, a menudo, en pulmones, corazón, tracto gastrointestinal y riñones. Aunque no es común, muestra un predominio femenino de 5 a 1, y afecta típicamente a las mujeres de 30 a 50 años de edad (Meier, 2012; Varga, 2015).

Esta fuerte prevalencia de esclerodermia en las mujeres y su mayor incidencia en los años posteriores al parto dan fe de la hipótesis de que el *microquimerismo* está involucrado como se discutió anteriormente (p. 1139) (Lambert, 2010). Artlett y colaboradores (1998) demostraron la presencia de DNA cromosómico tipo Y en casi la mitad de las mujeres con esclerosis sistémica en comparación con sólo 4% de los controles. Rak y sus colegas (2009b) identificaron el microquimerismo masculino en células mononucleares de la sangre periférica con más frecuencia en mujeres con esclerodermia limitada *versus* difusa: 20 contra 5%.

■ Curso clínico

El sello distintivo es la sobreproducción de colágeno normal. En la forma más benigna —*esclerosis sistémica cutánea limitada*— la progresión es lenta. Con la *esclerosis sistémica cutánea difusa*, el engrosamiento cutáneo progresa rápidamente, y la fibrosis de la piel va seguida de fibrosis del tracto gastrointestinal, especialmente el esófago distal (Varga, 2015). La fibrosis intersticial pulmonar junto con cambios vasculares puede causar hipertensión pulmonar, que se desarrolla en un 15% de las pacientes. Los anticuerpos an-

tinucleares se encuentran en 95% de las pacientes, y a menudo se desarrolla inmunoincompetencia.

El fenómeno de Raynaud, que incluye episodios de isquemia digital inducidos por el frío, se observa en 95% de las pacientes, y también puede producirse hinchazón de las extremidades distales y la cara. La mitad de las pacientes tienen síntomas de afectación esofágica, especialmente la plenitud y el dolor epigástrico quemante. La afectación pulmonar es frecuente y provoca disnea. La tasa de supervivencia acumulada en un periodo de 10 años es del 70% en las personas con fibrosis pulmonar, y la hipertensión arterial pulmonar es la principal causa de muerte (Joven, 2010; Varga, 2015). Las mujeres con enfermedad cutánea limitada como el síndrome CREST —*calcinosis, fenómeno de Raynaud, afectación esofágica, esclerodactilia y telangiectasia*— tienen una enfermedad más leve.

El *síndrome de superposición* se refiere a la esclerosis sistémica con características de otros trastornos del tejido conjuntivo. La *enfermedad mixta del tejido conjuntivo* es un término usado para el síndrome que involucra características de SLE, esclerosis sistémica, polimiositis, artritis reumatoide y títulos elevados de anticuerpos anti-ribonucleoproteínicos (RNP) (véase cuadro 59-1). El trastorno también se denomina *enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo* (Spinillo, 2008).

Aunque la esclerosis sistémica es incurable, el tratamiento dirigido a la afectación del órgano terminal a veces puede aliviar los síntomas y mejorar la función. La afectación renal y la hipertensión son a menudo comórbidas. A veces, los inhibidores de la ACE pueden ser necesarios para el control de la presión sanguínea a pesar de su teratogenicidad conocida. La *crisis renal por esclerodermia* se desarrolla hasta en la cuarta parte de estas pacientes y se caracteriza por vasculopatía obliterante de las arterias renales corticales. Esto conduce a insuficiencia renal e hipertensión maligna. La enfermedad pulmonar restrictiva intersticial es frecuente y a menudo se convierte en una amenaza para la vida. La hipertensión pulmonar asociada se trata con bosentán o sildenafil (capítulo 49, p. 960).

■ Embarazo y esclerosis sistémica

La prevalencia de esclerodermia en el embarazo se aproxima a 1 en 22 000 embarazos (Chakravarty, 2008). Estas mujeres generalmente tienen enfermedad estable durante la gestación si su función de base es buena. Como tal vez se esperaba, la disfagia y la esofagitis por reflujo se agravan con el embarazo (Steen, 1999). La disfagia es el resultado de la pérdida de motilidad esofágica por disfunción neuromuscular. Utilizando la manometría se observa una disminución en la amplitud o la desaparición de las ondas peristálticas en los dos tercios inferiores del esófago. El tratamiento sintomático para el reflujo se describe en el capítulo 54 (p. 1046).

Las mujeres con insuficiencia renal e hipertensión maligna tienen una mayor incidencia de preeclampsia superpuesta. Se debe considerar la interrupción del embarazo en presencia de un empeoramiento rápido de la enfermedad renal o cardíaca. Como se comentó, la crisis renal es una amenaza para la vida y se trata con inhibidores de ACE, pero no mejora con el parto (Gayed, 2007). La hipertensión pulmonar por lo general contraindica el embarazo.

Se puede anticipar el parto vaginal, a menos que el engrosamiento del tejido blando forjado por la esclerodermia produce distocia que requiere parto por cesárea. La intubación traqueal para anestesia general tiene preocupaciones especiales debido a la capacidad limitada de las mujeres para abrir bien la boca (Sobanski, 2016). Debido a la disfunción esofágica, la aspiración también es más probable, y la analgesia epidural es preferible. Se re-

comienda el calentamiento de la sala de parto y los líquidos intravenosos, el uso de mantas y calcetines adicionales, y de guantes para mejorar la circulación alterada del fenómeno de Raynaud. Se recomiendan dosis de hidrocortisona para el estrés en caso de que se haya utilizado corticosteroides con frecuencia (Sobanski, 2016).

Los resultados maternos y fetales se correlacionan con la gravedad de la enfermedad subyacente. En una revisión de 214 grávidas con esclerosis sistémica, 45% tenía enfermedad difusa. Las principales complicaciones incluyen crisis renal en tres, y mayores tasas de parto prematuro (Steen, 1989, 1999). Chung y colaboradores (2006) también informaron tasas elevadas de parto prematuro, restricción del crecimiento fetal y mortalidad perinatal. Un estudio multifocal de 109 embarazos de 25 centros reportó mayores tasas de parto prematuro, restricción del crecimiento fetal y neonatos con muy poco peso al nacer (Taraborelli, 2012). Estos probablemente estén relacionados con anomalías placentarias que incluyen vasculopatía decidual, aterosclerosis aguda, e infartos (Sobanski, 2016).

La esclerodermia puede estar asociada con la subfertilidad (Bernatsky, 2008; Lambe, 2004). Para las mujeres que no eligen el embarazo, son aceptables varios métodos anticonceptivos reversibles. Sin embargo, probablemente no se deben usar agentes hormonales, especialmente los anticonceptivos orales combinados, especialmente en mujeres que presentan afectación pulmonar, cardíaca o renal. Debido a la progresión a menudo implacable de la esclerosis sistémica permanente, también se considera la esterilización.

SÍNDROMES DE VASCULITIS

La inflamación y el daño a los vasos sanguíneos pueden ser primarios o causados por otra enfermedad. Se supone que la deposición del complejo inmune subyace en la mayoría de los casos (Langford, 2015). Los tipos primarios incluyen poliarteritis nodosa, arteritis temporal o de células gigantes, arteritis de Takayasu, púrpura de Schönlein-Henoch, síndrome de Behçet y enfermedad cutánea o arteritis por hipersensibilidad (Goodman, 2014). La vasculitis de vasos capilares tales como *granulomatosis con poliangitis* y *granulomatosis eosinofílica con poliangitis* tienen anticuerpos dirigidos contra las proteínas en los gránulos citoplasmáticos de los leucocitos —*anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos* —ANCA (Pagnoux, 2016).

■ Poliarteritis nodosa

Esta vasculitis necrotizante de arterias pequeñas y medianas se caracteriza clínicamente por mialgia, neuropatía, trastornos gastrointestinales, hipertensión y enfermedad renal (Goodman, 2014). Aproximadamente una tercera parte de los casos se asocia con antigenemia de la hepatitis B (Langford, 2015). Los síntomas son inespecíficos, y la fiebre, la pérdida de peso y el malestar están presentes en más de la mitad de casos. El diagnóstico se realiza mediante biopsia, y el tratamiento consiste en altas dosis de prednisona más ciclofosfamida. La vasculitis debida a la antigenemia de la hepatitis B responde a los antivirales, glucocorticosteroides, e intercambio de plasma (capítulo 55, p. 1063).

Sólo unos pocos informes describen la poliarteritis nodosa asociada con el embarazo. De las 12 grávidas afectadas, la poliarteritis se manifestó durante el embarazo en siete, y era rápidamente fatal a las 6 semanas postparto (Owen, 1989). El diagnóstico no se realizó hasta la realización de la autopsia en seis de las siete mujeres. Cuatro mujeres continuaron el embarazo, lo que dio lugar a un nacido muerto y tres resultados exitosos.

■ Granulomatosis con poliangitis

Anteriormente conocida como granulomatosis de Wegener, se trata de una vasculitis granulomatosa necrotizante de los vasos capilares, que afecta la parte superior y el tracto respiratorio inferior y los riñones (Pagnoux, 2016). La enfermedad frecuentemente incluye la sinusitis y la enfermedad nasal 90%; infiltrados, cavidades o nódulos pulmonares 85%; glomerulonefritis 75%; y lesiones musculoesqueléticas 65% (Sneller, 1995). Al menos 90% tiene poliangitis (Langford, 2015). Es poco común y generalmente se observa después de los 50 años. Koukoura y asociados (2008) revisaron 36 casos en asociación con el embarazo y observaron una tasa más alta de parto prematuro. En otro informe, una segunda mujer tenía neumonitis relacionada con la enfermedad, pero el embarazo no parece afectar la actividad de la enfermedad (Pagnoux, 2011). Como la estenosis subglótica se manifiesta hasta en la cuarta parte de las pacientes, el equipo de anestesia es idealmente consultado antes del parto (Engel, 2011).

Los corticosteroides son un tratamiento estándar, pero también se puede usar terapia con azatioprina, ciclosporina e IVIG. Para la enfermedad severa al final del segundo o tercer trimestre, la administración de ciclofosfamida en combinación con prednisona parece aceptable.

■ Arteritis de Takayasu

También llamada *enfermedad sin pulso*, esta es una arteritis inflamatoria crónica que afecta los vasos gruesos (Goodman, 2014). A diferencia de la *arteritis temporal* que se desarrolla casi exclusivamente después de los 55 años, el inicio de la arteritis de Takayasu se produce casi siempre antes de los 40 años. Está asociada con angiografía anormal de la aorta superior y sus ramas principales y con deterioro vascular de la extremidad superior. La muerte por lo general resulta de la insuficiencia cardíaca congestiva o eventos cerebrovasculares. La angiografía por tomografía computarizada o resonancia magnética puede detectar este trastorno antes del desarrollo de compromiso vascular grave. La arteritis de Takayasu puede responder sintomáticamente al tratamiento con corticosteroides, aunque no es curativo. El bypass quirúrgico o la angioplastia mejora las tasas de supervivencia.

La hipertensión renovascular comórbida grave, la afectación cardíaca, o la hipertensión pulmonar empeora el pronóstico del embarazo (Singh, 2015). La hipertensión es relativamente común y debe controlarse con cuidado. La presión arterial se mide de forma más precisa en la extremidad inferior. En general, el pronóstico para el embarazo es bueno (Johnston, 2002). En un estudio de 58 mujeres con arteritis de Takayasu se observó un riesgo elevado de hipertensión y preeclampsia relacionado con el embarazo, pero con resultados maternos y fetales generales favorables (Gudbrandsson, 2017). Un estudio de 52 pacientes comparando los resultados obstétricos antes y después del diagnóstico reportó mayores tasas de complicaciones obstétricas después del diagnóstico. Estas complicaciones incluían preeclampsia, parto prematuro y la restricción del crecimiento fetal o muerte (Comarmond, 2015). La afectación de la aorta abdominal augura peores resultados perinatales (Sharma, 2000). Se prefiere el parto vaginal y se ha recomendado la analgesia epidural para el trabajo de parto y el parto.

■ Otras vasculitis

La *púrpura de Schönlein-Henoch* es infrecuente después de la infancia. Tayabali y colaboradores (2012) revisaron 20 embarazos complicados por esta vasculitis y describieron lesiones cutáneas en tres cuartos de ellos. Aproximadamente la mitad tenía artralgias. Para la *enfermedad de Behçet*, Gungor y sus colegas (2014) describieron 298 embarazos en 94 mujeres y encontraron mayo-

res tasas de aborto involuntario y bebés más pequeños en comparación con los controles sanos. Antes conocida como *vasculitis de Churg-Strauss*, la granulomatosis eosinofílica con poliangitis es rara en el embarazo (Jennette, 2013). Hot y asociados (2007) describieron a una mujer embarazada que respondió a la terapia con IVIG. Corradi y sus asociados (2009) describieron una mujer de 35 años a término afectada cuya vasculitis necrotizante comprometía el corazón, y que posteriormente se sometió a trasplante cardíaco. Edwards (2015) describió a una mujer que desarrolló recaídas posparto de esta vasculitis en cada uno de los dos embarazos.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Estas son causas adquiridas y potencialmente tratables de debilidad musculoesquelética, con una prevalencia de 1 en 100 000 personas (Dalakas, 2012). Hay tres grupos principales: las del complejo polimiositis-dermatomiositis y miositis por cuerpos de inclusión, y todos se presentan con debilidad muscular asimétrica progresiva. Tienen una asociación variable con las enfermedades del tejido conjuntivo, neoplasias, drogas, enfermedades autoinmunes sistémicas como la enfermedad de Crohn, e infecciones virales, bacterianas y parasitarias.

La *polimiositis* se manifiesta como una miopatía inflamatoria subaguda que con frecuencia se asocia a los trastornos autoinmunes del tejido conjuntivo. La *dermatomiositis* se manifiesta como una erupción característica que acompaña o precede la debilidad. Los descubrimientos de laboratorio incluyen niveles elevados de enzimas musculares en suero y un electromiograma anómalo. La confirmación es a través de biopsia, que muestra infiltrados inflamatorios perivasculares y perimisiales, vasculitis y degeneración de la fibra muscular. Suele desarrollarse solo, pero puede superponerse con esclerosis sistémica o enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

Las teorías predominantes sugieren que los síndromes son causados por infecciones virales, trastornos autoinmunes, o ambos. *Es importante destacar que, aproximadamente 15% de los adultos que desarrollan dermatomiositis tienen un tumor maligno asociado.* El tiempo que media entre la miositis y la aparición del tumor puede ser de varios años. El cáncer asociado se presenta con mayor frecuencia en los senos, pulmón, estómago y ovario. La enfermedad suele responder a dosis altas de corticosteroides, medicamentos inmunosupresores tales como azatioprina o metotrexato, o IVIG (Dalakas, 2012; Linardaki, 2011).

Las experiencias en el embarazo se obtienen principalmente de series de casos y revisiones. Chen y sus colegas (2015) encontraron 17 mujeres con polimiositis/dermatomiositis en un estudio de nacimientos en un grupo poblacional de Australia. Estas mujeres tenían mayores tasas de hipertensión (23%), hemorragia anteparto (11%), parto por cesárea (88%) y parto prematuro (35%). Otra serie de 60 mujeres con dermatomiositis y 38 con polimiositis puso de manifiesto que en 80%, el embarazo no tuvo efectos adversos en su enfermedad. Otros investigadores han reportado resultados similares (Misumi, 2015; Pinal-Fernández, 2014). Rosenzweig y sus colegas (1989) revisaron 24 resultados del embarazo en 18 mujeres con enfermedad primaria. De estos, la cuarta parte tuvo una exacerbación en el segundo o tercer trimestre. En 12 de ellas, en las que la enfermedad se manifestó primero durante el embarazo, la mitad de los ocho embarazos resultó en muerte perinatal y una mujer falleció después del parto. A partir de su revisión, Doria y asociados (2004) concluyeron que el resultado del embarazo se relacionó con la actividad de la dermatomiositis y que la enfermedad de nueva aparición era particularmente agresiva.

TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Numerosas mutaciones heredadas involucran los genes que codifican las proteínas estructurales del hueso, piel, cartílago, vasos sanguíneos y membranas basales. Aunque los tejidos conjuntivos contienen muchas macromoléculas complejas como la elastina y más de 30 proteoglicanos, los constituyentes más comunes son colágenos fibrilares de tipos I, II y III. Diversas mutaciones, algunas recesivamente y otras de herencia dominante, dan lugar a síndromes clínicos que incluyen los síndromes de Marfan y Ehlers-Danlos, osteogénesis imperfecta, condrodisplasias y epidermolisis bulosa. De preocupación durante el embarazo es la predilección de que estos trastornos resulten en aneurismas aórticos (Schoenhoff, 2013).

■ Síndrome de Marfan

Este es un trastorno autosómico dominante del tejido conjuntivo que tiene una prevalencia poblacional de 1 en 3 000 a 5 000 (Prockop, 2015). El síndrome de Marfan afecta a ambos sexos por igual. El síndrome se debe a una fibrilina anormal (un componente de la elastina) causada por cualquiera de varias mutaciones diferentes en el gen *FBN1* (Biggin, 2004). Ubicado en el cromosoma 15q21, el *FBN1*, tiene una alta tasa de mutación, y hay muchos casos subclínicos leves. Existe un 50% de riesgo de transmisión de la enfermedad a la descendencia; sin embargo, la capacidad de predecir la gravedad de la enfermedad en la progenie está limitada por la falta de correlación genotipo-fenotipo distintiva y la gran variabilidad clínica. Actualmente, los diagnósticos preimplantación y prenatales se limitan al 80% de los casos en que la mutación en el gen *FBN1* es conocida (Smok, 2014).

En la enfermedad grave, hay degeneración de la capa media de la aorta. Esta debilidad predispone a dilatación aneurismática de la aorta o disección de la misma, que aparece más comúnmente durante el embarazo (Curry, 2014; Roman, 2016). El síndrome de Marfan que complica el embarazo se discute con más detalles en el capítulo 49 (p. 967).

■ Síndrome de Ehlers-Danlos

Esta enfermedad se caracteriza por diversos cambios en los tejidos conjuntivos, incluyendo hiperelasticidad de la piel. En los tipos más severos, la rotura de cualquiera de las arterias cerebrales puede causar un sangrado o infarto cerebral. Hay varios tipos de enfermedades basadas en la piel, articulaciones, u otra afectación tisular. Algunas son autosómicas dominantes, otras son recesivas y algunas están ligadas al X (Solomons, 2013). Su prevalencia agregada se aproxima a 1 de cada 5 000 nacimientos (Prockop, 2015). Los tipos I, II y III son autosómicamente dominantes, y cada uno representa cerca del 30% de los casos. El tipo IV es poco común, pero se sabe que predispone al parto prematuro, rotura materna de los vasos gruesos, hemorragia posparto y ruptura del útero (Pepin, 2000). En la mayoría, el defecto molecular subyacente afecta al colágeno o procolágeno.

En general, las mujeres con síndrome de Ehlers-Danlos tienen una mayor frecuencia de rotura prematura de membranas, parto prematuro y hemorragia antes y después del parto (Volkov, 2006). Dicho esto, un reciente estudio grupal de 314 mujeres no reportó mayor riesgo de resultados adversos del embarazo, incluyendo nacimiento prematuro (Sundelin, 2017). Se han descrito varios casos de ruptura uterina espontánea (Rudd, 1983). La fragilidad del tejido dificulta la reparación de la episiotomía y la cesárea. Hurst y sus colegas (2014) estudiaron a 1 769 mujeres encuestadas de la Fundación Nacional Ehlers-Danlos y encontraron una tasa de parto prematuro del 25% y una tasa de infertilidad del 44%. Se

ha reportado una muerte materna y fetal por rotura espontánea de la arteria ilíaca derecha (Esaka, 2009). Bar-Yosef y asociados (2008) describieron a un recién nacido con fracturas múltiples del cráneo y hemorragia intracraneal congénitas causadas por Ehlers-Danlos tipo VIIC.

■ Osteogénesis imperfecta

Este trastorno tiene una prevalencia de 1 en 20 000 nacimientos para el tipo I y 1 en 60 000 para el tipo II. Se caracteriza por huesos frágiles y las pacientes afectadas a menudo tienen esclerótica azul, pérdida de audición, múltiples fracturas óseas previas y anomalías dentales. Existen hasta 15 subtipos basados en el gen causal y el cuadro clínico, que varía de leve a grave (Van Dijk, 2010). La herencia genética incluye patrones autosómicos dominantes, autosómicos recesivos y esporádicos. El tipo I es la forma más ligera y la mutación típica afecta al gen *COL1A1* (Sykes, 1990). El tipo II suele ser letal en el útero (Prockop, 2015).

Las mujeres con osteogénesis imperfecta, más comúnmente tipo I, pueden tener embarazos exitosos. Dicho esto, varios riesgos en el embarazo incluyen fracturas, complicaciones relacionadas con escoliosis con enfermedad pulmonar restrictiva, micrognatia, dientes quebradizos, columna cervical inestable, ruptura uterina y desproporción cefalopélvica. En una retrospectiva grupal de 295 mujeres con osteogénesis imperfecta se observó mayores riesgos de hemorragia anteparto, desprendimiento, restricción del crecimiento fetal, malformaciones congénitas y parto prematuro (Ruiter-Ligeti, 2016). No es inusual que las mujeres afectadas entren en el embarazo teniendo de 20 a 30 fracturas previas. La mayoría requiere un tratamiento mínimo aparte del manejo de las fracturas y la consideración de bifosfonatos para disminuir la pérdida ósea.

Dependiendo del tipo de osteogénesis imperfecta, el feto puede verse afectado y también sufrir fracturas en el útero o durante el parto (capítulo 10, p. 210). En muchas situaciones se dispone del diagnóstico prenatal, si se desea, y se evalúa la terapia con células madre en el útero (Couzin-Frankel, 2016).

REFERENCIAS

- Abisror N, Mekinian A, Lachassinne E, *et al.* Autism spectrum disorders in babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(3):348.
- Adams K, Bombardier C, van der Heijde DM, *et al.* Safety of pain therapy during pregnancy and lactation in patients with inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl* 2012;90:59.
- Adams KM, Nelson JL. Microchimerism: an investigative frontier in autoimmunity and transplantation. *JAMA* 2004;291:1127.
- Adams M. Measurement of lupus anticoagulants: an update on quality in laboratory testing. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(3):267.
- Ahmed K, Darakhshan A, Au E, *et al.* Postpartum spontaneous colonic perforation due to antiphospholipid syndrome. *World J Gastroenterol* 2009;15(4):502.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *et al.* 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1580.
- Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus* 2013;22(1):6.
- Almarzouqi M, Scarsbrook D, Klinkhoff A, *et al.* Gold therapy in women planning pregnancy: outcomes in one center. *J Rheumatol* 2007;34:1827.
- Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, *et al.* Tissue factor in antiphospholipid syndrome: shifting the focus from coagulation to endothelium. *Rheumatology* 2003;42:1029.
- Amengual O, Fujita D, Otta E, *et al.* Primary prophylaxis to prevent obstetric complications in asymptomatic women with antiphospholipid antibodies: a systematic review. *Lupus* 2015;24(11):1135.

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Antiphospholipid syndrome. *Practice Bulletin* Nro. 132, December 2012, Reaffirmed 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Antepartum fetal surveillance. *Practice Bulletin* Nro. 145, July 2014, Reaffirmed 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Advisory on low-dose aspirin and prevention of preeclampsia: updated recommendations. July 11, 2016b.
- Andreoli M, Nalli FC, Reggia R, *et al.* Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2012;38:1197.
- Arbuckle MF, McClain MT, Ruberstone MV, *et al.* Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526.
- Artlett CM, Smith B, Jimenez SA, *et al.* Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:1186.
- Avalos I, Tsokos GC. The role of complement in the antiphospholipid syndrome-associated pathology. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;34(2-3):141.
- Bar-Yosef O, Polak-Charcon S, Hoffman C, *et al.* Multiple congenital skull fractures as a presentation of Ehlers-Danlos syndrome type VIIC. *Am J Med Genet A* 2008;146A:3054.
- Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, *et al.* Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2000a;43:1010.
- Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, *et al.* Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum* 2000b;42:1219.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, *et al.* VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e691S.
- Bernatsky S, Hudson M, Pope J, *et al.* Assessment of reproductive history in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1661.
- Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, *et al.* Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine* 2009;76(1):28.
- Bertsias G, Ionnidis JPA, Boletis J, *et al.* EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus (SLE). *Ann Rheum Dis* 2008;67(2):195.
- Bharti B, Lindsay SP, Wingard DL, *et al.* Disease severity and pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: results from the Organization of Teratology Information Specialists Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *J Rheumatol* 2015;42:1376.
- Biggin A, Holman K, Brett M, *et al.* Detection of thirty novel FBN1 mutations in patients with Marfan syndrome or a related fibrillinopathy. *Hum Mutat* 2004;23:99.
- Binder WD, Traum AZ, Makar RS, *et al.* Case 37-2010: a 16-year-old girl with confusion, anemia, and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010;363(24):2352.
- Borden M, Parke A. Antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus. *Drug Saf* 2001;24:1055.
- Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C, *et al.* Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus* 2012;21(12):1271.
- Branch DW, Gibson M, Silver RM, *et al.* Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;363:18.
- Branch DW, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol* 2003;101:1333.
- Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
- Burmester GR, Landewe R, Genovese MC, *et al.* Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(2):414.
- Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, *et al.* Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;163(3):153.
- Buyon JP, Winchester RJ, Slade SG, *et al.* Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. Comparison of enzyme-linked immunoabsorbent assay and immunoblot for measurement of anti SSA/Ro and anti SSB/La antibodies. *Arthritis Rheum* 1993;36:1263.
- Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, *et al.* A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrol* 2016;29(3):277.
- Carbone J, Orera M, Rodriguez-Mahou M, *et al.* Immunological abnormalities in primary APS evolving into SLE: 6 years' follow-up in women with repeated pregnancy loss. *Lupus* 1999;8:274.
- Cervera R, CAPS Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the "CAPS Registry." *Lupus* 2010;19(4): 412.
- Chakravarty EF, Khanna D, Chung L, *et al.* Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 2008;111(4):927.
- Chen JS, Roberts CL, Simpson JM, *et al.* Pregnancy outcomes in women with rare autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(12):3314.
- Chiou AS, Sun G, Kim J, *et al.* Cutaneous neonatal lupus arising in an infant conceived from an oocyte donation pregnancy. *JAMA Dermatol* 2016;152(7):846.
- Chung L, Flyckt RL, Colon I, *et al.* Outcome of pregnancies complicated by systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Lupus* 2006;15:595.
- Clark CA, Spitzer KA, Crowther MA, *et al.* Incidence of postpartum thrombosis and preterm delivery in women with antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *J Rheumatol* 2007;34:992.
- Clowse ME, Jamison M, Myers E, *et al.* A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:127.e1.
- Cohen D, Buurma A, Goemaere NN, *et al.* Classical complement activation as a footprint for murine and human antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Pathol* 2011;225(4):502.
- Comarmond C, Mirault T, Baird L, *et al.* Takayasu arteritis and pregnancy. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(12):3262.
- Corradi D, Maestri R, Facchetti F, *et al.* Postpartum Churg-Strauss syndrome with severe cardiac involvement: description of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2009;28(6):739.
- Couzin-Frankel J. The savior cells? *Science* 2016;352(6283):284.
- Cruz GI, Shao X, Quach H, *et al.* A child's HLA-DRB1 genotype increases maternal risk of systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2016;74:201.
- Curry R, Gelson E, Swan L, *et al.* Marfan syndrome and pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *BJOG* 2014;121(5):610.
- Cutolo M, Capellino S, Sulli A, *et al.* Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1089:538.
- D'Cruz D. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11(1):52.
- da Silva Florim GM, Caldas HC, Pavarino EC, *et al.* Variables associated to fetal microchimerism in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol* 2016;35(1):107.
- Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion body myositis. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
- de Jesus GR, Rodrigues G, de Jesus NR, *et al.* Pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome: what is the impact of treatment? *Curr Rheumatol Rep* 2014;16:403.
- de Jesus GR, Rodrigues BC, Lacerda MI, *et al.* Gestational outcomes in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2017;26:537.
- de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, *et al.* Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum* 2008;59:1241.
- Dizon-Townson D, Branch DW. Anticoagulant treatment during pregnancy: an update. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:55S.
- Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, *et al.* Pregnancy in rare autoimmune rheumatic diseases: UCTD, MCTD, myositis, systemic vasculitis and Behçet disease. *Lupus* 2004;13:690.
- Edwards MH, Curtis EM, Ledingham JM, *et al.* Postpartum onset and subsequent relapse of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *BMJ Case Rep* 2015;pii: bcr2015210373, 2015.
- Egerman RS, Ramsey RD, Kao LW, *et al.* Hypertensive disease in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1676.
- Empson M, Lassere M, Craig J, *et al.* Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD002859.
- Engel NM, Gramke HF, Peeters L, *et al.* Combined spinal-epidural anaesthesia for a woman with Wegener's granulomatosis with subglottic stenosis. *Int J Obstet Anesth* 2011;20(1):94.
- Ernest JM, Marshburn PB, Kutteh WH, *et al.* Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. *Semin Reprod Med* 2011;29:522.
- Esaka EJ, Golde SH, Stever MR, *et al.* A maternal and perinatal mortality in pregnancy complicated by the kyphoscoliotic form of Ehlers-Danlos syndrome. *Obstet Gynecol* 2009;113(2):515.
- Farr SL, Folger SG, Paulen ME, *et al.* Safety of contraceptive methods for women with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Contraception* 2010;82(1): 64.
- Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, *et al.* Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(6):1070.

- Förger F, Marcoli N, Gadola S, *et al.* Pregnancy induces numerical and functional changes of CD4+CD25 high regulatory T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(7):984.
- Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology* 2007; 46:1634.
- Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:1033.
- Goodman R, Dellaripa PF, Miller AL, *et al.* An unusual case of abdominal pain. *N Engl J Med* 2014;370:70.
- Götestam Skörpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, *et al.* The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75(5):795.
- Gudbrandsson B, Wallenius M, Garen T, *et al.* Takayasu arteritis and pregnancy: a population based study on outcome and mother-child related concerns. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69(9):1384.
- Gungor AN, Kalkan G, Oguz S, *et al.* Behçet disease and pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41(6):617.
- Guthrie KA, Dugowson CE, Voigt LF, *et al.* Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2010;62(7): 1842.
- Hadar E, Zafrir-Danieli H, Blickstein D, *et al.* Antiphospholipid antibodies characteristics and adverse pregnancy outcomes. Abstract No. 748, *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S434.
- Haddow JE, Rote NS, Dostal Johnson D, *et al.* Lack of an association between late fetal death and antiphospholipid antibody measurements in the 2nd trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1308.
- Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
- Hamed HO, Ahmed SR, Alzolibani A, *et al.* Does cutaneous lupus erythematosus have more favorable pregnancy outcomes than systemic disease? A two-center study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92(8):934.
- Hanly JG, Gladman DD, Rose TH, *et al.* Lupus pregnancy: a prospective study of placental changes. *Arthritis Rheum* 1988;31:358.
- Harris EN, Spinnato JA. Should anticardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1272.
- Häupl T, Østensen M, Grützkau A, *et al.* Interaction between rheumatoid arthritis and pregnancy: correlation of molecular data with clinical disease activity measures. *Rheumatology (Oxford)* 2008a;47(Suppl 1):19.
- Häupl T, Østensen M, Grützkau A, *et al.* Reactivation of rheumatoid arthritis after pregnancy: increased phagocyte and recurring lymphocyte gene activity. *Arthritis Rheum* 2008b;58(10):2981.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- Holers VM, Girardi G, Mo L, *et al.* Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 2002;195:211.
- Hot A, Perard L, Coppere B, *et al.* Marked improvement of Churg-Strauss vasculitis with intravenous gamma globulins during pregnancy. *Clin Rheumatol* 2007;26(12):2149.
- Hoxha A, Calligaro A, Di Poi E, *et al.* Pregnancy and foetal outcomes following anti-tumor-necrosis factor alpha therapy: a prospective multicentre study. *Joint Bone Spine* 2017;84(2):169.
- Hurst BS, Lange SS, Kullstam SM, *et al.* Obstetric and gynecologic challenges in women with Ehlers-Danlos syndrome. *Obstet Gynecol* 2014;123(3):506.
- Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, *et al.* Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):519.
- Ince-Askan H, Hazes JM, Dolhain RJ, *et al.* Identifying clinical factors associated with low disease activity and remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Arthritis Care Res* 2017;69(9):1297.
- Iwasawa Y, Kawana K, Fujii T, *et al.* A possible coagulation-independent mechanism for pregnancy loss involving beta(2) glycoprotein 1-dependent antiphospholipid antibodies and CD1d. *Am J Reprod Immunol* 2012; 67(1):54.
- Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, *et al.* Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/ Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012;126(1):76.
- Izmirly PM, Saxena AM, Kim MY, *et al.* Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/ Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation* 2011;124:1927.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, *et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1.
- Jimenez SA, Artlett CM. Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:86.
- Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM, *et al.* Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002;55:481.
- Joven BE, Almodovar R, Carmona L, *et al.* Survival, causes of death, and risk factors associated with mortality in Spanish systemic sclerosis patients: results from a single university hospital. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39(4): 285.
- Julkunen H, Kurki P, Kaaja R, *et al.* Isolated congenital heart block. Long-term outcome of mothers and characterization of the immune response to SS-A/ Ro and to SS-B/La. *Arthritis Rheum* 1993;36(11):1588.
- Keeling SO, Oswald AE. Pregnancy and rheumatic disease: "By the book" or "by the doc." *Clin Rheumatol* 2009;28(1):1.
- Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GR, *et al.* Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:15.
- Kirwan JR. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group: The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333(3):142.
- Koukoura O, Mantas N, Linardakis H, *et al.* Successful term pregnancy in a patient with Wegener's granulomatosis: case report and literature review. *Fertil Steril* 2008;89:457.e1.
- Kozora E, Arciniegas DB, Filley CM, *et al.* Cognitive and neurologic status in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. *Arthritis Rheum* 2008;59:1639.
- Kuriya B, Hernández-Díaz S, Liu J, *et al.* Patterns of medication use during pregnancy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(5):721.
- Kurkó J, Besenyei T, Laki J, *et al.* Genetics of rheumatoid arthritis—a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45(2):170.
- Kwak-Kim J, Agcaoili MSL, Aleta L, *et al.* Management of women with recurrent pregnancy losses and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol* 2013;69(6):596.
- Lambe M, Björnadal L, Neregard P, *et al.* Childbearing and the risk of scleroderma: a population-based study in Sweden. *Am J Epidemiol* 2004;159:162.
- Lambert NC. Microchimerism in scleroderma: ten years later. *Rev Med Interne* 2010;31(7):523.
- Langford CA, Fauci AS. The vasculitis syndromes. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
- Lateef A, Petri M. Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(12):710.
- Laurinaviciene R, Sandholt LH, Bygum A, *et al.* Drug-induced cutaneous lupus erythematosus: 88 new cases. *Eur J Dermatol* 2017;27(1):28.
- Lazzaroni MG, Dall'Ara F, Fredi M, *et al.* A comprehensive review of the clinical approach to pregnancy and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2016;74:106.
- Lee ES, Bou-Gharios G, Seppanen E, *et al.* Fetal stem cell microchimerism: natural-born healers or killers? *Mol Hum Reprod* 2010;16(11):869.
- Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, *et al.* Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest* 2016;126(8):2933.
- Linardaki G, Cherouvim E, Goni G, *et al.* Intravenous immunoglobulin treatment for pregnancy-associated dermatomyositis. *Rheumatol Int* 2011;31(1):113.
- Liu XL, Xiao J, Zhu F, *et al.* Anti-beta2 glycoprotein I antibodies and pregnancy outcome in antiphospholipid syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92(2):234.
- Lockshin M, Sammaritano L. Lupus pregnancy. *Autoimmunity* 2003;36:33.
- Lockshin MD. Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthritis Rheum* 1989;32:665.
- Lockshin MD, Bonfa E, Elkou K, *et al.* Neonatal lupus risk to newborns of mothers with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988;31:697.
- Lockshin MD, Druzin ML. Rheumatic disease. In Barron WM, Lindheimer JD (eds.). *Medical Disorders During Pregnancy*. 2a. ed. St. Louis: Mosby; 1995.
- Lockshin MD, Sammaritano LR. Rheumatic disease. In Barron WM, Lindheimer MD (eds.). *Medical Disorders During Pregnancy*. 3a. ed. St. Louis: Mosby; 2000.
- Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, *et al.* The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:369.
- Madazli R, Yuksel MA, Oncul M, *et al.* Obstetric outcomes and prognostic factors of lupus pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289:49.
- Makol A, Wright K, Amin S, *et al.* Rheumatoid arthritis and pregnancy: safety considerations in pharmacological management. *Drugs* 2011;71(15):1973.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;365(23):2205.
- Meier FM, Frommer KW, Dinser R, *et al.* Update on the profile of the EU-STAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis* 2012;71(8):1355.

- Mekinian A, Bourrienne MC, Carbillon L, *et al.* Non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical obstetrical APS: prevalence and treatment efficacy in pregnancies. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46(2):232.
- Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, *et al.* The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev* 2015;14(6):498.
- Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, *et al.* Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(6):330.
- Missumi LS, Souza FH, Andrade JQ, *et al.* Pregnancy outcomes in dermatomyositis and polymyositis patients. *Rev Bras Reumatol* 2015;55(2):95.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295.
- Mohamed MA, Goldman C, El-Dib M, *et al.* Maternal juvenile rheumatoid arthritis may be associated with preterm birth but not poor fetal growth. *J Perinatol* 2016;36(4):268.
- Moroni G, Doria A, Giglio E, *et al.* Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. *J Autoimmun* 2016a;74:6.
- Moroni G, Doria A, Giglio E, *et al.* Maternal outcome in pregnant women with lupus nephritis. A prospective multicenter study. *J Autoimmun* 2016b;74:194.
- Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:89.
- Moroni G, Quaglini S, Banfi G, *et al.* Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:713.
- Moroni G, Ventura D, Riva P, *et al.* Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:28.
- Motta M, Boffa MC, Tincani A, *et al.* Follow-up of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome: preliminary data from the European neonatal registry. *Lupus* 2012;21(7):761.
- Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Antiphospholipid syndrome. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
- Munoz-Suano A, Kallikourdis M, Sarris M, *et al.* Regulatory T cells protect from autoimmune arthritis during pregnancy. *J Autoimmun* 2012;38(2-3):J103.
- Musiej-Nowakowska E, Ploski R. Pregnancy and early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:475.
- Nalli C, Iodice A, Andreoli L, *et al.* Long-term neurodevelopmental outcome of children born to prospectively followed pregnancies of women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2017;26:552.
- Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, *et al.* Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1993;329:466.
- Nelson JL, Østensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:195.
- Nodder J, Moolamalla SR, Ledger EM, *et al.* Elevated antiphospholipid antibody titers and adverse pregnancy outcomes: analysis of a population-based hospital dataset. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9(1):11.
- Ojeda-Urbe M, Afif N, Dahan E, *et al.* Exposure to abatacept or rituximab in the first trimester of pregnancy in three women with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2013;32(5):695.
- Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, *et al.* Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996;87:489.
- Østensen M. Pregnancy in patients with a history of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:881.
- Østensen M, Villiger PM. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Semin Immunopathol* 2007;29:185.
- Owen J, Hauth JC. Polyarteritis nodosa in pregnancy: a case report and brief literature review. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:606.
- Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol* 2016;3(3):122.
- Pagnoux C, Le Guern V, Goffinet F, *et al.* Pregnancies in systemic necrotizing vasculitides: report on 12 women and their 20 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(5):953.
- Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV, *et al.* Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(6):861.
- Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int* 2011;31(4):445.
- Patrono C. Cardiovascular effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Cardiol Rep* 2016;18(3):25.
- Pearl E, Clowse ME. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26(2):118.
- Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, *et al.* Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000;342:673.
- Petri M. Pregnancy in SLE. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998;12:449.
- Petri M, Kim MY, Kalunian KC, *et al.* Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2550.
- Petri M, The Hopkins Lupus Pregnancy Center. Ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:227.
- Phansene S, Sekararathi R, Jatavan P, *et al.* Pregnancy outcomes among women with systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study from Thailand. *Lupus* January 1, 2017 [Epub ahead of print].
- Pierro E, Cirino G, Bucci MR, *et al.* Antiphospholipid antibodies inhibit prostaglandin release by decidual cells of early pregnancy: possible involvement of extracellular secretory phospholipase A2. *Fertil Steril* 1999;71:342.
- Pikwer M, Bergström U, Nilsson JA, *et al.* Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(4):526.
- Pinal-Fernandez I, Selva-O'Callaghan A, Fernandez-Codina A, *et al.* Pregnancy in adult-onset idiopathic inflammatory myopathy: report from a cohort of myositis patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44(2):234.
- Prockop DJ, Bateman JF. Heritable disorders of connective tissue. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
- Putterman C, Wu A, Reiner-Benaim A, *et al.* SLE-key rule-out serologic test for excluding the diagnosis of systemic lupus erythematosus: developing the ImmunArray iCHIP. *J Immunol Methods* 2016;429:1.
- Rai RS, Clifford K, Cohen H, *et al.* High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995;10:3301.
- Rak JM, Maestroni L, Balandraud C, *et al.* Transfer of the shared epitope through microchimerism in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009a;60(1):73.
- Rak JM, Pagni PP, Tiev K, *et al.* Male microchimerism and HLA compatibility in French women with scleroderma: a different profile in limited and diffuse subset. *Rheumatology* 2009b;48(4):363.
- Ramaeus K, Johansson K, Askling J, *et al.* Juvenile onset arthritis and pregnancy outcome: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1809.
- Rand JH, Wu XX, Andree HA, *et al.* Antiphospholipid antibodies accelerate plasma coagulation by inhibiting annexin-V binding to phospholipids: a "lupus procoagulant" phenomenon. *Blood* 1998;92:1652.
- Rand JH, Wu XX, Andree HA, *et al.* Pregnancy loss in the antiphospholipid antibody syndrome—a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997;337:154.
- Ritchie J, Smyth A, Tower C, *et al.* Maternal deaths in women with lupus nephritis: a review of published evidence. *Lupus* 2012;21(5):534.
- Robertson B, Greaves M. Antiphospholipid syndrome: an evolving story. *Blood Reviews* 2006;20:201.
- Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav* 2012;62(3):263.
- Rom AL, Wu CS, Olsen J, *et al.* Fetal growth and preterm birth in children exposed to maternal or paternal rheumatoid arthritis. A nationwide cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3265.
- Roman MJ, Pugh NL, Hendershot TP, *et al.* Aortic complications associated with pregnancy in Marfan syndrome: the NHLBI National Registry of Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions (GenTAC). *J Am Heart Assoc* 2016;5(8).
- Roque H, Paidas M, Funai E, *et al.* Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004;91(2):290.
- Rosenzweig BA, Rotmensch S, Binet SP, *et al.* Primary idiopathic polymyositis and dermatomyositis complicating pregnancy: diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:162.
- Rudd NL, Nimrod C, Holbrook KA, *et al.* Pregnancy complications in type IV Ehlers-Danlos syndrome. *Lancet* 1983;1(8314-5):50.
- Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, *et al.* Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. *Rheumatology* 2011;50(9):1684.
- Ruiter-Ligeti J, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, *et al.* Pregnancy outcomes in women with osteogenesis imperfecta: a retrospective cohort study. *J Perinatol* 2016;36(10):828.
- Saccone G, Maruotti GM, Berghella V, *et al.* Obstetric outcomes in pregnant women with primary antiphospholipid syndrome according to the anti-

- body profile: the PREGNANTS study. Abstract No. 62. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S45.
- Sammaritano LR. Contraception in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2014;23(12):1242.
- Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2539.
- Schoenhoff F, Schmidli J, Czerny M, et al. Management of aortic aneurysms in patients with connective tissue disease. *J Cardiovasc Surg* 2013;54(1 suppl 1):125.
- Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2016;42(7):780.
- Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-García E, et al. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(2):273.e1.
- Shah A, St. Clair EW. Rheumatoid arthritis. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al. (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
- Sharma BK, Jain S, Vasishta K, et al. Outcome of pregnancy in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2000;75:S159.
- Sherer Y, Gorstein A, Fritzler MJ, et al. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34(2):501.
- Shinohara K, Miyagawa S, Fujita T, et al. Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy. *Obstet Gynecol* 1999;93:952.
- Silman A, Kay A, Brennan P, et al. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:152.
- Silver RM, Parker CB, Reddy UM, et al. Antiphospholipid antibodies in stillbirth. *Obstet Gynecol* 2013;122(3):641.
- Silverman E, Jaeggi E. Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 2010;72:223.
- Simchen MJ, Goldstein G, Lubetsky A, et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke* 2009;40(1):65.
- Simpson JL. Cell-free fetal DNA and maternal serum analytes for monitoring embryonic and fetal status. *Fertil Steril* 2013;99(4):1124.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68(1):1.
- Singh N, Tyagi S, Tripathi R, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with Takayasu aortoarteritis: does optimally timed intervention in women with renal artery involvement improve pregnancy outcome? *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015;54(5):597.
- Sitar G, Brambati B, Baldi M, et al. The use of non-physiological conditions to isolate fetal cells from maternal blood. *Exp Cell Res* 2005;302:153.
- Smok DA. Aortopathy in pregnancy. *Semin Perinatol* 2014;38(5):295.
- Sneller MC. Wegener's granulomatosis. *JAMA* 1995;273:1288.
- Sobanski V, Launay D, Depret S, et al. Special considerations in pregnant systemic sclerosis patients. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12(11):1161.
- Solomons J, Coucke P, Symoens S, et al. Dermatosparaxis (Ehlers-Danlos type VIIIC): prenatal diagnosis following a previous pregnancy with unexpected skull fractures at delivery. *Am J Med Genet A* 2013;161(5):1122.
- Spinillo A, Beneventi F, Epis OM, et al. The effect of newly diagnosed undifferentiated connective tissue disease on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(6):632.e1.
- Spinillo A, Beneventi F, Locatelli E, et al. The impact of unrecognized autoimmune rheumatic diseases on the incidence of preeclampsia and fetal growth restriction: a longitudinal cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16(1):313.
- Srivatsa B, Srivatsa S, Johnson K, et al. Microchimerism of presumed fetal origin in thyroid specimens from women: a case-control study. *Lancet* 2001;358:2034.
- Steen VD. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstet Gynecol* 1999;94:15.
- Steen VD, Conte C, Day N, et al. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989;32:151.
- Stevens AM. Maternal microchimerism in health and disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2016;31:121.
- Stojan G, Baer AN. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8(5):439.
- Sukara G, Baresic M, Sentic M, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome associated with systemic lupus erythematosus treated with rituximab: case report and a review of the literature. *Acta Reumatol Port* 2015;40(2):169.
- Sundelin HE, Stephansson O, Johansson K, et al. Pregnancy outcome in joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(1):114.
- Sykes B, Ogilvie D, Wordsworth P, et al. Consistent linkage of dominantly inherited osteogenesis imperfecta to the type I collagen loci: COL1A1 and COL1A2. *Am J Hum Genet* 1990;46(2):293.
- Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, et al. Brief report: successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study. *Arthritis Rheum* 2012;64(6):1970.
- Tayabali S, Andersen K, Yoong W, et al. Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura in pregnancy: a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(4):825.
- Tenti S, Cheleschi S, Guidelli GM, et al. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: how, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev* 2016;15(3):226.
- Tincani A, Rebaioli CB, Andreoli L, et al. Neonatal effects of maternal antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11(1):70.
- Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:108.
- Tower C, Mathen S, Crocker I, et al. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2013;69(6):588.
- Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365(22):2110.
- Unger A, Kay A, Griffin AJ, et al. Disease activity and pregnancy associated beta₂-glycoprotein in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1983;286:750.
- Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, et al. Classification of osteogenesis imperfecta revisited. *Eur J Med Genet* 2010;53(1):1.
- Varga J. Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al. (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
- Varner MW, Meehan RT, Syrop CH, et al. Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:1025.
- Volkov N, Nisenblat V, Ohel G, et al. Ehlers-Danlos syndrome: insight on obstetric aspects. *Obstet Gynecol Surv* 2006;62:51.
- Wagner S, Craici I, Reed D, et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus* 2009;18(4):342.
- Waldorf KM, Nelson JL. Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy. *Immunol Invest* 2008;37:631.
- Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit AK, et al. Rheumatoid arthritis and outcomes in first and subsequent births based on data from a national birth registry. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(3):302.
- Wei S, Lai K, Yang Z, et al. Systemic lupus erythematosus and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lupus* 2017;26:563.
- Wong LF, Porter TF, Scott JR, et al. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD000112.
- Wu H, Birmingham DJ, Rovin B, et al. D-dimer level and the risk for thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1628.
- Yang H, Liu H, Xu D, et al. Pregnancy-related systemic lupus erythematosus: clinical features, outcome and risk factors of disease flares—a case control study. *PLoS One* 2014;9(8):e104375.
- Yang W, Tang H, Zhang Y, et al. Meta-analysis followed by replication identifies loci in or near CDKN1B, TET3, CD80, DRAM1, and ARID5B as associated with systemic lupus erythematosus in Asians. *Am J Hum Genet* 2013;92(1):41.
- Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, et al. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86:555.
- Ye Y, van Zyl B, Varsani H, et al. Maternal microchimerism in muscle biopsies from children with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(6):987.
- Zangari M, Lockwood CJ, Scher J, et al. Prothrombin activation fragment (F1.2) is increased in pregnant patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Res* 1997;85:177.
- Zhao C, Zhao J, Huang Y, et al. New-onset systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Clin Rheumatol* 2013;32(6):815.
- Zuppa AA, Riccardi R, Frezza A, et al. Neonatal lupus: follow-up in infants with anti SSA/Ro antibodies and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2017;16:427.

CAPÍTULO 60

Trastornos neurológicos

TÉCNICAS DE IMÁGENES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. 1156

CEFALEA. 1157

TRASTORNOS CONVULSIVOS. 1158

ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES. 1160

ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES O DEGENERATIVAS. 1164

NEUROPATÍAS. 1166

LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL. 1167

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL IDIOPÁTICA. 1168

DERIVACIONES VENTRICULARES MATERNAS. 1168

MUERTE CEREBRAL MATERNA. 1168

La epilepsia parece no tener ningún efecto sobre el embarazo, aunque en el momento del trabajo de parto puede ser confundida con la eclampsia por observadores sin experiencia. Si los ataques son frecuentes, el paciente debe recibir grandes dosis de bromuro de potasio y tratarse igual que en otras ocasiones.

—J. Whitridge Williams (1903)

Aunque son varias las enfermedades neurológicas relativamente comunes en las mujeres en edad fértil, en la primera edición de este libro de texto se dedicaron menos de dos páginas a las enfermedades del sistema nervioso. En el pasado, algunos pudieron haber excluido una relación entre embarazo y enfermedades del sistema nervioso; sin embargo, pocos lo hacen ahora. Aunque las enfermedades del sistema nervioso más encontradas durante el embarazo son las mismas que aparecen en no embarazadas, algunos trastornos neurológicos se encuentran con más frecuencia en embarazadas: la parálisis de Bell, algunos tipos específicos de ac-

cidentes cerebrovasculares, la hipertensión intracraneal benigna y los pseudotumores del cerebro. Los trastornos neurovasculares son una causa importante de mortalidad materna; representaron casi el 7% de las muertes maternas en los Estados Unidos desde 2011 hasta 2013 (Creanga, 2017).

Muchos trastornos neurológicos suelen preceder al embarazo. La mayoría de las mujeres con enfermedades neurológicas crónicas que quedan embarazadas tendrán resultados exitosos; pero algunos trastornos tienen riesgos específicos. A la inversa, otras mujeres presentarán síntomas neurológicos de inicio reciente o durante el embarazo, que a menudo deberán distinguirse de las complicaciones del embarazo. Los trastornos psiquiátricos también pueden manifestarse con anomalías cognitivas y neuromusculares, y deberán considerarse en la evaluación.

TÉCNICAS DE IMÁGENES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y la resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*) ayudan en el diagnóstico, clasificación y tratamiento de muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos. Como se analizó en el capítulo 46 (p. 907), estos métodos de imágenes pueden usarse durante el embarazo de manera segura.

La tomografía computarizada es usada con frecuencia cuando se necesita un diagnóstico rápido, pues resulta excelente para detectar hemorragias recientes. Sin embargo, a menudo en situaciones menos urgentes se prefiere la MRI, por la menor cantidad de radiación que genera, la cual es particularmente útil para diagnosticar las enfermedades desmielinizantes, las malformaciones arteriovenosas, las anomalías congénitas y del desarrollo del sistema nervioso, las lesiones de la fosa posterior y las enfermedades de la médula espinal. Cuando se realiza cualesquiera de estas pruebas a una mujer con embarazo avanzado, se la deberá colocar en una inclinación lateral izquierda y con una cuña debajo de una cadera para prevenir la hipotensión y una disminución de las pulsaciones aórticas que pudiera degradar la imagen.

La angiografía cerebral con inyección de contraste, generalmente a través de la arteria femoral, es un complemento valioso para el diagnóstico y el tratamiento de algunas enfermedades cerebrovasculares. La fluoroscopia emite más radiación, pero puede

realizarse con protección abdominal. No ha sido evaluado el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) y de la imagen MR funcional (fMRI, *functional MR imaging*) (Chiapparini, 2010) en pacientes embarazadas.

CEFALEA

En una encuesta nacional realizada en los Estados Unidos en 2012, el 17% de las personas entre 18 y 44 años reportó haber padecido un dolor de cabeza severo o migraña en los últimos 3 meses (Blackwell, 2014). Burch y colaboradores (2015) informaron que el 24% de las no embarazadas en este grupo de edad se vieron afectadas de manera similar. De las embarazadas con dolor de cabeza que recibieron una consulta neurológica, dos tercios se debieron a trastornos primarios; pero más del 90% se debió a migraña. Del otro tercio, y debido a condiciones secundarias, la causa del padecimiento de más de la mitad fue por trastornos hipertensivos (Robbins, 2015). Curiosamente, Aegidius y sus asociados (2009) reportaron una disminución en la tasa de todos los tipos de dolores de cabeza durante el embarazo en nulíparas, especialmente durante el tercer trimestre.

La clasificación de la Sociedad Internacional de la Cefalea (*International Headache Society*, 2013) se muestra en el **cuadro 60-1**. En las embarazadas, los dolores de cabeza primarios son más comunes que los que se derivan de causas secundarias (Digre, 2013; Sperling, 2015). Los dolores de cabeza por migraña son los más propensos a verse afectados por los cambios hormonales del embarazo (Pavlovic, 2017). En la **figura 60-1** se muestran las incidencias de las causas graves del dolor de cabeza en el embarazo.

■ Cefalea tensional

La tensión es la causa más frecuente de todos los dolores de cabeza. Sus rasgos característicos son la rigidez muscular y un dolor de leve a moderado y que puede persistir durante horas en la parte posterior del cuello y la cabeza. En estos casos suelen estar ausentes las alteraciones neurológicas y las náuseas. Este dolor generalmente responde al reposo, al masaje, a la aplicación de calor o frío, a los medicamentos antiinflamatorios y a los tranquilizantes suaves. En estos casos rara vez es necesaria una hospitalización.

■ Migraña

El término *migraña* describe un trastorno neurológico periódico, a veces incapacitante, que implica ataques episódicos de dolor de cabeza severo y disfunción del sistema nervioso autónomo (Goadsby, 2015). La Sociedad Internacional de la Cefalea (*International Headache Society*) (2013) clasifica las migrañas en tres tipos, basada en la cronicidad y en la presencia o ausencia de un aura.

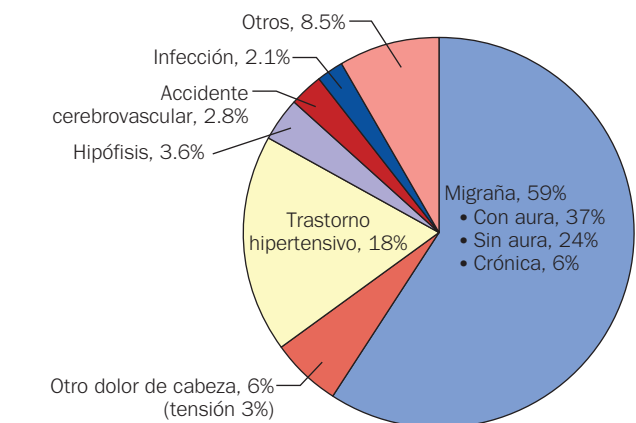


FIGURA 60-1 Incidencias de las causas del dolor de cabeza en 140 casos de embarazadas para las que se solicitó, consecutivamente, una consulta de neurología en el hospital. (Datos de Robbins, 2015.)

La *migraña sin aura*, anteriormente llamada migraña común, se caracteriza por un dolor de cabeza pulsátil unilateral, y náuseas y vómitos o fotofobia.

1. La *migraña sin aura*, anteriormente llamada migraña común, se caracteriza por un dolor de cabeza pulsátil unilateral, y náuseas y vómitos o fotofobia.
2. La *migraña con aura*, anteriormente llamada migraña clásica, tiene síntomas similares, pero precedidos por fenómenos neurológicos premonitores, como escotoma visual o alucinaciones. Un tercio de los pacientes padece de este tipo de migraña, que a veces puede evitarse si se toman medicamentos ante el primer signo premonitorio.
3. La *migraña crónica* se define por una cefalea tipo migraña que se presenta al menos 15 días al mes durante más de 3 meses.

Estas son las razones más comunes de una evaluación y tratamiento del dolor de cabeza. Las migrañas pueden comenzar en la infancia, alcanzar un máximo en la adolescencia; pero tienden a disminuir tanto en frecuencia como en gravedad con el paso de los años. Según Lipton y colaboradores (2007), la migraña tiene una prevalencia anual del 17% en las mujeres y del 6% en los hombres. Otro 5% de las mujeres padece de *migraña probable*, es decir, manifiestan todos los síntomas menos uno (Silberstein, 2007). Se han identificado polimorfismos específicos que modulan el riesgo de migrañas (Chen, 2015; Schürks, 2010). Estos dolores de cabeza son especialmente comunes en las mujeres jóvenes y se han relacionado con los niveles hormonales (Charles, 2017; Pavlovic, 2017). Se encuentran con frecuencia durante el embarazo.

La sensibilidad sensorial durante las migrañas es probablemente causada en el tronco cerebral y el hipotálamo por los sistemas de control sensorial monoaminérgicos (Goadsby, 2015). Es incierta su fisiopatología exacta; pero se produce cuando la disfunción neuronal provoca una disminución del flujo sanguíneo cortical, una activación de los nociceptores vasculares y meníngeos, y una estimulación de las neuronas sensoriales del trigémino (Brandes, 2007; D'Andrea, 2010). Se ha descrito la predilección de las migrañas por la circulación posterior (Kruit, 2004). Las migrañas, especialmente aquellas con aura y en mujeres jóvenes, se asocian con un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos. El riesgo es mayor en aquellas que fuman o usan anticonceptivos orales combinados.

Migraña en el embarazo

La prevalencia de las migrañas en el primer trimestre del embarazo es de un 2% (Chen, 1994). La mayoría de estas migrañosas tienen

CUADRO 60-1 Clasificación del dolor de cabeza

Primario

Migraña
Tipo tensión
Dolor de cabeza del trigémino
Otros

Secundario

Trauma
Trastornos vasculares
Abuso de sustancias
Infección
Trastornos de homeostasis
Trastornos craneofaciales
Trastornos psiquiátricos

Datos de la International Headache Society, 2013.

mejoría con el avance del embarazo (Kvisvik, 2011). Sin embargo, las migrañas, generalmente aquellas con aura, algunas veces aparecen por primera vez durante el embarazo. Las embarazadas con síntomas preexistentes de migraña pueden tener otros síntomas que sugieran un trastorno más grave, y los nuevos síntomas neurológicos deben impulsar una evaluación completa (Detsky, 2006; Heaney, 2010).

Aunque de manera convencional se ha pensado que los dolores de cabeza por migraña no aumentan el riesgo materno o fetal, varios estudios recientes han refutado esta idea (Allais, 2010). Estos estudios muestran un aumento de las tasas de preeclampsia, hipertensión gestacional, parto prematuro y morbilidades cardiovasculares, incluido el accidente cerebrovascular isquémico (Grossman, 2017; Wabnitz, 2015). Bushnell y colaboradores (2009) identificaron una incidencia de 185 migrañas durante el embarazo por cada 100 000 partos. En los diagnósticos asociados con las migrañas grávidas se identificaron riesgos significativamente mayores para el accidente cerebrovascular: 16 veces; para el infarto de miocardio: 5 veces; para una enfermedad del corazón: 2 veces; para un tromboembolismo venoso: 2 veces; y para una preeclampsia/hipertensión gestacional: dos veces.

Tratamiento

Se tuvo acceso a datos limitados con respecto a tratamientos no farmacológicos de la migraña en el embarazo por técnicas de biorretroalimentación, acupuntura y estimulación magnética transcraneal (Airola, 2010; Dodick, 2010). Entre los medicamentos efectivos se encuentran los antiinflamatorios no esteroides (NSAID, *nonsteroidal antiinflammatory drugs*). La mayoría de los dolores de cabeza por la migraña responden a analgésicos simples como el ibuprofeno, el paracetamol o el midrin, especialmente si se administran al inicio del malestar.

Las migrañas severas son molestas tanto para la paciente como para sus cuidadores. En la mayoría de los casos de migraña es necesaria una terapia farmacológica multiobjetivo para lograr aliviarla (González-Hernández, 2014). Estos dolores de cabeza son tratados agresivamente con hidratación intravenosa, antieméticos parenterales y opiáceos que ocasionen un alivio inmediato del dolor. Aunque ha ganado popularidad en los últimos años la infusión de 2 g de sulfato de magnesio, un metaanálisis realizado no reportó sus beneficios (Choi, 2014). Aunque los derivados de la ergotamina son potentes vasoconstrictores, se evitan durante el embarazo por sus efectos uterotónicos (Briggs, 2015).

Los triptanos son agonistas del receptor 5-HT_{1B/2D} de la serotonina y alivian eficazmente los dolores de cabeza al causar la vasoconstricción intracraneal (Contag, 2010). También alivian las náuseas y los vómitos, y reducen en gran medida la necesidad de los analgésicos. Los triptanos se pueden administrar en forma de tabletas orales, inyecciones, supositorios rectales o aerosoles intranasales. Se utilizan mejor en combinación con los NSAID (Goadsby, 2015). Se tiene una mayor experiencia con el sumatriptán (Imitrex) y, aunque no se ha estudiado ampliamente, una opinión es que su empleo durante el embarazo parece ser seguro (Briggs, 2015; Nezvalová-Henriksen, 2010). Sin embargo, Wood y sus colegas (2016) encontraron en un estudio de seguimiento por 36 meses de niños expuestos a triptanos durante el embarazo, diferencias en el desarrollo neurológico, incluidos problemas de emocionalidad y de actividad.

Algunas mujeres pueden beneficiarse con los bloqueos nerviosos periféricos; Govindappagari y coautores (2014) describieron sus experiencias al respecto con 13 embarazadas. Para las mujeres con migrañas frecuentes, se recomienda una terapia profiláctica oral. Se han utilizado con éxito la amitriptilina (Elavil): 10-175 mg al día; propranolol (Inderal): 40-120 mg al día; o metoprolol (Lopressor, Toprol): 25-100 mg diarios (Contag, 2010; Goadsby, 2015; Lucas, 2009).

Cefalea en racimo

Este raro dolor de cabeza primario se caracteriza por ser lancinante, unilateral y severo. Se irradia a la cara y a la órbita del ojo, dura entre 15 y 180 minutos y se presenta con síntomas autonómicos y agitación. El embarazo no afecta la severidad de los síntomas. Las mujeres que lo padecen deben evitar el tabaco y el alcohol. El tratamiento agudo incluye un 100% de oxigenoterapia y la inyección de una dosis de sumatriptán de 6 mg por vía subcutánea (VanderPluym, 2016). Si es recurrente, durante la profilaxis se administra un agente bloqueador de los canales de calcio.

TRASTORNOS CONVULSIVOS

Los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades informaron que la prevalencia en 2005 de la epilepsia en adultos fue del 1.65%, eso quiere decir que se ven afectadas más de un millón de mujeres estadounidenses en edad fértil (Kobau, 2008). Después de los dolores de cabeza, las convulsiones son la siguiente condición neurológica que más prevalece en el embarazo y que complica 1 de cada 200 nacimientos (Brodie, 1996; Yerby, 1994). Es importante destacar que la epilepsia representó el 5% de las muertes maternas en el Reino Unido durante el trienio 2011-2013 (Knight, 2015).

Fisiopatología

Una convulsión se define como un trastorno paroxístico del sistema nervioso central caracterizado por una descarga neuronal anormal con o sin pérdida de la conciencia. Algunas de las causas de los trastornos convulsivos en los adultos jóvenes que se han identificado son los traumatismos craneales, las abstinencias inducidas por el alcohol y otras drogas, las infecciones cerebrales, los tumores cerebrales, las anomalías bioquímicas y las malformaciones arteriovenosas. Resulta prudente una búsqueda de estas causas si se repite un evento de convulsión en una mujer embarazada. El diagnóstico de la epilepsia idiopática es de exclusión.

La epilepsia abarca diferentes síndromes cuya característica cardinal es la predisposición a convulsiones recurrentes no provocadas. La Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia actualizó recientemente las definiciones que se presentan en los siguientes apartados (Fisher, 2014).

Convulsiones focales

Las convulsiones focales, como su nombre lo indica, se originan en un área localizada del cerebro y afectan el área correspondiente a esa función neurológica. Se cree que son el resultado de traumas, abscesos, tumores o factores perinatales, aunque rara vez se demuestra una lesión específica. Las *convulsiones focales sin características discognitivas* comienzan en una región del cuerpo y progresan hacia otras áreas ipsilaterales, produciendo movimientos primero tónicos y luego clónicos. Las convulsiones simples pueden afectar la función sensorial o producir disfunción autonómica o cambios psicológicos. La función cognitiva no se ve afectada; la recuperación es rápida. Las *convulsiones focales con características discognitivas* a menudo son precedidas por un aura y seguidas por una percepción deficiente que se manifiesta por una detención repentina del comportamiento o una mirada inmóvil. Son comunes los movimientos involuntarios, tales como los movimientos de recogida o el golpeteo de los labios.

Convulsiones generalizadas

En estas convulsiones se ven involucrados ambos hemisferios cerebrales. Un aura puede preceder a una abrupta pérdida de la conciencia. En estos casos existe un fuerte componente hereditario. En las convulsiones generalizadas tónico-clónicas, la pérdida

de la conciencia es seguida, primero, por una contracción tónica de los músculos y una postura rígida, y luego, por contracciones clónicas de todas las extremidades mientras los músculos se relajan gradualmente. El regreso a la conciencia es gradual y el paciente puede permanecer confundido y desorientado durante varias horas. Las *crisis de ausencia*, también denominadas *crisis de pequeño mal*, son una forma de epilepsia generalizada que implica una breve pérdida de la conciencia sin actividad muscular, y una recuperación inmediata de la conciencia y la orientación.

■ Asesoría preconcepcional

Lo ideal es que las mujeres que padecen de epilepsia sean asesoradas antes del embarazo. Las ideas relevantes al respecto se presentan también en el capítulo 8 (p. 148). Debe iniciarse la suplementación con 0.4 mg por día de ácido fólico al menos un mes antes de la concepción y la dosis se debe aumentar a 4 mg por día cuando queda embarazada la mujer que toma medicamentos anti-epilépticos. Estos fármacos se deben evaluar y ajustar con el objetivo de lograr una monoterapia con el medicamento menos teratogénico. Si esto no resulta posible, entonces al menos se debe intentar reducir tanto el número de medicamentos como la dosis, cuyo ideal es la dosis efectiva más baja (Patel, 2016). Además, se debe considerar la retirada del medicamento si la paciente ha estado libre de sufrir convulsiones durante 2 años o más.

■ Epilepsia durante el embarazo

Para las mujeres epilépticas los principales riesgos relacionados con el embarazo son las malformaciones fetales y el aumento de las convulsiones. Para evitar los riesgos de morbilidad y mortalidad que conlleva, la prioridad principal es el control de las convulsiones. Los primeros estudios describieron un empeoramiento de la actividad convulsiva durante el embarazo; sin embargo, ahora es menor, debido a los medicamentos más efectivos. Los estudios contemporáneos sólo citan tasas más altas de actividad convulsiva en un 20-30% de las embarazadas epilépticas (Mawer, 2010; Vajda, 2008). Las mujeres que han estado libres de convulsiones durante al menos 9 meses antes de la concepción probablemente permanecerán así durante el embarazo (Harden, 2009b).

A menudo se asocia una mayor frecuencia de las convulsiones con una disminución de los niveles séricos de los anticonvulsivos y, por tanto, con niveles subterapéuticos de los fármacos; pero también con un umbral más bajo para las convulsiones, o con ambos factores. Un número impresionante de alteraciones asociadas con el embarazo puede dar como resultado niveles séricos subterapéuticos. Entre estos cambios se encuentran las náuseas y los vómitos, reducción de la motilidad gastrointestinal, el uso de antiácidos que disminuyen la absorción de fármacos antiepilépticos, la hipervolemia del embarazo que es compensada por la unión a proteínas, la inducción de las enzimas hepáticas como las citocromo oxidasa, las enzimas placentarias que metabolizan los fármacos y la mayor filtración glomerular, que acelera la eliminación del fármaco. Es importante destacar que algunas mujeres suspenden la medicación debido a problemas de teratogenicidad. Finalmente, el umbral de convulsiones puede verse afectado por una falta de sueño relacionada con el embarazo, y por la hiperventilación y el dolor durante el trabajo de parto.

Complicaciones en el embarazo

Las mujeres con epilepsia tienen un pequeño aumento del riesgo de complicaciones en el embarazo, entre las que se encuentran el aborto espontáneo, las hemorragias, los trastornos hipertensivos, el parto prematuro, la restricción del crecimiento fetal y el parto por cesárea (Harden, 2009b; Viale, 2015). Sin embargo, resulta importante que MacDonald (2015) informe una tasa de mortalidad

materna diez veces mayor y, como se mencionó anteriormente, que la epilepsia representó 5% de las muertes maternas en el Reino Unido. En las mujeres con epilepsia también resultan más altas las tasas de depresión posparto (Turner, 2009). Por último, los hijos de madres epilépticas tienen un 10% de riesgo de desarrollar un trastorno convulsivo.

Malformaciones embriofetales

Durante años fue difícil diferenciar si la causa principal de las malformaciones fetales eran los efectos de la epilepsia o los efectos de su terapia. Como se discutió en el capítulo 8 (p. 148), ahora se cree que la epilepsia no tratada no está asociada con una tasa de malformación fetal elevada (Thomas, 2008). Esto significa que el feto de una madre epiléptica que toma ciertos medicamentos anticonvulsivos tiene un riesgo indiscutiblemente mayor de malformaciones congénitas. La monoterapia se asocia con una tasa de defectos de nacimiento más baja que la terapia multiagente. Por tanto, si fuera necesario, resulta inicialmente preferible aumentar la dosis de la monoterapia que agregar otro agente (Buhimschi, 2009).

Existen medicamentos específicos que aumentan la tasa de malformación cuando se administran solos (capítulo 12, p. 240). Algunos de estos se enumeran en el **cuadro 60-2**. La fenitoína y el fenobarbital aumentan la tasa de malformación entre dos y tres veces por encima de la línea de base (Perucca, 2005; Thomas, 2008). El valproato, un teratógeno particularmente potente que tiene un efecto dependiente de la dosis, aumenta el riesgo de malformación de cuatro a ocho veces (Eadie, 2008; Klein, 2014; Wyszynski, 2005), y se asocia también con un menor rendimiento cognitivo de los neonatos (Kasradze, 2017). En general, en la politerapia el riesgo aumenta con cada nuevo medicamento que se agregue. Un meta-análisis de 31 estudios halló que la lamotrigina y el levetiracetam revelan los riesgos más bajos de malformaciones (Weston, 2016).

Tratamiento de la epilepsia en el embarazo

La Academia Americana de Neurología y la Sociedad Americana de Epilepsia tienen pautas con respecto al tratamiento de la epilepsia en embarazadas (Harden, 2009a-c). El objetivo principal es la prevención de las convulsiones. Para lograrlo se proporciona un tratamiento para las náuseas y los vómitos, se evitan los estímulos que provocan las convulsiones y se enfatiza la importancia del cumplimiento de la medicación. Para el control de las convulsiones se administra la menor cantidad de anticonvulsivos necesarios: la dosis efectiva más baja. Aunque algunos proveedores monitorean rutinariamente los niveles séricos de los medicamentos, estas concentraciones pueden ser poco confiables debido a la alteración por su unión a proteínas. Los niveles de fármaco libre o no ligado, aunque quizá sean más precisos, no están disponibles para todos los fármacos. Es importante destacar que no existe evidencia de que tal monitoreo mejore el control de las convulsiones (Adab, 2006). Por estas razones, los niveles de medicamentos pueden ser más informativos si se miden después de las convulsiones, o si se sospecha que no se adhiere al tratamiento.

Algunos especialistas recomiendan hacer una ecografía a mitad del embarazo, orientada a la búsqueda de anomalías en los fetos de las mujeres epilépticas. Generalmente no son indicadas pruebas para evaluar el bienestar fetal a mujeres con una epilepsia sin complicaciones. Para las mujeres que desean amamantar, son limitados los datos sobre la seguridad de los diversos medicamentos anticonvulsivos. Sin embargo, no se han reportado efectos perjudiciales obvios, como problemas cognitivos a largo plazo (Briggs, 2015; Harden, 2009c).

Las tasas de fracaso de las píldoras anticonceptivas orales son más altas si se toman con algunos de los agentes anticonvulsivos, especialmente con la lamotrigina. Por tanto, se deben considerar otros métodos más confiables (capítulo 38, p. 680).

CUADRO 60-2 Efectos teratogénicos de los medicamentos anticonvulsivos comunes

Medicamento (nombre de marca)	Anormalidades descritas	Afectado	Riesgos embriofetales ^a
Valproato (Depakote)	Defectos del tubo neural, hendiduras, anomalías cardíacas; asociado a un retraso en el desarrollo	10% con monoterapia; mayor con politerapia	Sí
Fenitoína (Dilantin)	Síndrome de hidantoína fetal: anomalías craneofaciales, hipoplasia de la uña, deficiencia del crecimiento, retraso del desarrollo, anomalías cardíacas, hendiduras	5-11%	Sí
Carbamazepina; oxcarbazepina (Tegretol; Trileptal)	Síndrome de hidantoína fetal, ídem al anterior; espina bífida	1-2%	Sí
Fenobarbital	Hendiduras, anomalías cardíacas, malformaciones del tracto urinario	10-20%	Sugerido
Lamotrigina (Lamictal)	Mayor riesgo de hendiduras (datos de registro)	Hasta el 1% (de 4 a 10 veces más alto de lo esperado)	Sugerido
Topiramato (Topamax)	Hendiduras	2-3% (de 15 a 20 veces más alto de lo esperado)	Sugerido
Levetiracetam (Keppra)	Teórico: anomalías esqueléticas; crecimiento deteriorado en animales	Observaciones preliminares	Sugerido

^a Categorías de riesgo de Briggs, 2015; Food and Drug Administration, 2011; Harden, 2009b; Holmes, 2008; Hunt, 2008.

ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

Las anomalías de la circulación cerebrovascular incluyen accidentes cerebrovasculares, tanto isquémicos como hemorrágicos, y anomalías anatómicas como las malformaciones arteriovenosas y los aneurismas. Una isquemia cerebral es causada por una reducción del flujo sanguíneo que dura más de varios segundos. Antes de la isquemia, pueden manifestarse síntomas neurológicos. Sin embargo, es frecuente que después de unos minutos a la isquemia siga el infarto. El accidente cerebrovascular hemorrágico es causado por un sangrado directamente en el cerebro o alrededor de él. Produce síntomas por su efecto de masa, por los efectos tóxicos de la sangre o por el aumento de la presión intracraneal. Aproximadamente la mitad de los accidentes cerebrovasculares en las embarazadas son isquémicos, y la otra mitad, hemorrágicos (Zofkie, 2018).

La obesidad actual, endémica en este país, junto con los aumentos concomitantes de las tasas de enfermedad cardíaca, hipertensión y diabetes, ha aumentado la prevalencia de los accidentes cerebrovasculares (Centers for Disease Control and Prevention, 2012). En sus vidas, las mujeres corren mayores riesgos que los hombres de accidente cerebrovascular, y tienen asociadas mayores tasas de mortalidad (Martínez-Sánchez, 2011; Roger, 2012). Además, el embarazo aumenta el riesgo, inmediato y de por vida, tanto de accidente cerebrovascular isquémico como de accidente cerebrovascular hemorrágico (Jamieson, 2010; Jung, 2010).

El accidente cerebrovascular es relativamente infrecuente en las embarazadas; se presenta en 10-40 casos por cada 100 000 nacimientos, pero contribuye de diferente manera a las tasas de mortalidad materna (Leffert, 2016; Miller, 2016; Yoshida, 2017). Según la medición del índice de hospitalizaciones relacionadas con el accidente cerebrovascular en el embarazo, su incidencia está aumentando (Callaghan, 2008; Kuklina, 2011). Es importante destacar que la mayoría está asociada con trastornos hipertensivos o con enfermedades del corazón. De la tasa de mortalidad relacionada con el embarazo en los Estados Unidos, 6.6% se debe a los accidentes cerebrovasculares y 7.4% se asocia con la preeclampsia (Creanga, 2017). De las muertes maternas después de 42 días posparto, 9.8% fue atribuible a accidentes cerebrovasculares.

Factores de riesgo

La mayoría de los accidentes cerebrovasculares asociados con el embarazo se manifiestan durante el parto y el puerperio. En un estudio de 2 850 accidentes cerebrovasculares de este tipo, aproximadamente 10% se desarrolló antes del parto, 40% en el intraparto y casi 50% después del parto (James, 2005). En contraste, Leffert (2016) reporta un cálculo de un 45% antes del parto, 3% en el intraparto y 53% después del parto en una muestra de 145 mujeres. Estudios que en total incluyeron más de 10 millones de embarazos reportaron que son varios los factores de riesgo y que de ellos algunos están relacionados con el embarazo; pero otros, no. Entre los factores no relacionados directamente con el embarazo se encuentran la edad, las migrañas, la hipertensión, la obesidad y la diabetes; los trastornos cardíacos como la endocarditis, las prótesis valvulares, el foramen oval permeable y el fumar. Entre los factores relacionados directamente con el embarazo se encuentran los trastornos hipertensivos, la diabetes gestacional, la hemorragia obstétrica y el parto por cesárea. Con mucha ventaja, los factores de riesgo más comunes son los trastornos hipertensivos asociados con el embarazo. Hasta un tercio de los accidentes cerebrovasculares se asocian con la hipertensión gestacional; una comparación entre las mujeres hipertensas y sus homólogas normotensas revelan un riesgo de accidente cerebrovascular de tres a ocho veces mayor para las primeras (Scott, 2012; Wang, 2011). Las mujeres con preeclampsia que se someten a anestesia general pueden tener un mayor riesgo de accidente cerebrovascular que las que reciben anestesia neuroaxial (Huang, 2010). En comparación con el parto vaginal, el parto por cesárea aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular periparto 1.5 veces (Lin, 2008).

El embarazo induce algunos efectos en la hemodinámica cerebrovascular, entre ellos, una autorregulación mejorada que mantiene el flujo sanguíneo a pesar de los cambios en la presión arterial sistémica (van Teen, 2016). Aunque el flujo sanguíneo cerebral normalmente disminuye 20% desde la mitad del embarazo hasta su término; sin embargo, aumenta significativamente con la hipertensión gestacional (Zeeman, 2003, 2004b). Al menos intuitivamente, esta hiperperfusión, resulta peligrosa para las mujeres con ciertas anomalías vasculares.

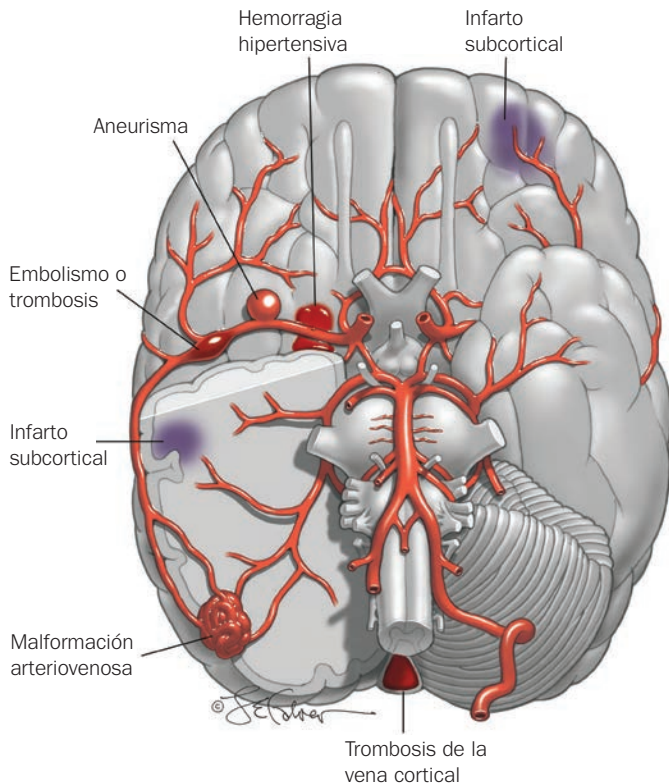


FIGURA 60-2 Un cerebro ilustrativo que muestra varios de los tipos de accidentes cerebrovasculares observados en el embarazo: 1) infarto subcortical (preeclampsia), 2) hemorragia hipertensiva, 3) aneurisma, 4) embolia o trombosis en la arteria cerebral media, 5) malformación arteriovenosa y 6) trombosis de la vena cortical.

CUADRO 60-3. Algunos trastornos asociados o causas de accidentes cerebrovasculares isquémicos y de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos durante el embarazo o el puerperio

Accidente cerebrovascular isquémico	Accidente cerebrovascular hemorrágico
Síndrome de preeclampsia	Hipertensión crónica
Trombosis arterial	Síndrome de preeclampsia
Trombosis venosa	Malformación arteriovenosa
Lupus anticoagulante	Aneurisma sacular
Anticuerpos antifosfolípidos	Angioma
Trombofilias	Cocaína, metanfetaminas
Migraña inducida	Vasculopatía
Émbolo paradójico	
Embolismo cardíaco	
Hemoglobinopatía falciforme	
Disección arterial	
Vasculitis	
Enfermedad de Moyamoya	
Cocaína, anfetaminas	

Tomado de Smith, 2015; Yager, 2012.

■ Accidente cerebrovascular isquémico

La oclusión aguda o embolización de un vaso sanguíneo intracranial causa una isquemia cerebral que puede ocasionar la muerte del tejido cerebral (figura 60-2). En el cuadro 60-3 se muestran las más comunes afecciones asociadas y la etiología del accidente cerebrovascular isquémico. Un *ataque isquémico transitorio* (TIA, *transient ischemic attack*) es causado por una isquemia reversible, cuyos síntomas duran generalmente menos de 24 horas. Aproximadamente el 10% de estos pacientes tienen un accidente cerebrovascular al año (Amarenco, 2016). Los pacientes con un accidente cerebrovascular por lo general sufren una aparición repentina de dolor de cabeza severo, hemiplejía u otros déficits neurológicos u, ocasionalmente, convulsiones. En contraste, los síntomas neurológicos focales acompañados por un aura, con frecuencia representan el primer episodio de una migraña (Lieberman, 2008).

Para la evaluación de un accidente cerebrovascular isquémico se necesita una ecocardiografía e imágenes craneales con CT, MR o angiografía. Los lípidos séricos se miden con la advertencia de que sus valores están distorsionados por el embarazo normal (Apéndice, p. 1259). Se deben realizar pruebas para detectar anticuerpos antifosfolípidos y lupus anticoagulante, pues subyacen hasta en un tercio de los accidentes cerebrovasculares isquémicos en mujeres jóvenes que, por lo demás, están sanas (capítulo 59, p. 1143). También los síndromes de células falciformes son evaluados cuando son indicados estos exámenes (Buonanno, 2016).

Una evaluación exhaustiva permite identificar la mayoría de las causas de una embolia, aunque no siempre esté disponible un tratamiento. Se pueden identificar como causas las embolias asociadas con el corazón, las vasculitis y las vasculoplastias, como la enfermedad de Moyamoya (Ishimori, 2006; Miyakoshi, 2009; Simolke, 1991). Los resultados de los accidentes cerebrovasculares embólicos se reportaron como favorables y similares a los de las mujeres no embarazadas (Leffert, 2016). Se han notificado casos de trombólisis por accidente cerebrovascular isquémico durante el embarazo (Tversky, 2016).

Síndrome de preeclampsia

En mujeres en edad reproductiva, una proporción significativa de los accidentes cerebrovasculares isquémicos relacionados con el embarazo son causados por la hipertensión gestacional y la preeclampsia (Jeng, 2004; Miller, 2016). Como se muestra en la figura 60-2, las áreas de edema perivascular subcortical y la hemorragia petequeal pueden progresar a infarto cerebral (Aukes, 2007, 2009; Zeeman, 2004a). Aunque estos síntomas por lo general se manifiestan clínicamente en una convulsión ecláptica, algunas mujeres sufrirán un ataque cerebral sintomático debido a un infarto cortical más grande (capítulo 40, p. 734).

Otras afecciones con síntomas similares a los de la preeclampsia son las *microangiopatías trombóticas* (capítulo 56, p. 1088) y el *síndrome de vasoconstricción cerebral reversible* (capítulo 40, p. 744). Este último, también denominado *angiopatía posparto*, puede causar un edema cerebral extenso con necrosis e infarto generalizado con áreas de hemorragia (Edlow, 2013; Katz, 2014; Miller, 2016).

Embolia cerebral

Estos accidentes cerebrovasculares suelen afectar a la arteria cerebral media (véase figura 60-2). El diagnóstico se puede hacer con confianza sólo después de haber excluido la trombosis y la hemorragia y, con mayor seguridad, si se identifica una fuente embólica. La hemorragia puede ser más difícil de excluir debido a que la embolización y la trombosis son seguidas de un infarto hemorrágico. El embolismo paradójico es una causa infrecuente, incluso considerando que más de una cuarta parte de los adultos tienen un foramen oval permeable a través del cual son expulsados los trom-

boémolos venosos del lado derecho (Scott, 2012). El cierre del foramen puede no mejorar los resultados en estas pacientes; sin embargo, este procedimiento ha sido realizado durante el embarazo (Dark, 2011). Entre las diversas causas cardioembólicas de accidentes cerebrovasculares se encuentran las arritmias, especialmente la fibrilación auricular; las lesiones valvulares, el prolapso de la válvula mitral, el trombo mural, la endocarditis infecciosa y la miocardiopatía periparto.

El manejo del accidente cerebrovascular embólico en el embarazo consiste en medidas de apoyo y en una terapia antiplaquetaria. Son temas controvertidos la terapia trombolítica y la anticoagulación en el embarazo (Li, 2012).

Trombosis cerebral arterial

La mayoría de los accidentes cerebrovasculares trombóticos afectan a las personas mayores y son causados por la aterosclerosis, especialmente de la arteria carótida interna. Muchos están precedidos por uno o más TIA. Se recomienda la terapia trombolítica con un *activador de plasminógeno tisular recombinante* (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*). Alteplase es uno de estos activadores y se administra dentro de la ventana de las primeras 3 horas, si hay un déficit neurológico medible, y si la imagen neurológica ha excluido la hemorragia. Esta enzima recombinante se puede utilizar en el embarazo. Un riesgo principal es la transformación de un accidente cerebrovascular isquémico en un accidente cerebrovascular hemorrágico en el 3-5% de los pacientes tratados (Smith, 2015; van der Worp, 2007).

Trombosis venosa cerebral

En un estudio realizado en los Estados Unidos, el 7% de las trombosis venosas cerebrales se asociaron con el embarazo (Wasay, 2008). Sin embargo, en una muestra a nivel nacional de pacientes hospitalizadas que asciende a más de 8 millones de partos, James y asociados (2005) informaron que la trombosis venosa causó sólo el 2% de los accidentes cerebrovasculares relacionados con el embarazo (Saposnik, 2011). Existen numerosas causas predisponentes y, para las grávidas, el embarazo tardío y el puerperio son los momentos de mayor riesgo.

Usualmente ocurre en el puerperio la trombosis del seno venoso sagital lateral o superior y, a menudo, en asociación con la preeclampsia, la sepsis o la trombofilia (véase figura 60-2). Es más común en pacientes con trombofilias heredadas o anticuerpos antifosfolípidos (capítulo 52, pp. 1006, 1059 y 1143). El dolor de cabeza es el síntoma de presentación más frecuente, los déficits neurológicos son comunes y hasta un tercio de las pacientes tienen convulsiones (Wasay, 2008). El diagnóstico se realiza mediante una venografía por MR (Saposnik, 2011).

El tratamiento incluye anticonvulsivos, si hay convulsiones, y, aunque la heparinización es recomendada por la mayoría de los especialistas, su eficacia es controvertida (Saposnik, 2011; Smith, 2015). Se administran antimicrobianos si hay tromboflebitis séptica y se reserva la terapia fibrinolítica para aquellas mujeres que no presenten anticoagulación sistémica. El pronóstico agudo para la trombosis venosa es mejor en embarazadas que en no embarazadas, porque las tasas de mortalidad en las primeras son inferiores al 10% (McCaulley, 2011).

En mujeres con trombosis venosa cerebral previa, una revisión sistemática halló sólo una recurrencia en 217 embarazos y cinco eventos trombóticos venosos no cerebrales en 186 embarazos (Aguar de Sousa, 2016). Un estudio de 52 mujeres con trombosis venosa cerebral a pesar de una anticoagulación profiláctica previa, reportó que no hubo casos de trombosis recurrente ni hemorragia; sin embargo, el 24% presentó complicaciones obstétricas tardías (Martinelli, 2016).

Riesgo de recurrencia del accidente cerebrovascular isquémico

Las mujeres con un accidente cerebrovascular isquémico previo tienen un bajo riesgo de recurrencia durante un embarazo posterior, a menos que se identifique una causa específica y persistente. Durante un seguimiento de 5 años de 373 mujeres con accidentes cerebrovasculares isquémicos arteriales, hubo 187 embarazos en 125 mujeres. Trece presentaron un accidente cerebrovascular isquémico recurrente y, de estos, sólo dos se asociaron con el embarazo. Los autores concluyeron que el riesgo de recurrencia de accidentes cerebrovasculares es bajo y que un accidente cerebrovascular isquémico previo no es una contraindicación para el embarazo (Lamy, 2000). En un estudio de 1 770 mujeres no embarazadas con accidentes cerebrovasculares isquémicos relacionados con los antifosfolípidos, los investigadores informaron que no existían diferencias en el riesgo de recurrencia siempre que se administrara el tratamiento preventivo con warfarina o aspirina (Levine, 2004).

Actualmente, ninguna guía segura define la profilaxis en las embarazadas con antecedentes de accidente cerebrovascular (Helms, 2009). La Asociación Americana del Corazón enfatiza la importancia de controlar los factores de riesgo como la hipertensión y la diabetes (Furie, 2011). Las mujeres con síndrome antifosfolípido o ciertas afecciones cardíacas deben ser consideradas para la anticoagulación profiláctica como se describe en los capítulos 49 (p. 954) y 52 (p. 1008).

■ Accidente cerebrovascular hemorrágico

Las dos categorías distintas de hemorragia intracraneal espontánea son la hemorragia intracerebral y la subaracnoidea. Los síntomas de un accidente cerebrovascular hemorrágico son similares a los de un accidente cerebrovascular isquémico, y su diferenciación sólo es posible a través de la CT o la MR (Morgenstern, 2010; Smith, 2015).

Hemorragia intracerebral

La hemorragia en el parénquima cerebral que con mayor frecuencia se debe a la ruptura espontánea de pequeños vasos previamente dañados por la hipertensión crónica (véase figura 60-2). Por tanto, los derrames hemorrágicos asociados con el embarazo, como el que se muestra en la **figura 60-3**, son a menudo asociados con la hipertensión crónica y la preeclampsia superpuesta (Cun-

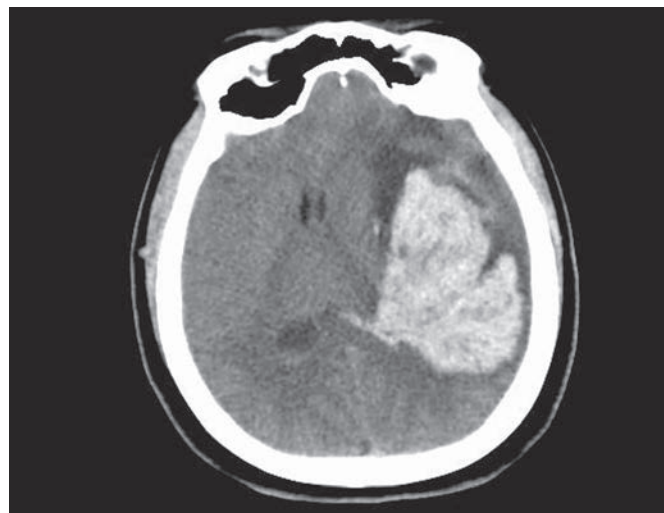


FIGURA 60-3 Embarazada de 37 años a término con eclampsia intraparto. Tomografía axial computarizada sin contraste de cráneo, muestra una hemorragia intraparenquimatosa grande.

ningham, 2005; Martin, 2005). Debido a su ubicación, este tipo de hemorragia tiene tasas de morbilidad y mortalidad mucho más altas que la de la hemorragia subaracnoidea (Smith, 2015). La ruptura inducida por la presión causa sangrado en el putamen, el tálamo, la sustancia blanca adyacente, la protuberancia anular y el cerebelo. En las 28 mujeres descritas por Martin y asociados (2005), la mitad murió y la mayoría de las sobrevivientes tuvieron discapacidades permanentes. Esto se debe a la importancia del manejo adecuado de la hipertensión gestacional, especialmente de la hipertensión sistólica, para prevenir una patología cerebrovascular (capítulo 40, p. 738).

Hemorragia subaracnoidea

En un estudio de 639 casos de hemorragia subaracnoidea relacionada con el embarazo, tomados de la Muestra Nacional de Pacientes Hospitalizados, la incidencia fue de 5.8 por 100 000, la mitad después del parto (Bateman, 2012). Se notificó una incidencia notablemente similar en las mujeres japonesas (Yoshida, 2017). Estas hemorragias son causadas con mayor probabilidad por una malformación cerebrovascular subyacente en un paciente por lo demás normal (véase figura 60-2). Las rupturas de los aneurismas saculares o “en fresa” provocan el 80% de las hemorragias subaracnoideas. Los casos restantes están relacionados con rotura de una malformación arteriovenosa, las coagulopatías, la angiopatías, las trombosis venosas, las infecciones, el abuso de las drogas, los tumores o los traumatismos. Tales casos son infrecuentes: un aneurisma roto o un angioma o un sangrado por una malformación vascular tienen una incidencia de 1 en 75 000 embarazos. Aunque esta frecuencia no es diferente a la existente en la población general, se reporta que la tasa de mortalidad durante el embarazo es alta, de 35% (Yoshida, 2017).

Aneurisma intracraneal. Aproximadamente del 1 al 2% de los adultos tienen esta lesión (Lawton, 2017). Afortunadamente, sólo un pequeño porcentaje produce una ruptura. La tasa se aproxima al 0.1% en aneurismas <10 mm y al 1% en aquellos >10 mm (Smith, 2015). La mayoría de los aneurismas identificados durante el embarazo provienen del círculo de Willis, y en 20% de los casos hay lesiones múltiples. La gestación no aumenta el riesgo de ruptura del aneurisma. Sin embargo, debido a su alta prevalencia, es más probable que sean los aneurismas, y no otras etiologías, los que causen sangrado subaracnoideo (Hirsch, 2009; Tiel Groenestege, 2009). Una revisión sistemática de 44 mujeres con 50 aneurismas en el embarazo informó que 72% sufrió ruptura durante el embarazo, y 78% de estas rupturas ocurrió durante el tercer trimestre (Barbarite, 2016). Yoshida y sus colegas (2017) también informaron sobre esta proclividad para la ruptura al final del embarazo.

El síntoma cardinal de una hemorragia subaracnoidea por la rotura de un aneurisma es un dolor de cabeza repentino y severo que es acompañado por cambios visuales, anomalías del nervio craneal, déficits neurológicos focales y alteración de la conciencia. En general, los pacientes presentan signos de irritación meníngea, náuseas y vómitos, taquicardia, hipertensión transitoria, fiebre baja, leucocitosis y proteinuria. El diagnóstico y el tratamiento oportunos pueden prevenir las complicaciones potencialmente letales. La Sociedad Americana del Corazón recomienda que la primera prueba de diagnóstico sea la realización de imágenes craneales de CT sin contraste, aunque la MR puede ser superior (Connolly, 2012; Smith, 2015).

El tratamiento de una hemorragia subaracnoidea incluye reposo en cama, analgesia y sedación, monitoreo neurológico y un control estricto de la presión arterial. Durante el embarazo, la reparación de un aneurisma potencialmente accesible depende en parte de sopesar el riesgo de una hemorragia recurrente y los riesgos quirúrgicos. Al menos en pacientes no embarazadas, el riesgo

de un sangrado posterior en medio de un tratamiento conservador es del 20 al 30% durante el primer mes y, a partir de entonces, del 3% por año. El riesgo de nuevas hemorragias es mayor en las primeras 24 horas, y la hemorragia recurrente conduce a la muerte en el 70% de los casos.

Después de la hemorragia centinela la reparación inicial se realiza mediante un clipaje quirúrgico del aneurisma. Además, se puede colocar una espiral endovascular a través de una angiografía fluoroscópica mientras se intenta limitar la exposición a la radiación fetal. Barbarite y sus colegas (2016) informan tasas de complicaciones más bajas con la embolización con espiral que con el clipaje. Para los aneurismas que no presentan ruptura, el manejo quirúrgico resultó propiciar un tercio menos de complicaciones, en comparación con cualquier otro tratamiento. Para las embarazadas que están alejadas del término de su gravidez, parece óptima la reparación sin anestesia hipotensiva. Para las cercanas al término, un parto por cesárea seguido de la reparación de un aneurisma es una opción, y varios casos de este tipo se han llevado adelante con éxito.

La mayoría de los aneurismas reparados antes o durante el embarazo permite el parto vaginal, si el trabajo de parto se realiza distante de la reparación del aneurisma. Los problemas surgen al definir “distante” y, aunque algunos recomiendan 2 meses, se desconoce el momento de la curación completa. Para las mujeres que sobreviven a una hemorragia subaracnoidea, pero en las que no se realiza la reparación quirúrgica, estamos de acuerdo con Cartlidge (2000), por lo que también recomendamos el parto por cesárea.

Malformaciones arteriovenosas. Se trata de conglomerados focales anormales congénitos de arterias y venas dilatadas con desorganización subarteriolar (véase figura 60-2). Carecen de capilares y tienen una derivación arteriovenosa resultante. Aunque es algo que todavía no está claro, se cree que el riesgo de sangrado puede aumentar con la edad gestacional. Cuando sangran las malformaciones arteriovenosas (AVMs, *arteriovenous malformations*), la mitad lo hace en el espacio subaracnoideo, mientras que la otra mitad de los sangrados son intraparenquimales con extensión subaracnoidea (Smith, 2015). Son infrecuentes y se estima que ocurren en 0.01% de la población general. De los 65 casos identificados de AVM en el embarazo, 83% sufrió ruptura durante el embarazo o el posparto, y más del 80% de estos mismos casos sufrió la ruptura en el segundo o tercer trimestre. La presencia de estas hemorragias puede conducir a un resultado materno desfavorable (Lu, 2016).

El sangrado no parece ser más probable durante el embarazo. Aunque estas malformaciones son poco frecuentes durante el embarazo, en un estudio realizado el sangrado por las AVM ocurrió en el 17% de los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos (Yoshida, 2017). En el Hospital Parkland, en un periodo de 33 años, durante el cual hubo aproximadamente 466 000 nacimientos, 57 mujeres tuvieron un CVA, y 5 de estos accidentes cerebrovasculares se debieron a un AVM sangrante (Simolkie, 1991; Zofkie, 2018).

Está en gran parte individualizado el tratamiento de las AVM en pacientes no embarazadas. No existe un consenso que sirva de guía para decisiones como si todas las lesiones accesibles deben ser extirpadas. Entre los factores que se pueden sopesar para llegar a una operación se encuentran los síntomas de las AVM, su anatomía y tamaño; la presencia de un aneurisma asociado —hasta en un 60% de los casos— y, sobre todo, el sangrado previo de las AVM. Después de la hemorragia, el riesgo de un sangrado recurrente de las lesiones no reparadas es del 6 al 20% durante el primer año y del 2 al 4% a partir del segundo año (Friedlander, 2007; Smith, 2015). La tasa de mortalidad asociada a un AVM sangrante es de 10 a 20%. Durante el embarazo, generalmente se basa la decisión de operar en consideraciones neuroquirúrgicas.

Si se produce sangrado, Friedlander (2007) recomienda el tratamiento quirúrgico. Debido al alto riesgo de hemorragia recurrente de una lesión no extirpada o inoperable, favorecemos el parto por cesárea.

ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES O DEGENERATIVAS

Las *enfermedades desmielinizantes* son trastornos neurológicos caracterizados por una destrucción focal mediada por el sistema inmune o por una destrucción irregular de las vainas de mielina que es acompañada por una respuesta inflamatoria. Las enfermedades degenerativas son multifactoriales y se caracterizan por una muerte neuronal progresiva.

■ Esclerosis múltiple

En los Estados Unidos, la esclerosis múltiple (MS, *multiple sclerosis*) es la segunda causa de discapacidad neurológica en la adultez media —la primera es el trauma— (Hauser, 2015b). La enfermedad afecta a las mujeres con el doble de frecuencia que a los hombres y generalmente comienza entre los 20 y los 30 años. Su tasa de recurrencia familiar es del 15%; la frecuencia en los hijos es 15 veces mayor. Al estudiar los partos en California, Fong y sus colegas (2018) informaron que la MS complicó el 0.03% de los partos entre 2001 y 2009.

La característica desmielinizante de este trastorno es, predominantemente, un resultado de una destrucción autoinmune, mediada por las células T, de los oligodendrocitos que sintetizan la mielina. Existe una susceptibilidad genética y, probablemente, un desencadenante ambiental, que pudiera ser la exposición a ciertas bacterias y virus. Se cree que están implicados *Chlamydomydia pneumoniae* y el herpesvirus 6 humano o virus de Epstein-Barr (Frohnman, 2006; Goodin, 2009).

Existen cuatro tipos clínicos de MS:

1. La *MS remitente y recurrente*: se reporta como forma inicial en el 85% de las personas afectadas. Suelen ir seguidos de una recuperación completa los episodios recurrentes e impredecibles de

disfunción neurológica focal o multifocal. Sin embargo, con el paso del tiempo, las recaídas conducen a déficits persistentes.

2. La *MS progresiva secundaria*: es una enfermedad recurrente y remitente que tiene un curso descendente progresivo después de cada recaída. Es probable que, eventualmente, todos los pacientes la desarrollen.
3. La *MS primaria progresiva*: se reporta en 15% de los casos. La discapacidad progresa gradualmente desde el momento del diagnóstico inicial.
4. La *MS progresiva recurrente*: se refiere a una MS progresiva primaria con recaídas aparentes.

Los hallazgos clásicos de una MS incluyen pérdida sensorial, síntomas visuales como neuritis óptica, debilidad, parestesias y otros síntomas neurológicos. Casi 75% de las mujeres con una neuritis óptica aislada desarrollan una MS en los 15 años posteriores al diagnóstico de la enfermedad. El diagnóstico clínico se confirma por MR y por un análisis del líquido cefalorraquídeo. En más de 95% de los casos, la imagen de la MR muestra placas de una sustancia blanca multifocal característica que representan áreas discretas de desmielinización (figura 60-4). Sin embargo, su apariencia y extensión no son muy útiles para predecir la respuesta al tratamiento. De manera similar, tampoco permiten predecir la actividad recurrente de la enfermedad ni la identificación de los anticuerpos séricos contra las glicoproteínas ni las proteínas básicas de los oligodendrocitos de la mielina (Kuhle, 2007).

Efectos del embarazo en la MS

El estudio del embarazo en pacientes con esclerosis múltiple (PRIMS, *Pregnancy In Multiple Sclerosis*) fue un estudio europeo, multicéntrico y prospectivo, en el que se describieron 254 embarazos de este tipo (Vukusic, 2006). El riesgo de recaída se redujo en un 70% durante el embarazo; pero se constató una tasa de recaída significativamente mayor después del parto. Este comportamiento pudiera estar relacionado con que el embarazo induce la presencia de un mayor número de linfocitos T auxiliares y una proporción mayor de T2/T1 (Airas, 2008). Un metaanálisis de más de 1 200 embarazos complicados por la presencia de MS, reportó una tasa de recaída de 0.4 por año antes del embarazo; 0.26 por

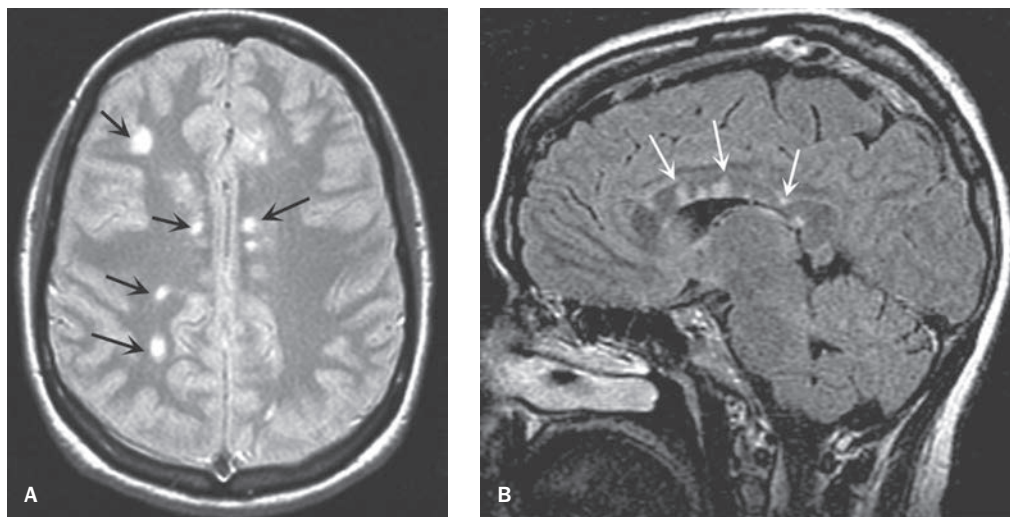


FIGURA 60-4 Imágenes craneales de la resonancia magnética de una mujer con esclerosis múltiple. **A.** La imagen axial ponderada en T2 muestra señales brillantes debido a las anomalías en la sustancia blanca, típicas en la esclerosis múltiple. **B.** La imagen sagital T2-FLAIR muestra áreas hiperintensas dentro del cuerpo calloso que son representativas de la desmielinización en la esclerosis múltiple. (Reproducido con permiso de Hauser SL, Goodin DS. Multiple Sclerosis and other demyelinating diseases. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al. [eds.]. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015b.)

año durante el embarazo y 0.7 por año después del parto (Finkelsztejn, 2011). Bove y colaboradores (2014) llegaron a conclusiones similares después de una revisión sistemática. Los factores asociados con la recaída posparto incluyen una alta tasa de recaída antes del embarazo, recaídas durante el embarazo y un alto puntaje de discapacidad de la MS (Portaccio, 2014; Vukusic, 2006). La lactancia materna no tiene un efecto aparente en las recaídas posparto (Hellwig, 2015; Portaccio, 2011).

Efectos de la esclerosis múltiple sobre el embarazo

Si la enfermedad se mantiene sin complicaciones, generalmente no hay efectos adversos en el resultado del embarazo (Bove, 2014). Algunas mujeres pueden fatigarse más fácilmente, aquellas con disfunción de la vejiga están predispuestas a la infección urinaria y las grávidas con lesiones en la columna vertebral en o por encima de la T₆ tienen riesgo de disreflexia autonómica. Un estudio de 449 embarazos de mujeres afectadas de MS, reportó una mayor tasa de inducción del trabajo de parto y un trabajo de parto más largo en la segunda etapa (Dahl, 2006). La mayor tasa de inducción y las operaciones electivas contribuyeron a la tasa general de partos por cesárea. Un análisis de 649 mujeres afectadas encontró que, si bien el peso medio al nacer fue menor, la tasa de mortalidad perinatal fue similar a la del grupo de control (Dahl, 2005). Otros estudios han corroborado que la MS no afecta significativamente los resultados obstétricos y neonatales (Finkelsztejn, 2011; Fong, 2018).

Tratamiento de la MS durante el embarazo

Los objetivos del tratamiento de la MS durante el embarazo son detener los ataques agudos o iniciales, emplear agentes modificadores de la enfermedad y proporcionar alivio sintomático. Es posible que algunos tratamientos deban modificarse durante el embarazo. Los ataques agudos o iniciales se deben tratar con dosis altas de metilprednisolona intravenosa: de 500 a 1 000 mg diarios por 3-5 días, seguidos de prednisona oral durante 2 semanas. Se puede considerar el intercambio de plasma. Los analgésicos pueden proporcionar alivio sintomático; se recomienda la carbamazepina, la fenitoína o la amitriptilina para el dolor neurogénico; el baclofeno, para la espasticidad; el bloqueo α_2 -adrenérgico, para la relajación del cuello vesical; y los medicamentos colinérgicos y anticolinérgicos para estimular o inhibir las contracciones de la vejiga.

Se pueden usar varios tratamientos modificadores de la MS recurrente o sus exacerbaciones: los interferones $\beta 1a$ (Rebif), $\beta 1b$ (Betaseron) y el acetato de glatiramer (Copaxone) reducen las tasas de recaída en un tercio (Rudick, 2011). Son limitados, pero en general tranquilizadores, los datos relativos a la seguridad de empleo de estos fármacos en el embarazo (Amato, 2010; Salminen, 2010). En ensayos clínicos, el natalizumab (Tysabri), un antagonista de la integrina α_4 , especialmente cuando se combina con interferón $\beta 1a$, redujo significativamente las tasas de recaída clínica de la MS (Polman, 2006; Rudick, 2006). En una revisión de 35 embarazos, la exposición al fármaco en el primer trimestre no empeoró los resultados (Hellwig, 2011). Si estos medicamentos se usan en el embarazo, el neonato debe ser controlado para poder detectar trombocitopenia y anemia (Alroughani, 2016).

La exposición fetal en 89 embarazos al fingolimod (Gilenya), otro fármaco inmunomodulador, se asoció con seis malformaciones fetales y nueve pérdidas espontáneas. Debido a esto y la teratogenicidad animal asociada, no se recomienda su uso en el embarazo. Debido a su persistencia prolongada, se recomienda la anticoncepción durante 2 meses después del cese del fármaco (Alroughani, 2016; Karlsson, 2014).

La prevención de recaídas posparto se logra mediante un tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IVIG, *intravenous im-*

munoglobulin), administrada en una dosis diaria de 0.4 g/kg por 5 días durante las semanas 1, 6 y 12 del puerperio (Argyriou, 2008).

■ Enfermedad de Huntington

Esta enfermedad neurodegenerativa de inicio en la edad adulta se deriva de una repetición expandida autosómica dominante del trinucleótido CAG dentro del gen de Huntington en el cromosoma 4. Se caracteriza por los movimientos coreoatetósicos, la demencia progresiva y las manifestaciones psiquiátricas. Debido a que la edad media de inicio es 40 años, la enfermedad de Huntington rara vez complica el embarazo. El diagnóstico prenatal se trata en el capítulo 14 (p. 288). La evaluación prenatal es controvertida y, debido a que generalmente es una enfermedad que comienza durante la madurez de inicio tardío, es importante el asesoramiento extenso (Schulman, 2015).

■ Miastenia gravis

Este trastorno neuromuscular mediado por el sistema autoinmune afecta a aproximadamente 1 de cada 7 500 personas. Es más común en las mujeres y su incidencia alcanza su punto máximo entre los 20 y los 30 años de edad. Su etiología es aún desconocida, pero es probable que los factores genéticos desempeñen un papel. La mayoría de los pacientes muestran anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina, aunque entre 10 y 20% son seronegativos (Drachman, 2015). Estos últimos a menudo tienen anticuerpos contra la tirosina quinasa específica del músculo (MuSK), que regula el ensamblaje de las subunidades del receptor de la acetilcolina en la unión neuromuscular (Pal, 2011).

Las características cardinales de la miastenia son la debilidad y la fácil fatigabilidad de los músculos faciales, orofaríngeos, extraoculares y de las extremidades. Se conservan los reflejos tendinosos profundos. Los músculos craneales están involucrados de manera temprana y dispar, y son comunes la diplopía y la ptosis. La debilidad muscular facial causa dificultades para sonreír, masticar y hablar. En el 85% de los pacientes la debilidad se generaliza. Pueden coexistir otras enfermedades autoinmunes y debe excluirse el hipotiroidismo. El curso clínico está marcado por exacerbaciones y remisiones, especialmente cuando se manifiesta clínicamente por primera vez. Las remisiones no siempre son completas y rara vez son permanentes. Las enfermedades sistémicas, las infecciones concurrentes e incluso el trastorno emocional pueden precipitar las exacerbaciones, de las cuales existen tres tipos:

1. Las *crisis miasténicas*: caracterizadas por debilidad muscular severa, incapacidad para tragar y parálisis de los músculos respiratorios.
2. Las *crisis refractarias*: se caracterizan por los mismos síntomas; pero no responden a la terapia habitual.
3. Las *crisis colinérgicas*: el exceso de medicación colinérgica provoca náuseas, vómitos, debilidad muscular, dolor abdominal y diarreas.

Los tres tipos pueden ser potencialmente mortales; pero una crisis refractaria es una emergencia médica. Las personas con miastenia bulbar corren un riesgo particular porque pueden ser incapaces de tragar, o incluso, de pedir ayuda.

Tratamiento

La miastenia es manejable, pero no curable. El tratamiento de primera línea es la piridostigmina oral. Se recomienda la timectomía, pero se pospone hasta después del embarazo (Sanders, 2016). Los medicamentos anticolinesterasa mejoran los síntomas al impedir la degradación de la acetilcolina, pero rara vez se recupera la función muscular normal. Irónicamente, las sobredosis se identifican

por un aumento de la debilidad (*crisis colinérgica*) que puede ser difícil de diferenciar de los síntomas miasténicos. En el embarazo, la mayoría de los refractarios al tratamiento con la anticolinesterasa responden a un tratamiento inmunosupresor con glucocorticoides, azatioprina o ciclosporina. Cuando se necesita una mejoría clínica rápida o a corto plazo como, por ejemplo, para un procedimiento quirúrgico o una crisis miasténica, suelen ser eficaces las dosis altas de IVIG o el intercambio de plasma (Barth, 2011; Cortese, 2011; Sanders, 2016).

Miastenia y embarazo

Debido a que el periodo de mayor riesgo es hasta cumplirse el primer año del diagnóstico, es razonable posponer el embarazo hasta que haya una mejoría sostenida. El manejo de la miastenia antes del parto incluye una observación cercana con reposo liberal y un tratamiento rápido de las infecciones (Heaney, 2010; Kalidindi, 2007). Las mujeres en remisión que queden embarazadas mientras toman corticosteroides o azatioprina deben continuar con estos. En casos refractarios se ha realizado con éxito la timentomía durante el embarazo (Ip, 1986). El inicio agudo de la miastenia o su exacerbación exige una pronta hospitalización y atención de apoyo. La plasmaféresis y las IVIG en dosis altas son opciones para situaciones de emergencia (Drachman, 2015).

Aunque el embarazo no parece afectar el curso general de la miastenia, la fatiga, común en la mayoría de los embarazos, puede exacerbarse, y la expansión del útero puede comprometer la respiración. La hipotensión materna o la hipovolemia idealmente son evitadas ya que pueden desencadenar crisis. El curso clínico de la miastenia durante el embarazo es impredecible y las frecuentes hospitalizaciones son la norma. Hasta un tercio de las mujeres han empeorado la miastenia durante el embarazo, y las exacerbaciones se producen por igual en los tres trimestres (Djelmis, 2002; Podciechowski, 2005). En mujeres con la enfermedad estable, esa condición permanecerá durante el embarazo; pero probablemente empeorará en los primeros meses después del parto (Sanders, 2016).

La miastenia gravis no tiene efectos adversos significativos en los resultados del embarazo (Wen, 2009). La preeclampsia es una preocupación porque el sulfato de magnesio puede precipitar una grave crisis miasténica (Hamaoui, 2009; Heaney, 2010). Aunque el uso de la fenitoína también es problemático en este sentido, sus efectos adversos son menos molestos. Así, muchos lo eligen para la neuroprofilaxis en mujeres con preeclampsia severa.

Debido a que el músculo liso no se ve afectado, la mayoría de las mujeres tienen un parto normal. La oxitocina se administra para las indicaciones habituales y el parto por cesárea se reserva para las indicaciones obstétricas. Los narcóticos pueden causar depresión respiratoria, y la observación cercana y la asistencia respiratoria son esenciales durante el trabajo de parto y el parto. Se evitan los fármacos curiformes como el sulfato de magnesio, los relajantes musculares utilizados con anestesia general y los aminoglucósidos. La analgesia neuroaxial se realiza con agentes locales de tipo amida. Se prefiere la analgesia regional, a menos que haya una participación bulbar significativa o un compromiso respiratorio (Almeida, 2010; Blichfeldt-Lauridsen, 2012). Durante la segunda fase del trabajo de parto, la expulsión voluntaria en algunas mujeres es deficiente y es necesario utilizar parto vaginal instrumentado.

Efectos neonatales

Como se mencionó anteriormente, el 80% de las madres con miastenia gravis tienen anticuerpos inmunoglobulina G (IgG, *immunoglobulin G*) receptores de antiacetilcolina. Estos anticuerpos y los anticuerpos antiMuSK cruzan de forma transplacentaria y el feto

puede verse afectado. La mala deglución fetal puede producir hídramnios (Heaney, 2010). De manera similar, del 10 al 20% de los neonatos manifiestan síntomas de miastenia (Jovandarc, 2016). Los síntomas transitorios generalmente incluyen un llanto débil, succión deficiente y dificultad respiratoria. Los síntomas generalmente responden a los inhibidores de la colinesterasa y se resuelven en unas pocas semanas, a medida que los anticuerpos IgG maternos se eliminan.

NEUROPATÍAS

Neuropatía periférica es un término general que se usa para describir trastornos, procedentes de varias fuentes, del (de los) nervio(s) periférico(s). Las *polineuropatías* pueden ser axonales o desmielinizantes, así como agudas, subagudas o crónicas (Amato, 2015). A menudo las polineuropatías se asocian con enfermedades sistémicas como la diabetes, con la exposición a fármacos o toxinas ambientales, o con enfermedades genéticas.

Las *mononeuropatías* son relativamente comunes en el embarazo y significan afectación focal de un solo tronco nervioso. Esto implica una causa local, como el trauma, la compresión o el atrapamiento. Las mononeuropatías traumáticas, pudendales, obturadoras, femorales y fibulares comunes generalmente son causadas por el parto y se analizan en el capítulo 36 (p. 661).

■ Síndrome de Guillain-Barré

En el 75% de los casos, esta polirradiculoneuropatía desmielinizante aguda viene acompañada de una evidencia clínica o serológica de una infección aguda. Comúnmente estas infecciones están asociadas con *Campylobacter jejuni*, citomegalovirus, virus Zika y virus de Epstein-Barr; con procedimientos quirúrgicos o con inmunizaciones (Haber, 2009; Hauser, 2015a; Pacheco, 2016). Se cree que el síndrome de Guillain-Barré es inmunitario por los anticuerpos que se forman contra los antígenos que no son propios. La desmielinización causa bloqueo de la conducción sensorial y motora, y la remielinización produce, en la mayoría de los casos, recuperación.

Las características clínicas incluyen parálisis arrefléctica, generalmente ascendente, con o sin alteraciones sensoriales. La disfunción autonómica es común. El síndrome completo se desarrolla en 1 a 3 semanas. Algunos se manifiestan como *polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica*, y nuestras experiencias indican que esto puede ser relativamente común en mujeres grávidas jóvenes.

El síndrome de Guillain-Barré no es más común en el embarazo, y su curso clínico es similar al de personas no embarazadas con la enfermedad. Después de un inicio insidioso, la paresia y la parálisis a menudo continúan ascendiendo para causar la deficiencia ventilatoria. El tratamiento es de apoyo e incorpora la profilaxis del tromboembolismo venoso, la prevención de las úlceras por presión y la nutrición enteral. En la fase de empeoramiento, los pacientes son hospitalizados y un cuarto de ellos requiere de asistencia ventilatoria. La IVIG o la plasmaféresis es beneficiosa si se inicia durante la primera o segunda semana de síntomas motores; sin embargo, tampoco disminuye las tasas de mortalidad (Cortese, 2011; Gwathmey, 2011; Pritchard, 2016). Hasta un 10% de las pacientes se deterioran después de la mejoría inicial como resultado de la terapia; se recomienda un tratamiento con 2 g/kg de IgIV durante 5 días. Si bien la mayoría de los pacientes se recuperan completamente en un periodo que oscila de varios meses a un año, la tasa de mortalidad es del 5%, principalmente debido a complicaciones pulmonares y a arritmias (Hauser, 2015a; Pacheco, 2016).



FIGURA 60-5 Parálisis de Bell del nervio facial con desarrollo el día del parto por cesárea de gemelos dicoriónicos. Esta mujer fue tratada con prednisona y medicación antiviral y la parálisis casi se resolvió 3 semanas después del parto.

■ Parálisis de Bell

Esta parálisis desfigurante suele ser una parálisis facial aguda mononeuropática que es relativamente común en las mujeres en edad reproductiva (figura 60-5). Tiene un predominio femenino, y las embarazadas tienen un riesgo cuatro veces mayor de sufrirla en comparación con las mujeres no embarazadas (Cohen, 2000; Heaney, 2010). La enfermedad se caracteriza por la inflamación del nervio facial y, a menudo, se asocia con la reactivación del virus del herpes simple o del virus del herpes zóster.

La parálisis de Bell generalmente tiene un inicio abrupto y doloroso, con una debilidad máxima por 48 horas. En algunos casos, la hiperacusia y la pérdida del gusto acompañan a la parálisis (Beal, 2015). El manejo incluye cuidados de apoyo con masaje muscular facial y protección ocular contra laceraciones de la córnea por el secado. Existe un consenso general de que la prednisona, 1 mg/kg administrada diariamente por vía oral por 5 días, mejorará los resultados y acortará el periodo de recuperación (Salinas, 2016; Sullivan, 2007). Es controvertido si la adición de un medicamento antiviral agregará beneficios (de Almeida, 2009; Gagyó, 2015; Quant, 2009).

No está claro si el embarazo altera el pronóstico de la recuperación de la parálisis facial espontánea. Gillman y asociados (2002) encontraron que sólo la mitad de las embarazadas se recuperaron a un nivel satisfactorio después de un año, en comparación con aproximadamente el 80% de las mujeres no embarazadas y los hombres. Algunos marcadores del pronóstico para la recuperación incompleta son la parálisis bilateral, la recurrencia en un embarazo subsiguiente, el mayor porcentaje de pérdida de la función nerviosa y una tasa de pérdida más rápida (Cohen, 2000; Gilden, 2004). Las mujeres con parálisis de Bell no tienen mayores tasas de resultados adversos en el embarazo, a no ser que esta condición coexista con hipertensión gestacional o preeclampsia, en cuyos casos la tasa de resultados adversos es cinco veces mayor (Katz, 2011; Shmorgun, 2002).

■ Síndrome del túnel carpiano

Este síndrome se debe a la compresión del nervio mediano y es la mononeuropatía más frecuente en el embarazo (Padua, 2010). Los síntomas incluyen ardor, entumecimiento o cosquilleo a lo largo de la mitad interna de una o ambas manos. Otros son el dolor en

la muñeca y el entumecimiento que se extiende hacia el antebrazo y, a veces, hasta el hombro (Katz, 2002). Los síntomas son bilaterales en el 80% de las grávidas y el 10% tiene evidencia de denervación grave (Seror, 1998). El diagnóstico diferencial incluye la radiculopatía cervical de C₆-C₇ y la tendinitis de Quervain. Esto último es causado por la inflamación de los tendones unidos y sus vainas cerca del radio distal. Los estudios de conducción nerviosa pueden ser útiles para la aclaración (Alfonso, 2010).

En el embarazo, la incidencia notificada de los síndromes del túnel carpiano es del 7 al 43% y varía mucho debido a que el rango de los síntomas está marcado (Meems, 2015; Padua, 2010). El tratamiento sintomático con una férula aplicada a una muñeca ligeramente flexionada durante el sueño disminuye la presión y por lo general proporciona alivio. Si bien los síntomas suelen ser autolimitados, en ocasiones es necesaria la descompresión quirúrgica y las inyecciones de corticosteroides (Keith, 2009; Shi, 2011). Los síntomas pueden persistir en más de la mitad de los pacientes por un año y, en un tercio, por 3 años (Padua, 2010).

LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

Según el Centro Nacional de Estadísticas de Lesiones de la Médula Espinal (*National Spinal Cord Injury Statistical Center*) (2017), se reportan cada año aproximadamente 17 000 nuevas lesiones de la médula espinal y a una edad promedio de 42 años. Los hombres representan el 80% de los casos nuevos. La gravedad de la lesión de la médula determina el pronóstico a corto y largo plazos, incluido el pronóstico en el embarazo. Muchas mujeres con lesión de la médula espinal tienen alterada la función sexual y padecen de un hipogonadismo hipofisario hipotalámico transitorio. En estos casos no es infrecuente el embarazo, si se reanuda la menstruación (Bughi, 2008). Una revisión de casi 2 000 mujeres en la base de datos nacionales de lesiones de la médula espinal, halló que el 2% de estas mujeres había informado embarazo en los 12 meses anteriores a la aparición de la lesión (Iezzoni, 2015).

Las embarazadas con lesión de la médula espinal tienen una mayor frecuencia de complicaciones en el embarazo, entre ellas, neonatos prematuros y de bajo peso al nacer. Observaciones recientes de mujeres no embarazadas señalan que está alterada su microbiota vaginal (Pires, 2016). Quizás esté relacionado con esta condición que la mayoría tiene bacteriuria asintomática con infecciones urinarias sintomáticas esporádicas. La disfunción intestinal causa estreñimiento en más de la mitad, y también son comunes la anemia y las lesiones cutáneas con necrosis por la presión.

Las lesiones de la médula espinal pueden implicar dos eventos graves y potencialmente letales. Primero, si la médula se secciona por encima de T₁₀, el reflejo de la tos se altera, la función respiratoria se puede comprometer y puede ser grave una neumonitis por aspiración oculta. Las pruebas de función pulmonar son consideradas para evaluar este riesgo, y algunas mujeres pueden necesitar asistencia respiratoria al final del embarazo o en el trabajo de parto.

En segundo lugar, las mujeres con lesiones por encima de T₅-T₆ están en riesgo de una *disreflexia autonómica*. Con esto, los estímulos de las estructuras inervadas por debajo del nivel de la lesión espinal conducen a una estimulación simpática masiva y desordenada. La liberación brusca de la catecolamina puede causar vasoconstricción con hipertensión severa y síntomas que incluyen cefalea pulsátil, enrojecimiento facial, diaforesis, bradicardia, taquicardia, arritmias y dificultad respiratoria. La disreflexia puede ser precipitada por varios estímulos. Entre estos se encuentran la cateterización uretral, la distensión de la vejiga por retención urinaria, el estiramiento rectal o cervical durante los exámenes digitales, las contracciones uterinas y la dilatación cervical, o cualquier manipulación de otras estructuras pélvicas (American

College of Obstetricians and Gynecologists, 2016; Krassioukov, 2009). En un informe, 12 de 15 mujeres con riesgo de disreflexia autonómica sufrieron al menos un episodio durante el embarazo (Westgren, 1993).

Debido a que las contracciones uterinas no se ven afectadas por las lesiones de la médula espinal, el trabajo de parto suele ser fácil, incluso precipitado, y comparativamente indoloro. Si la lesión está por debajo de T₁₂, las contracciones uterinas se sienten normalmente. Para las lesiones por encima de T₁₂, el riesgo de parto fuera del hospital es considerable y se puede minimizar enseñando a las mujeres a palpar las contracciones uterinas. Esto es especialmente importante porque hasta el 20% de las mujeres tienen un parto prematuro (Westgren, 1993). Algunos recomiendan la tocodinamometría y exámenes cervicales semanales a partir de la semana 28 y hasta la 30. Otra opción razonable es la que reportó Hughes (1991), quien declaró que recomendaba la hospitalización electiva entre las 36 y 37 semanas y el parto (Hughes, 1991).

La analgesia espinal o epidural que se extiende hasta T₁₀ previene la disreflexia autonómica y debe instituirse al comienzo del trabajo de parto. Si hay síntomas graves antes de la colocación epidural, se toman medidas para eliminar el estímulo provocador. Se administra un agente antihipertensivo parenteral, como la hidralazina o el labetalol. El trabajo de parto y el parto vaginal con analgesia epidural o espinal son preferibles y minimizarán la disreflexia autonómica (Kuczkowski, 2006). El parto vaginal instrumentado es frecuentemente necesario.

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL IDIOPÁTICA

También conocido como *pseudotumor cerebral*, este trastorno se caracteriza por un aumento de la presión intracraneal sin hidrocefalia. La causa es desconocida, pero puede ser el resultado de una sobreproducción o de una absorción insuficiente del líquido cefalorraquídeo (CFS, *cerebrospinal fluid*). Los síntomas incluyen dolor de cabeza en al menos 90% de los casos, trastornos visuales como la pérdida de un campo visual o la agudeza visual central en 70% de los casos y un edema que ocurre comúnmente en la papila que puede amenazar la vista (Evans, 2000; Heaney, 2010). Otras quejas son la rigidez en el cuello, el dolor de espalda, el tinnitus pulsátil y la parálisis de los nervios craneales.

El síndrome se encuentra a menudo en mujeres jóvenes y es prevalente en aquellas que son obesas, que aumentaron de peso recientemente, o en ambas (Fraser, 2011). Junto con los síntomas, otros criterios para el diagnóstico incluyen la presión intracraneal elevada >25 cm H₂O, la composición normal del CFS, los resultados normales de las imágenes de la CT o MR craneal, el papiledema y la falta de evidencia de una enfermedad sistémica. Si no está presente un papiledema, se requiere de otros criterios (Friedman, 2013).

La hipertensión intracraneal idiopática suele ser autolimitada. Los defectos visuales se pueden prevenir disminuyendo la presión del CFS a través de fármacos como la acetazolamida, para reducir la producción de fluido, la furosemida o el topiramato. Hoy día se utilizan raramente los corticosteroides. Ocasionalmente es necesaria una intervención quirúrgica; si es necesaria, se logra mediante una derivación lumboperitoneal del líquido cefalorraquídeo o de una fenestración de la vaina del nervio óptico.

Es controvertido si el embarazo es un factor de riesgo para la hipertensión intracraneal idiopática. Es cierto que los síntomas pueden aparecer en el transcurso del embarazo y que las mujeres diagnosticadas previamente pueden volverse sintomáticas. Sin embargo, generalmente los síntomas se desarrollan en la mitad del embarazo, tienden a ser autolimitados y suelen resolverse después del parto.

El embarazo no altera el tratamiento. Algunos recomiendan pruebas de campo visual en serie para prevenir una pérdida permanente de la visión. En un informe sobre 16 embarazadas, la pérdida del campo visual se desarrolló en cuatro y se convirtió en permanente en una (Huna-Baron, 2002). La pérdida del campo visual es, a menudo, coincidente con el desarrollo del papiledema, por lo que se administra acetazolamida. Lee y asociados (2005) informaron sobre el tratamiento exitoso de 12 embarazadas. Aunque anticuado para el tratamiento de las no embarazadas, las punciones lumbares repetidas son generalmente exitosas porque proporcionan un alivio temporal durante el embarazo. En algunas embarazadas, la terapia quirúrgica se vuelve necesaria, Thambisetty (2007) declara que su equipo de trabajo y también otros han obtenido resultados prometedores con la fenestración de la vaina del nervio óptico.

Es muy probable que las complicaciones en el embarazo sean debidas a una obesidad asociada y no a la hipertensión intracraneal. En una revisión de 54 embarazos, las tasas de resultados perinatales adversos no fueron elevadas (Katz, 1989). La vía para el parto depende de las indicaciones obstétricas; resulta segura la administración de analgésicos (Aly, 2007; Karmanioliou, 2011).

DERIVACIONES VENTRICULARES MATERNAS

Generalmente tienen resultados satisfactorios los embarazos de mujeres con derivaciones ventriculares para la hidrocefalia obstructiva previamente colocadas (Landwehr, 1994). Las derivaciones pueden ser ventrículo-peritoneales, ventrículo-auriculares o ventrículo-pleurales. Es común la obstrucción parcial de una derivación, especialmente al final del embarazo (Schiza, 2012). En un informe sobre 17 embarazos, se informaron complicaciones neurológicas en 13 (Wisoff, 1991). Los resultados incluyeron dolores de cabeza en el 60%, náuseas y vómitos en el 35%, letargo en el 30% y ataxia o parálisis de la mirada, cada uno en el 20%. La mayoría de los síntomas responden a un manejo conservador. Sin embargo, si la tomografía computarizada durante la evaluación de los síntomas revela hidrocefalia aguda, entonces la derivación se retoca o bombea varias veces al día. En algunos casos, la revisión quirúrgica es necesaria y puede ser indicada de forma urgente (Murakami, 2010).

Otro procedimiento de derivación es la colocación de una tercera ventriculostomía endoscópica para la hidrocefalia (de Ribautpierre, 2007). Con esto se crea un pequeño orificio en el piso del tercer ventrículo para permitir que el CSF fluya directamente hacia las cisternas más bajas. En un informe se describieron resultados exitosos en cinco embarazadas que se sometieron a ventriculostomía endoscópica (Riffaud, 2006). Sin embargo, una revisión encontró que la función reproductiva y las tasas de aborto espontáneo empeoraron significativamente en estas mujeres (Bedaiwy, 2008).

Es preferible el parto vaginal en mujeres con derivaciones y, a menos que exista un mielomeningocele, se permite que se les administren analgésicos. La profilaxis antimicrobiana está indicada si se ingresa a la cavidad perineal para el parto por cesárea o para una esterilización tubárica.

MUERTE CEREBRAL MATERNA

En obstetricia es rara la muerte cerebral. Se han descrito sistemas de soporte vital y de alimentación parenteral por hasta 15 semanas mientras se espera el parto (Hussein, 2006; Powner, 2003; Souza, 2006). Algunas mujeres fueron tratadas con tocólisis agresiva y terapia antimicrobiana. En una revisión de 17 mujeres en estado vegetativo persistente que recibieron diversos niveles de

apoyo, cinco murieron después del parto y la mayoría de las restantes permanecieron en su estado vegetativo (Chiossi, 2006).

No hay informes publicados de recuperación neurológica tras un diagnóstico de *muerte cerebral*, utilizando la definición uniforme de la Ley de Determinación de la Muerte (Wijdicks, 2010). Pocas políticas institucionales de muerte cerebral abordan el embarazo (Lewis, 2016). Las implicaciones éticas, financieras y legales, tanto civiles como criminales, que surgen al intentar o no intentar tales cuidados, son profundas (Farragher, 2005; Feldman, 2000). En algunas mujeres, se realiza el parto por cesárea perimortem, como se explica en el capítulo 47 (p. 931).

REFERENCIAS

- Adab N. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs during pregnancy and in the postpartum period: is it useful? *CNS Drugs* 2006;20:791.
- Aegidius K, Anker-Zwart J, Hagen K, et al. The effect of pregnancy and parity on headache prevalence: the head-HUNT study. *Headache* 2009;49:851.
- Aguiar de Sousa D, Canhao P, Ferro JM. Safety of pregnancy after cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Stroke* 2016;47(3):713.
- Airas L, Sarate M, Rinta S, et al. Immunoregulatory factors in multiple sclerosis patients during and after pregnancy: relevance of natural killer cells. *Clin Exp Immunol* 2008;151:235.
- Airola G, Allais G, Castagnoli I, et al. Non-pharmacological management of migraine during pregnancy. *Neurol Sci* 2010;31(1):S63.
- Alfonso C, Jann S, Massa R, et al. Diagnosis, treatment and follow-up of the carpal tunnel syndrome: a review. *Neurol Sci* 2010;31:243.
- Allais G, Castagnoli Gabellari I, Borgogno P, et al. The risks of women with migraine during pregnancy. *Neurol Sci* 2010;31(Suppl 1):S59.
- Almeida C, Coutinho E, Moreira D, et al. Myasthenia gravis and pregnancy: anaesthetic management—a series of cases. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:985.
- Alroughani R, Altintas A, Al Jumah M, et al. Pregnancy and the use of disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis: benefits versus risks. *Mult Scler Int* 2016;2016:1034912.
- Aly EE, Lawther BK. Anaesthetic management of uncontrolled idiopathic intracranial hypertension during labour and delivery using an intrathecal catheter. *Anaesthesia* 2007;62:178.
- Amarenco P, Lavallee PC, Labreuche J, et al. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med* 2016;374(16):1533.
- Amato AA, Barohn RJ. Peripheral neuropathy. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:1794.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric management of patients with spinal cord injuries. *Committee Opinion* 2002 Sept; 275. Reaffirmed 2016.
- Argyriou AA, Makris N. Multiple sclerosis and reproductive risks in women. *Reprod Sci* 2008;15(8):755.
- Aukes AM, de Groot JC, Aarnoudse JG, et al. Brain lesions several years after eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(5):504.e1.
- Aukes AM, Wessel I, Dubois AM, et al. Self-reported cognitive functioning in formerly eclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:365.e1.
- Barbarite E, Hussain S, Dellarole A, et al. The management of intracranial aneurysms during pregnancy: a systematic review. *Turk Neurosurg* 2016; 26(4):465.
- Barth D, Nouri M, Ng E, et al. Comparison of IVIG and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011;76:2017.
- Bateman BT, Olbrecht VA, Berman MF, et al. Peripartum subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology* 2012;116:242.
- Beal MF, Hauser SL. Trigeminal neuralgia, Bell's palsy, and other cranial nerve disorders. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Bedaiwy MA, Fathalla MM, Shaaban OM, et al. Reproductive implications of endoscopic third ventriculostomy for the treatment of hydrocephalus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;140(1):55.
- Blackwell DL, Lucas JW, Clarke TC. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2012. *Vital Health Stat* 2014;(260):1.
- Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56(1):17.
- Bove R, Alwan S, Friedman JM, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014;124(6):1157.
- Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine. *JAMA* 2007;297:1443.
- Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
- Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996;334:168.
- Bughi S, Shaw SJ, Mahmood G, et al. Amenorrhea, pregnancy, and pregnancy outcomes in women following spinal cord injury: a retrospective cross-sectional study. *Endocr Pract* 2008;14(4):437.
- Buhimschi CS, Weiner CP. Medication in pregnancy and lactation: part 1. *Teratology*. *Obstet Gynecol* 2009;113:166.
- Buonanno FS, Schmahmann JD, Romero JM, et al. Case 10–2016: a 22-year-old man with sickle cell disease, headache, and difficulty speaking. *N Engl J Med* 2016;374(13):1265.
- Burch RC, Loder S, Loder E, et al. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache* 2015;55(1):21.
- Bushnell CD, Jamison M, James AH. Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases: US population based case-control study. *BMJ* 2009;338:b664.
- Callaghan WM, MacKay AP, Berg CJ. Identification of severe maternal morbidity during delivery hospitalizations, United States, 1991–2003. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:133.e1.
- Cartledge NE. *Neurologic disorders*. In: Barron WM, Lindheimer MD (eds.). *Medical Disorders During Pregnancy*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2000.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of stroke—United States, 2006–2010. *MMWR* 2012;61:379.
- Chen M, Tang W, Hou L, et al. Tumor necrosis factor (TNF) -308G>A, nitric oxide synthase 3 (NOS 3) +894G>T polymorphisms and migraine risk: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(6):e0129372.
- Chen TC, Leviton A. Headache recurrence in pregnant women with migraine. *Headache* 1994;34:107.
- Charles A. Migraine. *N Engl J Med* 2017;377(6):553.
- Chiapparini L, Ferraro S, Grazi L. Neuroimaging in chronic migraine. *Neurol Sci* 2010;31(Suppl 1):S19.
- Chiossi G, Novic K, Celebrezze JU, et al. Successful neonatal outcome in 2 cases of maternal persistent vegetative state treated in a labor and delivery suite. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:316.
- Choi H, Parman N. The use of intravenous magnesium sulphate for acute migraine: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Emerg Med* 2014;21:2.
- Cohen Y, Lavie O, Granovsky-Grisaru S, et al. Bell palsy complicating pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:184.
- Connolly ES JR, Rabinstein AA, Carhuapoma JR. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:1711.
- Contag SA, Bushnell C. Contemporary management of migraine disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:437.
- Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al. Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders. *Neurology* 2011;76:294.
- Creanga AA, Syverson C, Seed K, et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011–2013. *Obstet Gynecol* 2017;130(2):366.
- Cunningham FG. Severe preeclampsia and eclampsia: systolic hypertension is also important. *Obstet Gynecol* 2005;105:237.
- Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, et al. Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurol Scand* 2006; 183 Suppl:51.
- Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, et al. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:1961.
- D'Andrea G, Leon A. Pathogenesis of migraine: from neurotransmitters to neuromodulators and beyond. *Neurol Sci* 2010;31(Suppl 1):S1.
- Dark L, Loiselle A, Hatton R, et al. Stroke during pregnancy: therapeutic options and role of percutaneous device closure. *Heart Lung Circ* 2011; 20:538.
- de Almeida JR, Khabori MA, Guyatt GH, et al. Combined corticosteroid and antiviral treatment for Bell palsy. *JAMA* 2009;302(9):985.
- de Ribaupierre S, Rilliet B, Vernet O, et al. Third ventriculostomy vs ventriculoperitoneal shunt in pediatric obstructive hydrocephalus: results from a Swiss series and literature review. *Childs Nerv Syst* 2007;23:527.
- Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? *JAMA* 2006;296(10):1274.
- Digre KB. Headaches during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56:317.

- Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, *et al.* Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104:21.
- Dodick DW, Schembri CT, Helmuth M, *et al.* Transcranial magnetic stimulation for migraine: a safety review. *Headache* 2010;50:1153.
- Drachman DB, Amato AA. Myasthenia gravis and other diseases of the neuromuscular junction. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Eadie MJ. Antiepileptic drugs as human teratogens. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:195.
- Edlow JA, Caplan LR, O'Brien K, *et al.* Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and post-partum women. *Lancet Neurol* 2013;12:175.
- Evans RW, Friedman DI. Expert opinion: the management of pseudotumor cerebri during pregnancy. *Headache* 2000;40:495.
- Farragher RA, Laffey JG. Maternal brain death and somatic support. *Neurocrit Care* 2005;3:99.
- Feldman DM, Borgida AF, Rodis JF, *et al.* Irreversible maternal brain injury during pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:708.
- Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal FM Jr, *et al.* What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG* 2011;118:790.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475.
- Fong A, Chau CT, Quant C, *et al.* Multiple sclerosis in pregnancy: prevalence, sociodemographic features and obstetrical outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31(3):382.
- Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: risk of oral clefts in children born to mothers taking Topamax (topiramate); 2011. [Accessed June 10, 2017]. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245085.htm>.
- Fraser C, Plant GT. The syndrome of pseudotumour cerebri and idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Neurol* 2011;24:12.
- Friedlander RM. Arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 2007;356(26):2704.
- Friedman DI, Lie GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 2013;81(13):1159.
- Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354:942.
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227.
- Gagyor I, Madhok VB, Daly F, *et al.* Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue* 2015;11:CD001869.
- Gilden DH. Bell's palsy. *N Engl J Med* 2004;351:1323.
- Gillman GS, Schaitkin BM, May M, *et al.* Bell's palsy in pregnancy: a study of recovery outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:26.
- Goadsby PJ, Raskin NH. Migraine and other primary headache disorders. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Gonzalez-Hernandez A, Condes-Lara M. The multitarget drug approach in migraine treatment: the new challenge to conquer. *Headache* 2014;64:197.
- Goodin DS. The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis. *PLoS One* 2009;4(2):e4565.
- Govindappagari S, Grossman TB, Ashlesha K, *et al.* Peripheral nerve blocks in the treatment of migraine in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;124(6):1169.
- Grossman TB, Robbins MS, Govindappagari S, *et al.* Delivery outcomes of patients with acute migraine in pregnancy: a retrospective study. *Headache* 2017;57(4):605.
- Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: an update. *J Clin Apheresis* 2011;26:261.
- Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, *et al.* Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Saf* 2009;32(4):309.
- Hamaoui A, Mercado R. Association of preeclampsia and myasthenia: a case report. *J Reprod Med* 2009;54(9):587.
- Harden CL, Hopp J, Ting TY, *et al.* Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency. *Neurology* 2009a;73(2):126.
- Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, *et al.* Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes. *Neurology* 2009b;73(2):133.
- Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, *et al.* Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. *Neurology* 2009c;73(2):142.
- Hauser SL, Amato AA. Guillain-Barré and other immune-mediated neuropathies. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015a.
- Hauser SL, Goodin DS. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015b.
- Heaney DC, Williams DJ, O'Brien PO. Neurology. In: Powrie R, Greene M, Camann W (eds.). *Swiet's Medical Disorders in Obstetric Practice*. 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
- Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler* 2011;17:958.
- Hellwig K, Rockhoff M, Herbstreit S, *et al.* Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. *JAMA Neurol* 2015;72(10):1132.
- Helms AK, Drogan O, Kittner SJ. First trimester stroke prophylaxis in pregnant women with a history of stroke. *Stroke* 2009;40(4):1158.
- Hirsch KG, Froehler MT, Huang J, *et al.* Occurrence of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage during pregnancy. *Neurocrit Care* 2009;10(3):339.
- Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, *et al.* Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008;70(22 Pt 2):2152.
- Huang CJ, Fan YC, Tsai PS. Differential impacts of modes of anaesthesia on the risk of stroke among preeclamptic women who undergo Caesarean delivery: a population-based study. *BJA* 2010;105(6):818.
- Hughes SJ, Short DJ, Usherwood MM, *et al.* Management of the pregnant women with spinal cord injuries. *BJOG* 1991;98:513.
- Huna-Baron R, Kupersmith MJ. Idiopathic intracranial hypertension in pregnancy. *J Neurol* 2002;249(8):1078.
- Hunt S, Russell A, Smithson WH, *et al.* Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2008;71(4):272.
- Hussein IY, Govenden V, Grant JM, *et al.* Prolongation of pregnancy in a woman who sustained brain death at 26 weeks of gestation. *BJOG* 2006;113:120.
- Iezzoni LI, Chen Y, McLain AB. Current pregnancy among women with spinal cord injury: findings from the US national spinal cord injury database. *Spinal Cord* 2015;53(11):821.
- International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. (beta version) *Cephalalgia* 2013;33(9):629.
- Ip MSM, So SY, Lam WK, *et al.* Thymectomy in myasthenia gravis during pregnancy. *Postgrad Med J* 1986;62:473.
- Ishimori ML, Cohen SN, Hallegue DS, *et al.* Ischemic stroke in a postpartum patient: understanding the epidemiology, pathogenesis, and outcome of Moyamoya disease. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:250.
- James AH, Bushnell CD, Jamison MG, *et al.* Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 2005;106:509.
- Jamieson DG, Skliut M. Stroke in women: what is different? *Curr Atheroscler Rep* 2010;12:236.
- Jeng JS, Tang SC, Yip PK. Stroke in women of reproductive age: comparison between stroke related and unrelated to pregnancy. *J Neurol Sci* 2004;221:25.
- Jovandaric MZ, Despotovic DJ, Jesic MM, *et al.* Neonatal outcome in pregnancies with auto-immune myasthenia gravis. *Fetal Pediatr Pathol* 2016;35(3):167.
- Jung SY, Bae HJ, Park BJ, *et al.* Parity and risk of hemorrhagic strokes. *Neurology* 2010;74:1424.
- Kalidindi M, Ganpot S, Tahmesebi F, *et al.* Myasthenia gravis and pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2007;27:30.
- Karlsson G, Francis G, Koren G, *et al.* Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* 2014;82(8):674.
- Karmanioliou I, Petropoulos G, Theodoraki K. Management of idiopathic intracranial hypertension in parturients: anesthetic considerations. *Can J Anesth* 2011;58:650.
- Kasradze S, Gogatishvili N, Lomidze G, *et al.* Cognitive functions in children exposed to antiepileptic drugs in utero—study in Georgia. *Epilepsy Behav* 2017;66:105.

- Katz A, Sergienko R, Dior U, *et al.* Bell's palsy during pregnancy: is it associated with adverse perinatal outcome? *Laryngoscope* 2011;121:1395.
- Katz BS, Fugate JE, Ameriso SF, *et al.* Clinical worsening in reversible vasoconstriction syndrome. *JAMA Neurol* 2014;71:68.
- Katz JN, Simmons BP. Carpal tunnel syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:1807.
- Katz VL, Peterson R, Cefalo RC. Pseudotumor cerebri and pregnancy. *Am J Perinatol* 1989;6:442.
- Keith MW, Masear V, Amadio PC, *et al.* Treatment of carpal tunnel syndrome. *J Am Acad Orthop Surg* 2009;17:397.
- Klein P, Mathews GC. Antiepileptic drugs and neurocognitive development. *Neurology* 2014;82(3):194.
- Knight M, Tuffnell D, Kenyon S *et al* (eds). Saving lives, improving mothers; care surveillance of maternal deaths in the UK 2011-13 and lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009-13. Oxford, National Perinatal Epidemiology Unit; 2015.
- Kobau R, Zahran H, Thurman DJ, *et al.* Epilepsy surveillance among adults—19 states, behavioral risk factor surveillance system, 2005. *MMWR* 2008;57:1.
- Krassioukov A, Warburton DE, Teasell R, *et al.* A systematic review of the management of autonomic dysreflexia after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:682.
- Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, *et al.* Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004;291:427.
- Kuczkowski KM. Labor analgesia for the parturient with spinal cord injury: what does an obstetrician need to know? *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:108.
- Kuhle J, Pohl C, Mehling M, *et al.* Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007;356:371.
- Kuklina EV, Tong X, Bansil P, *et al.* Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007. *Stroke* 2011;42:2564.
- Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, *et al.* Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J Headache Pain* 2011;12:443.
- Lamy C, Hamon JB, Coste J, *et al.* Ischemic stroke in young women. *Neurology* 2000;55:269.
- Landwehr JB, Isada NB, Pryde PG, *et al.* Maternal neurosurgical shunts and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1994;83:134.
- Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2017;377:257.
- Lee AG, Pless M, Falardeau J, *et al.* The use of acetazolamide in idiopathic intracranial hypertension during pregnancy. *Am J Ophthalmol* 2005;139:855.
- Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, *et al.* Treatment patterns and short-term outcomes in ischemic stroke in pregnancy or postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(6):723.e1.
- Levine SR, Brey RL, Tilley BC, *et al.* Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004;291:576.
- Lewis A, Varelas P, Greer D. Pregnancy and brain death: lack of guidance in U.S. hospital policies. *Am J Perinatol* 2016;33(14):1382.
- Li Y, Margraf J, Kluck B, *et al.* Thrombolytic therapy for ischemic stroke secondary to paradoxical embolism in pregnancy. *Neurologist* 2012;18:44.
- Liberman A, Karussis D, Ben-Hur T, *et al.* Natural course and pathogenesis of transient focal neurologic symptoms during pregnancy. *Arch Neurol* 2008;65:218.
- Lin SY, Hu CJ, Lin HC. Increased risk of stroke in patients who undergo cesarean section delivery: a nationwide population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:391.e1.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, *et al.* Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343.
- Lu X, Liu P, Li Y. Pre-existing, incidental and hemorrhagic AVMs in pregnancy and postpartum: gestational age, morbidity and mortality, management and risk to the fetus. *Interv Neuroradiol* 2016;22(2):206.
- Lucas S. Medication use in the treatment of migraine during pregnancy and lactation. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:392.
- MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, *et al.* Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol* 2015;72(9):981.
- Madhok VB, Gagyori I, Daly F, *et al.* Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD001942.
- Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, *et al.* Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005;105:246.
- Martinelli I, Passamonti SM, Maino A, *et al.* Pregnancy outcome after a first episode of cerebral vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2016;14(12):2386.
- Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Fernández-Domínguez J, *et al.* Young women have poorer outcomes than men after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:455.
- Mawer G, Briggs M, Baker GA, *et al.* Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure* 2010;19(2):112.
- McCauley JA, Pates JA. Postpartum cerebral venous thrombosis. *Obstet Gynecol* 2011;118:423.
- Meems M, Truijens S, Spek V, *et al.* Prevalence, course and determinants of carpal tunnel syndrome symptoms during pregnancy: a prospective study. *BJOG* 2015;122(8):1112.
- Miller EC, Gatollari HJ, Too G, *et al.* Risk of pregnancy-associated stroke across age groups in New York state. *JAMA Neurol* 2016;73(12):1461.
- Miyakoshi K, Matsuoka M, Yasutomi D, *et al.* Moyamoya-disease-related ischemic stroke in the postpartum period. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35(5):974.
- Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, *et al.* Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010;41:2108.
- Murakami M, Morine M, Iwasa T, *et al.* Management of maternal hydrocephalus requires replacement of ventriculoperitoneal shunt with ventriculoatrial shunt: a case report. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282:339.
- National Spinal Cord Injury Statistical Center. Spinal cord injury facts and figures at a glance. 2012. [Accessed March 6 2017]. Available at: <https://www.nscisc.uab.edu>.
- Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Headache* 2010;50:563.
- Pacheco LD, Saad AF, Hankins GD, *et al.* Guillain-Barré Syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;128(5):1105.
- Padua L, Di Pasquale A, Pazzaglia C, *et al.* Systematic review of pregnancy-related carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2010;42:697.
- Pal J, Rozsa C, Komoly S, *et al.* Clinical and biological heterogeneity of autoimmune myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2011;231:43.
- Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(2):118.
- Pavlovic JM, Akcali D, Bolay H, *et al.* Sex-related influences in migraine. *J Neurosci Res* 2017;95(1-2):587.
- Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2005;4:781.
- Pires CVG, Linhares IM, Serzedello F, *et al.* Alterations in the genital microbiota in women with spinal cord injury. *Obstet Gynecol* 2016;127(2):273.
- Podciechowski L, Brocka-Nitecka U, Dabrowska K, *et al.* Pregnancy complicated by myasthenia gravis—twelve years' experience. *Neuro Endocrinol Lett* 2005;26:603.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899.
- Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, *et al.* Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology* 2011;77:145.
- Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, *et al.* Postpartum relapses increase the disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(8):845.
- Powner DJ, Bernstein IM. Extended somatic support in pregnant women after brain death. *Crit Care Med* 2003;31:1241.
- Pritchard J, Hughes RA, Hadden RD. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD008630.
- Quant EC, Jeste SS, Muni RH, *et al.* The benefits of steroids versus steroids plus antivirals for treatment of Bell's palsy: a meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3354.
- Riffaud L, Ferre JC, Carsin-Nicol B, *et al.* Endoscopic third ventriculostomy for the treatment of obstructive hydrocephalus during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:801.
- Robbins MS, Farmakidis C, Dayal AK, *et al.* Acute headache diagnosis in pregnant women: a hospital-based study. *Neurology* 2015;85(12):1024.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, *et al.* Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2.
- Rudick RA, Goelz SE. Beta-interferon for multiple sclerosis. *Exp Cell Res* 2011;317:1301.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, *et al.* Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911.
- Salminen HJ, Leggett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol* 2010;257:2020.

- Sanders DB, Wolde GI, Benatar M, *et al.* International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology* 2016;87(4):419.
- Sapostnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, *et al.* Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:1158.
- Schiza S, Starnatakis E, Panagopoulou A, *et al.* Management of pregnancy and delivery of a patient with malfunctioning ventriculoperitoneal shunt. *J Obstet Gynaecol* 2012;32(1):6.
- Schulman JD, Stern HJ. Low utilization of prenatal and preimplantation genetic diagnosis in Huntington disease-risk discounting in preventive genetics. *Clin Genet* 2015;88(3):220.
- Schürks M, Rist PM, Kurth T. STin2 VNTR polymorphism in the serotonin transporter gene and migraine: pooled and meta-analyses. *J Headache Pain* 2010;11(4):317.
- Scott CA, Bewley S, Rudd A. Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;120:318.
- Seror P. Pregnancy-related carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br* 1998;23:98.
- Shi Q, MacDermid JC. Is surgical intervention more effective than non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome? A systemic review. *J Orthop Surg* 2011;6:17.
- Shmorgun D, Chan WS, Ray JG. Association between Bell's palsy in pregnancy and pre-eclampsia. *QJM* 2002;95:359.
- Silberstein S, Loder E, Diamond S, *et al.* Probable migraine in the United States: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Cephalalgia* 2007;27(3):220.
- Simolke GA, Cox SM, Cunningham FG. Cerebrovascular accident complicating pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1991;78:37.
- Smith WS, Johnston C, Hemphill JC. Cerebrovascular diseases. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Souza JP, Oliveira-Neto A, Surita FG, *et al.* The prolongation of somatic support in a pregnant woman with brain-death: a case report. *Reprod Health* 2006;27:3.
- Sperling JD, Dahlke JD, Huber WJ, *et al.* The role of headache in the classification and management of hypertensive disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;126(2):297.
- Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, *et al.* Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med* 2007;357:1598.
- Thambisetty M, Lavin PJ, Newman NJ, *et al.* Fulminant idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2007;68:229.
- Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, *et al.* Cardiac malformations are increased in infants of mothers with epilepsy. *Pediatr Cardiol* 2008;29:604.
- Tiel Groenestege AT, Rinkel GJ, van der Bom JG, *et al.* The risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage during pregnancy, delivery, and the puerperium in the Utrecht population: case-crossover study and standardized incidence ratio estimation. *Stroke* 2009;40(4):1148.
- Turner K, Piazzini A, Franza A, *et al.* Epilepsy and postpartum depression. *Epilepsia* 2009;50(1):24.
- Tversky S, Libman RB, Reppucci ML, *et al.* Thrombolysis for ischemic stroke during pregnancy: a case report and review of the literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25(10):e167.
- Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, *et al.* Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia* 2008;49(1):172.
- VanderPluym J. Cluster headache: Special considerations for treatment of female patients of reproductive age and pediatric patients. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16(1):5.
- van der Worp HB, van Gijn J. Acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007;357(6):572.
- Van Teen TR, Panerai RB, Haeri S, *et al.* Changes in cerebral autoregulation in the second half of pregnancy and compared to non-pregnant controls. *Pregnancy Hypertens* 2016;6(4):380.
- Viale L, Allotey J, Cheong-See F, *et al.* Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386:1845.
- Vukusic S, Confavreux C. Pregnancy and multiple sclerosis: the children of PRIMS. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:266.
- Wabnitz A, Bushnell C. Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: systematic review of the literature. *Cephalalgia* 2015;35(2):132.
- Wang IK, Chang SN, Liao CC, *et al.* Hypertensive disorders in pregnancy and preterm delivery and subsequent stroke in Asian women: a retrospective cohort study. *Stroke* 2011;42:716.
- Wasay M, Bakshi R, Bobustuc G, *et al.* Cerebral venous thrombosis: analysis of a multicenter cohort from the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:49.
- Wen JC, Liu TC, Chen YH, *et al.* No increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with myasthenia gravis: a nationwide population-based study. *Eur J Neurol* 2009;16:889.
- Westgren N, Hultling C, Levi R, *et al.* Pregnancy and delivery in women with a trauma spinal cord injury in Sweden, 1980-1991. *Obstet Gynecol* 1993;81:926.
- Weston J, Bromley R, Jackson CF, *et al.* Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD010224.
- Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, *et al.* Evidence-based guideline update: determining brain death in adults. *Neurology* 2010;74:1911.
- Wisoff JH, Kratzert KJ, Handwerker SM, *et al.* Pregnancy in patients with cerebrospinal fluid shunts: report of a series and review of the literature. *Neurosurgery* 1991;29:827.
- Wood ME, Frazier JA, Nordeng HM, *et al.* Longitudinal changes in neurodevelopmental outcomes between 18 and 36 months in children with prenatal triptan exposure: findings from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMJ Open* 2016;6(9):e011971.
- Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, *et al.* Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005;64:961.
- Yager PH, Singhal AV, Nogueira RG. Case 31-2012: an 18-year-old man with blurred vision, dysarthria, and ataxia. *N Engl J Med* 2012;367:1450.
- Yerby MS. Pregnancy, teratogenesis, and epilepsy. *Neurol Clin* 1994;12:749.
- Yoshida K, Takahashi JC, Takenobu Y, *et al.* Strokes associated with pregnancy and puerperium. A nationwide study by the Japan Stroke Society. *Stroke* 2017;48:276.
- Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, *et al.* Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004a;190:714.
- Zeeman GG, Hatab M, Twickler DM. Increased cerebral blood flow in preeclampsia with magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol* 2004b;191:1425.
- Zeeman GG, Hatab M, Twickler DM. Maternal cerebral blood flow changes in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:968.
- Zofkie A, Cunningham FG. A 33-year single-center experience with pregnancy-associated strokes. Abstract. Presented at the 38th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine; 2018 February 1-3.

CAPÍTULO 61

Trastornos psiquiátricos

AJUSTES PSICOLÓGICOS PARA EL EMBARAZO	1173
TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO	1175
TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA ESQUIZOFRENIA	1180
TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN	1180
TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD	1181

La demencia del embarazo suele ser una manifestación de autointoxicación y puede ir acompañada de síntomas melancólicos o maníacos. Por lo general, persiste durante toda la gestación pero desaparece poco después del parto, a menos que el paciente tenga una tendencia hereditaria hacia un trastorno mental.

—J. Whitridge Williams (1903)

El tema de la enfermedad mental fue abordado brevemente por Williams en 1903, cuando parece que las psicosis puerperales agudas fueron manifestaciones de eclampsia o sepsis. Más de 100 años después hemos aprendido que el embarazo y el puerperio son a veces lo suficientemente estresantes como para provocar alguna enfermedad mental. Dicha enfermedad puede representar la recurrencia o exacerbación de un trastorno psiquiátrico preexistente, o puede indicar el inicio de una nueva afección. Esta edición número 25 de *Obstetricia de Williams* marca sólo la segunda edición con un capítulo concentrado en las enfermedades psiquiátricas. Para enfatizar el creciente interés nacional en este tema, el Dr. Gerald F. Joseph Jr., presidente del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, declaró la depresión posparto como una iniciativa en 2009.

Los trastornos psiquiátricos durante el embarazo se asocian con menos atención prenatal, uso de sustancias, resultados obstétricos y neonatales deficientes y mayores tasas de enfermedad psiquiátrica posparto (Frieder, 2008). A pesar de estos riesgos conocidos,

los proveedores de servicios de obstetricia a menudo se muestran reacios a confrontar o fracasan en la identificación de algunos de estos problemas de salud mental durante el embarazo. Por ejemplo, Lyell y sus colegas (2012) encontraron que el diagnóstico de depresión no estaba documentado en casi la mitad de los registros de mujeres deprimidas. Sin embargo, los trastornos del estado de ánimo perinatal pueden tener consecuencias de gran alcance más allá del efecto inmediato sobre la salud mental materna y la función social al afectar adversamente la relación madre-hijo (Weinberg, 1998).

Además, el suicidio es una causa principal de muerte entre las mujeres durante el periodo perinatal en Estados Unidos, y la depresión profunda es uno de los factores más importantes para predecir la mentalidad suicida (Melville, 2010). Entre 2004 y 2012, las autolesiones, el suicidio o las sobredosis de fármacos fueron las causas principales de muerte materna en Colorado (Metz, 2016). En un análisis de 10 años de las hospitalizaciones en el estado de Washington, Comtois y asociados (2008) estudiaron a 355 mujeres con un intento de suicidio posparto. El abuso de sustancias se relacionó con un riesgo seis veces mayor y la hospitalización psiquiátrica previa con un riesgo de suicidio 27 veces mayor. Esas tasas aumentaron aún más si hubo múltiples hospitalizaciones. También es de destacar que 54% de los suicidios asociados con el embarazo involucran un conflicto íntimo de pareja (Palladino, 2011).

AJUSTES PSICOLÓGICOS AL EMBARAZO

Los factores tanto bioquímicos como estresantes de la vida pueden influir notablemente en la salud y las enfermedades mentales durante el periodo perinatal. Intuitivamente, el embarazo exacerbaba algunos trastornos psicológicos coexistentes. Es decir, un mayor riesgo de trastornos del estado de ánimo está relacionado con los cambios propios del embarazo en cuanto a niveles de esteroides sexuales y los niveles de neurotransmisores monoamínicos, disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, disfunción tiroidea, y alteraciones en la respuesta inmunitaria (Yonkers, 2011). Estos cambios, combinados con la asociación familiar de casos de depresión, sugieren que puede haber un subgrupo de pacientes

en riesgo de desarrollar un trastorno depresivo profundo unipolar durante el embarazo.

Las grávidas responden de diversas maneras a los factores estresantes del embarazo, y algunas expresan inquietudes persistentes con respecto a la salud fetal, al cuidado infantil, a los cambios en el estilo de vida, o ante el miedo al dolor en el parto. La ansiedad, los trastornos del sueño y el deterioro funcional son comunes (Romero, 2014; Vythilingum, 2008). Sin embargo, según Littleton y colaboradores (2007), los síntomas de ansiedad en el embarazo se asocian con variables psicosociales similares a las de las mujeres no embarazadas. El nivel de estrés percibido es significativamente mayor para las mujeres cuyo feto tiene un alto riesgo de malformación, para aquellas con trabajo de parto o parto prematuro, y para aquellas con otras complicaciones médicas (Alder, 2007; Ross, 2006). Hippman y sus colegas (2009) evaluaron la depresión en 81 mujeres que tenían un mayor riesgo de tener un feto con aneuploidía. La mitad de estas mujeres tuvieron una puntuación de detección de depresión positiva, en contraste con 2.4% para embarazadas normales.

Se pueden tomar varios pasos para disminuir el estrés psicológico en caso de un resultado obstétrico deficiente. Por ejemplo, después de una muerte fetal, Gold (2007) alentó el contacto de los padres con el recién nacido y la provisión de fotografías y otros recuerdos infantiles. Abordar los trastornos del sueño asociados también parece razonable (Juulia Paavonen, 2017; Romero, 2014).

■ El puerperio

Este es un momento particularmente estresante para las mujeres, y los riesgos de enfermedades mentales aumentan. Hasta 15% de las mismas desarrollan un trastorno depresivo posparto no psicótico dentro de los 6 meses posteriores al parto (Tam, 2007; Yonkers, 2011). Algunas tienen una enfermedad psicótica después del parto, y la mitad de estas manifiesta un trastorno bipolar. Los trastornos depresivos son más probables en mujeres con complicaciones obstétricas como la preeclampsia grave o la restricción del crecimiento fetal, en especial si se asocian con el parto temprano. Houston y colaboradores (2015) encontraron que las expectativas en el parto también aumentaron el riesgo de depresión posparto.

Es importante destacar que los factores estresantes, más allá de los directamente relacionados con el embarazo, pueden elevar las tasas de depresión perinatal. Tarney y sus colegas (2015) identificaron el comportamiento del cónyuge como un factor para la depresión posparto en un estudio en el Centro Médico del Ejército, en Womack. Pero entre las mujeres con antecedentes de trastorno bipolar estos elementos desempeñan un papel menor en el desarrollo de la manía o la depresión (Yonkers, 2011).

Tristeza de la maternidad

También llamada *tristeza posparto*, este es un periodo limitado de tiempo de mayor reactividad emocional experimentado por la mitad de las mujeres en la primera semana después del parto. Las estimaciones de prevalencia de tristeza varían de 26 a 84% según los criterios diagnósticos (O'Hara, 2014). Este estado emocional por lo general alcanza su punto máximo en el cuarto o quinto día después del parto y se normaliza para el día 10 (O'Keane, 2011).

El estado de ánimo predominante es la felicidad, pero las madres afectadas son más emocionalmente inestables. También pueden tener insomnio, llanto, depresión, ansiedad, falta de concentración e irritabilidad. Las madres pueden llorar transitoriamente durante varias horas y luego recuperarse completamente sólo para llorar nuevamente al día siguiente. Se indica tratamiento de apoyo, y las mujeres afectadas deben ser tranquilizadas ya que la disforia es transitoria y muy probablemente debida a cambios bioquímicos. Deben ser monitoreadas para detectar el desarrollo de depresión y otros trastornos psiquiátricos graves.

■ Evaluación perinatal y detección

Tanto el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (American College of Obstetricians and Gynecologists) (2016a) como el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos (United States Preventative Services Task Force) recomiendan actualmente la detección, al menos una vez durante el periodo perinatal, de depresión y ansiedad (Siu, 2016). La identificación de trastornos psiquiátricos en el embarazo puede ser desafiante porque los cambios en el comportamiento y el estado de ánimo a menudo se atribuyen al embarazo. Para diferenciarlos Yonkers (2011) recomienda la evaluación de los síntomas cognitivos —por ejemplo, la pérdida de la concentración. Los síntomas excesivos de ansiedad e insomnio—incluso durante los periodos de sueño infantil—, también pueden sugerir depresión posparto. Los factores específicos para la depresión son revisados e incluyen un historial anterior, personal o familiar, de depresión.

Los programas de detección universal para la depresión continúan evolucionando (Venkatesh, 2016). En el Hospital Parkland la detección de enfermedades mentales por lo general se realiza en la primera visita prenatal mediante una breve consulta basada en el riesgo, y luego se repite después del parto mediante una herramienta de detección aplicada universalmente para identificar la depresión posparto. Las preguntas indagan sobre trastornos psiquiátricos, terapias relacionadas, uso previo o actual de medicamentos psicoactivos y síntomas actuales. Mujeres con antecedentes de abuso sexual, físico o verbal; abuso de sustancias; y con trastornos de personalidad, también tienen un mayor riesgo de depresión (Akman, 2007; Janssen, 2012). La historia de abandono y abuso son antecedentes esencialmente poderosos de depresión en el embarazo adolescente (Meltzer-Brody, 2014). La dependencia del tabaco y la nicotina y la obesidad, también elevan las tasas de todos los trastornos mentales en el embarazo (Goodwin, 2007; Molyneaux, 2014). Finalmente, debido a que los trastornos alimentarios pueden agravarse con el embarazo, las mujeres afectadas son seguidas de cerca (p. 1180).

Varios instrumentos de detección que se muestran en el **cuadro 61-1** están disponibles y han sido validados para su uso durante el embarazo y el puerperio. Se recomienda el uso de una de estas herramientas porque la detección basada en los síntomas o en el riesgo por sí sola puede ser insuficiente (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016a). Cerimele y colegas (2013) encontraron que los obstetras y ginecólogos no identificaron 60% de las mujeres deprimidas en la práctica clínica. Como se mencionó con anterioridad, en el Hospital Parkland todas las pacientes son examinadas durante su primera visita posparto utilizando la Escala de Depresión Posnatal de Edimburgo (EPDS, *Edinburgh Postnatal Depression Scale*). En un análisis de más de 17 000 mujeres, 6% tenía puntuaciones que indicaban síntomas depresivos menores o mayores, y 12 mujeres tenían pensamientos autolesivos (Nelson, 2013). De manera similar, Kim y colaboradores (2015) evaluaron los pensamientos suicidas en más de 22 000 mujeres sometidas a pruebas de detección utilizando la EPDS durante el embarazo y el posparto. Encontraron tasas de depresión tan altas como 3.4% durante el puerperio. Una pequeña fracción de aquellas con pensamientos autolesivos tenía un plan, una intención y medios creíbles para el intento de suicidio. Obviamente, el pensamiento suicida merece una pronta consulta psiquiátrica para su evaluación y manejo.

La detección de la depresión perinatal sin un tratamiento posterior adecuado es insuficiente (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016a). Dicho esto, los mecanismos para asegurar una atención adecuada pueden ser problemáticos. En el estudio de Nelson y asociados (2013), más de tres cuartas partes de las 1 106 mujeres con puntajes EPDS anormalmente elevados no asistieron a su cita posterior, que ofrecía una evaluación psiquiátrica más formal. Las barreras incluyen dificultades en el acceso a la atención, la

CUADRO 61-1 Herramientas para detectar la depresión^a

Herramienta de evaluación	Elementos	Tiempo para completarla (min)	Recursos disponibles en línea ^b
Escala de Depresión Posnatal de Edimburgo	10	<5	http://www.fresno.ucsf.edu/pediatrics/downloads/edinburghscale.pdf
Cuestionario de salud del paciente 9	9	<5	http://www.integration.samhsa.gov/images/res/PHQ%20-%20Questions.pdf
Escala del Centro para Estudios Epidemiológicos de la Depresión (<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>)	20	5-10	http://www.perinatalweb.org/assets/cms/uploads/files/CES-D.pdf

^a Todas las herramientas de detección de depresión también están disponibles en español.

^b Disponible en línea de forma gratuita.

percepción personal de la depresión y los estigmas sociales (Flynn, 2010; Smith, 2008). Las mujeres remitidas a un proveedor de salud del comportamiento ubicado en el mismo sitio que su atención obstétrica tienen cuatro veces más probabilidades de acceder al tratamiento que las remitidas a otro lugar (Smith, 2009). Para aprovechar esta ventaja, en el Hospital Parkland los consejeros de salud mental también ejercen en clínicas de posparto. Otras intervenciones prometedoras para la depresión puerperal incluyen visitas domiciliarias, apoyo telefónico de compañeros, y psicoterapia interpersonal (Dennis, 2013; Lavender, 2013; Yonemoto, 2017). Un informe de Kaiser Permanente, que describe beneficios y obstáculos con base en el sistema para la atención a la salud mental perinatal, ofrece un vistazo al posible futuro del examen y tratamiento perinatal universales (Avalos, 2016; Flanagan, 2016).

■ Consideraciones de tratamiento

Muchos trastornos psiquiátricos pueden mejorarse con asesoramiento y psicoterapia. En algunos casos se necesita medicación psicotrópica. Las decisiones de tratamiento idealmente se comparten entre los pacientes y sus proveedores de atención médica. En particular, las mujeres que toman medicamentos psicotrópicos están informadas sobre los posibles efectos secundarios. Muchos de estos medicamentos se analizan en el capítulo 12, y por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b) en su Boletín Práctico núm. 92 (*Practice Bulletin*). Algunos de estos medicamentos se analizan posteriormente.

■ Resultados sobre el embarazo

La información emergente sobre los trastornos psiquiátricos y los resultados sobre el embarazo sugiere un vínculo entre la enfermedad psiquiátrica materna y resultados adversos como parto prematuro, bajo peso al nacer y mortalidad perinatal (Grigoriadis, 2013; Steinberg, 2014; Straub, 2012; Yonkers, 2009). En un estudio de 16 334 partos, Shaw y colaboradores (2014) identificaron una asociación significativa entre el trastorno por estrés postraumático y el parto prematuro espontáneo. El abuso doméstico —otro factor de riesgo mencionado anteriormente para el trastorno del estado de ánimo perinatal— también está vinculado con resultados perinatales adversos (Yost, 2005). Finalmente, Littleton y colaboradores (2007) revisaron 50 estudios y concluyeron que los síntomas de ansiedad, comúnmente comórbidos con la depresión, no tuvieron efectos adversos en los resultados perinatales.

TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO

El *Manual de diagnóstico y estadísticas, 5ta. edición (DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual, Fifth Edition)* es la versión más reciente de la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association, 2013). Dicha publicación ayuda a clasificar los trastornos mentales y especifica los criterios para cada diagnóstico.

Dentro de las categorías, los trastornos depresivos son comunes. Según el Instituto Nacional de Salud Mental (National Institute of Mental Health, 2010), la prevalencia de por vida de los trastornos depresivos en Estados Unidos es de 21%. Históricamente, los trastornos depresivos incluyen depresión profunda —un trastorno unipolar—, y depresión maniaca —un trastorno bipolar con episodios tanto maniacos como depresivos. También incluye la distimia, que es una depresión crónica leve.

■ Depresión profunda

Este es el trastorno depresivo más común, y la prevalencia de 12 meses de episodios depresivos profundos entre las mujeres de Estados Unidos es de 8.2% (Centro para las Estadísticas y Calidad de la Salud del Comportamiento [Center for Behavioral Health Statistics and Quality], 2015). Entre 2011 y 2014, 16% de las mujeres de Estados Unidos había usado un antidepresivo el mes anterior (Pratt, 2017). El diagnóstico se realiza mediante la identificación de los síntomas enumerados en el **cuadro 61-2**, pero muy poco pocos pacientes manifiestan todas las sintomatologías.

La depresión profunda es multifactorial y provocada por factores genéticos y ambientales. Las familias de las personas afectadas a menudo también tienen miembros que abusan del alcohol y sufren trastornos de ansiedad. Las condiciones causales que conducen a la depresión incluyen eventos de la vida que provocan reacciones de duelo, abuso de sustancias, uso de ciertos medicamentos, y otros trastornos médicos. Aunque los eventos de la vida pueden desencadenar la depresión, los genes influyen en la respuesta a estos eventos y dificultan la distinción entre factores genéticos y ambientales. Un análisis del vínculo del genoma en más de 1 200 madres sugiere que la variación en los cromosomas 1 y 9 aumenta la susceptibilidad a los síntomas del estado de ánimo tras el parto (Mahon, 2009).

Embarazo y depresión

Es incuestionable que el embarazo es un factor de estrés importante en la vida, que puede precipitar o exacerbar las tendencias de-

CUADRO 61-2 Síntomas de la enfermedad depresiva^a

Desesperanza y/o pesimismo
 Sentimientos persistentes de tristeza, ansiedad o “vacío”
 Culpa, inutilidad y/o desamparo
 Irritabilidad, inquietud
 Pérdida de interés en actividades que alguna vez fueron placenteras, incluido el sexo
 Fatiga y disminución de la energía
 Dificultad para concentrarse, recordar detalles y tomar decisiones
 Insomnio, vigilia matutina o sueño excesivo
 Comer en exceso o perder el apetito
 Pensamientos de suicidio, intentos de suicidio
 Dolores o molestias persistentes, dolores de cabeza, calambres o problemas digestivos que no se alivian con el tratamiento

^a No todas las pacientes experimentan los mismos síntomas.
 Modificado con permiso de National Institute of Mental Health, 2010.

presivas. Además, varios efectos inducidos por el embarazo están implicados. Ciertamente, las hormonas afectan el estado de ánimo, como lo demuestra el síndrome premenstrual y la depresión menopáusica. El estrógeno se ha relacionado con el aumento de la síntesis de serotonina, la disminución de la degradación de la misma y la modulación del receptor de serotonina (Deecher, 2008). En concordancia, las mujeres que experimentan depresión posparto a menudo tienen niveles más altos de estrógeno y progesterona en suero antes del parto y experimentan una mayor disminución tras el parto (Ahokas, 1999).

Dennis y asociados (2007) consultaron la Base de Datos Cochrane e informaron que la prevalencia de depresión prenatal tuvo un promedio de 11%. Melville y colegas (2010) lo encontraron en casi 10% de las más de 1 800 mujeres inscritas para recibir atención prenatal en una única clínica universitaria. Otros han informado que la incidencia es mucho mayor dependiendo de la población estudiada (Gavin, 2005; Hayes, 2012; Lee, 2007).

Depresión posparto

La depresión mayor o menor se desarrolla después del parto en 10-20% de las mujeres (Mental Health America, 2016). Los datos disponibles indican que la depresión mayor unipolar puede ser un poco más frecuente durante el puerperio que entre las mujeres de la población general (Yonkers, 2011). Los síntomas depresivos posparto se asocian con edad materna joven, depresión prenatal, ser soltera, tabaquismo, recién nacidos que requieren cuidados intensivos y aquellos con antecedentes de estrés durante el embarazo (Ko, 2017; Silverman, 2017). En específico, el abuso físico o verbal durante el embarazo es un potente riesgo de depresión posparto (McFarlane, 2014). Finalmente, los eventos obstétricos adversos graves, especialmente los relacionados con el recién nacido, están fuertemente vinculados a la depresión posparto (Nelson, 2013, 2015).

Con frecuencia la depresión es recurrente. Hasta 70% de las mujeres con depresión posparto previa tienen un episodio poste-

CUADRO 61-3 Fármacos utilizados para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo importantes en mujeres embarazadas

Indicación	Ejemplos	Comentarios
Antidepresivos		
SSRI ^a	Citalopram, sertralina, fluoxetina	Algunas tienen un posible vínculo neonatal con defectos cardíacos, síndrome de abstinencia e hipertensión pulmonar
Otros	Bupropión, duloxetina, nefazodona, venlafaxina	No hay evidencia de teratogenicidad, no se usa comúnmente
Tricíclicos	Amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina	
Antipsicóticos		
Típicos	Clorpromazina, flufenazina, haloperidol, tiotixeno	
Atípicos	Aripiprazol, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona	
Trastornos bipolares		
Litio ^{aa}	Carbonato de litio	Episodios maníacos; teratogénico para defectos cardíacos (anomalía de Ebstein)
Ácido valproico ^b		Teratogénico –defectos del tubo neural
Carbamazepina ^b		Antiepiléptico –síndrome de hidantoína

^a Capítulo 12 (p. 245).

^b Capítulo 60 (p. 1160).

SSRI (*selective serotonin-reuptake inhibitor*): inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

Datos tomados de Briggs, 2015; Huybrechts, 2015; Koren, 2012.

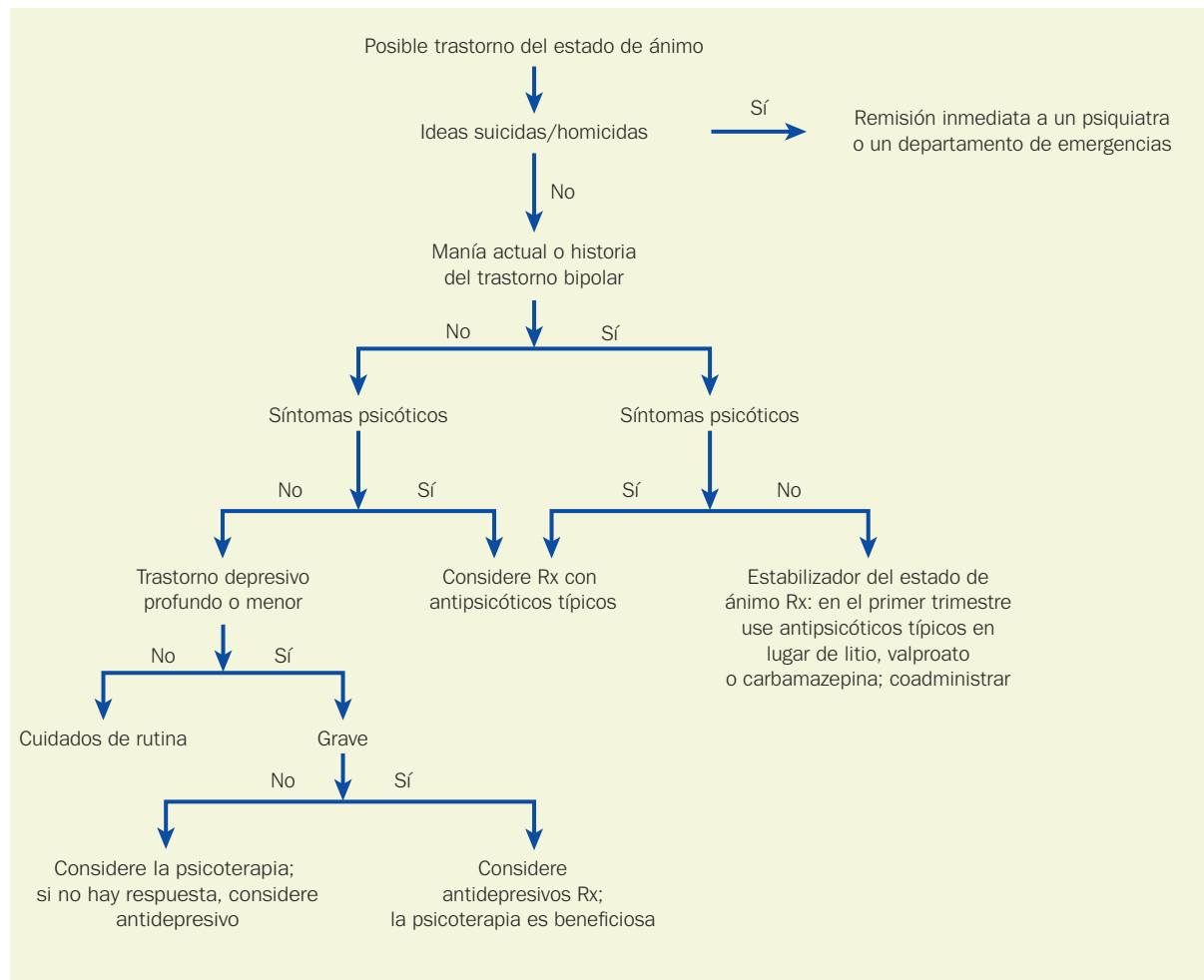


FIGURA 61-1 Algoritmo de tratamiento para mujeres embarazadas con trastornos del estado de ánimo.

rior. Las mujeres con depresión puerperal previa y un episodio actual de “tristeza materna” tienen un riesgo excesivamente alto de depresión profunda. De hecho, entre 2 y 9 meses después del parto, la asistencia para la depresión posparto fue el cuarto desafío más común identificado en mujeres según el Sistema de Monitoreo de Evaluación de Riesgos del Embarazo (PRAMS, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System) (Kantor, 2007).

La depresión posparto por lo regular no se reconoce ni se trata adecuadamente. La depresión profunda durante el embarazo o después del parto puede tener consecuencias devastadoras para las pacientes afectadas, sus hijos y familias. Una de las contribuciones más significativas a la tasa de mortalidad entre las madres primíparas es el suicidio, que es más frecuente entre las mujeres con enfermedades mentales (Koren, 2012; Palladino, 2011). Si no se trata, hasta 25% de las mujeres con depresión posparto se deprimirán 1 año después. A medida que aumenta la duración de la depresión también lo hace el número de secuelas y su gravedad. La depresión materna durante las primeras semanas y meses después del parto puede llevar a un apego inseguro y a problemas de conducta posteriores en el niño.

Tratamiento de la depresión

La terapia para los trastornos del estado de ánimo durante el embarazo y el postparto ha experimentado una evolución significativa durante la última década. Babbitt (2014) y Pozzi (2014) y asociados han revisado los principios de atención prenatal y durante

el parto, a mujeres con trastornos mentales graves. En general, para la depresión leve y moderada las opciones de tratamiento psicológico, como la terapia cognitiva conductual, se consideran primero (Yonkers, 2011). Los medicamentos antidepresivos junto con algún tipo de psicoterapia están indicados para la depresión de moderada a grave durante el embarazo o el puerperio (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b).

En la [figura 61-1](#) se muestra un algoritmo relacionado con el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo. Algunos de estos medicamentos se enumeran en el [cuadro 61-3](#). Para las pacientes con depresión severa se selecciona inicialmente un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (ISRS, *selective serotonin-reuptake inhibitor*). En contraste, los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoamino oxidasa se seleccionan con poca frecuencia en la práctica contemporánea. Si los síntomas depresivos mejoran durante un ensayo de 6 semanas, el medicamento se continúa durante un mínimo de 6 meses para prevenir la recaída (Wisner, 2002). Al menos 60% de las mujeres que toman medicamentos antidepresivos antes del embarazo tienen síntomas durante el embarazo. Según Hayes y colegas (2012), aproximadamente tres cuartas partes de las mujeres que toman antidepresivos antes del embarazo dejaron de tomarlos antes o durante el embarazo temprano. De aquellas que descontinúan el tratamiento casi 70% tiene una recaída, en comparación con alrededor de 25% que continúa la terapia. Si la respuesta es subóptima o se produce una recaída, se cambia a otro ISRS o se considera la remisión psiquiátrica.

Varias deficiencias dietéticas han sugerido vínculos con la depresión perinatal (Yonkers, 2011). Se han estudiado los suplementos que incluyen los ácidos grasos omega-3, el hierro, el folato, la riboflavina, la vitamina D, el calcio y el ácido docosahexaenoico (DHA, *docosahexaenoic acid*) (Keenan, 2014; Miller, 2013). Sin embargo, en la actualidad, la evidencia es insuficiente para apoyar el uso de estos suplementos dietéticos con este propósito.

Es importante destacar que en un metaanálisis de Huang y colegas (2014) las grávidas que usan antidepresivos durante el embarazo tienen tasas más altas de recién nacidos prematuros y con bajo peso. Sin embargo, en su revisión, Ray y Stowe (2014) concluyeron que los datos relativos a la seguridad reproductiva son tranquilizadores y que los antidepresivos siguen siendo una opción de tratamiento viable. Además, la recurrencia en algún momento después de la interrupción de la medicación se desarrolla en 50-85% de las mujeres con un episodio depresivo posparto inicial. Las mujeres con antecedentes de más de un episodio depresivo tienen un mayor riesgo (American Psychiatric Association, 2000). La vigilancia incluye el monitoreo de pensamientos suicidas o infanticidio, la aparición de psicosis y la respuesta a la terapia. Para algunas mujeres, el curso de la enfermedad es lo suficientemente grave como para justificar la hospitalización.

Efectos fetales y neonatales de la terapia. En el cuadro 61-3 se enumeran algunos efectos conocidos y posibles del tratamiento sobre el feto y el neonato. Algunos estudios sugieren que los SSRI presentan un riesgo teratogénico elevado de defectos cardíacos fetales, y se han centrado principalmente en la paroxetina (Paxil). Las asociaciones fueron más consistentes para defectos del tabique ventricular. El riesgo estimado no es mayor que 1 por cada 200 recién nacidos expuestos (Koren, 2012). No obstante, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b) recomienda que se evite la paroxetina en mujeres que están embarazadas o planeando un embarazo. En las mujeres expuestas a la paroxetina en el primer trimestre se considera la ecocardiografía fetal. Jiménez-Solem y colaboradores (2013) en su análisis de los SSRI no encontraron asociación entre la exposición a estos fármacos durante el embarazo y la mortalidad perinatal. Andersen y asociados (2014) encontraron que las pacientes que suspendían el tratamiento con SSRI en el embarazo temprano tenían un pequeño aumento del riesgo de aborto espontáneo, pero que esto era similar al riesgo en aquellas que suspendían el tratamiento con SSRI meses antes del embarazo. En conjunto, estos investigadores concluyeron que el tratamiento con ISRS durante el embarazo no debería suspenderse por temor a un aborto espontáneo.

De otros efectos potenciales, el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido aumentó seis veces en los neonatos expuestos a SSRI después de las 20 semanas de gestación (Chambers, 2006). Esto se traduce en un riesgo general de hipertensión pulmonar que sería menos de 1 por cada 100 recién nacidos expuestos (Koren, 2012). En contraste, un estudio de cohorte basado en una población de 1.6 millones de embarazos identificó una tasa dos veces mayor en los recién nacidos expuestos. Esto produce un riesgo atribuible estimado de 2 casos por cada 1 000 nacimientos (Kieler, 2012). En un estudio de más de 120 000 embarazadas prescritas con antidepresivos, Huybrechts y colaboradores (2015) encontraron un riesgo atribuido de 1 caso por cada 1 000 nacimientos.

En resumen, el riesgo materno asociado con la interrupción o la disminución gradual del uso de SSRI durante el embarazo debe compararse con los riesgos neonatales que aumentan ligeramente (Ornoy, 2017). Las pacientes que interrumpen bruscamente la terapia tanto con inhibidores de la recaptación de serotonina como con la norepinefrina, suelen experimentar alguna forma de abstinencia.

No es sorprendente que hasta 30% de los neonatos expuestos también puedan presentar síntomas de abstinencia. Estos son similares a la abstinencia de opioides, pero por lo general son menos graves. La abstinencia neonatal de SSRI suele ser autolimitada y el recién nacido rara vez permanece en la incubadora más de 5 días (Koren, 2009). En la actualidad, faltan pruebas convincentes de los efectos neuroconductuales a largo plazo causados por la exposición fetal a estos medicamentos (Koren, 2012). Grzeskowiak y colaboradores (2016) no encontraron mayor riesgo de problemas de conducta en niños de 7 años expuestos a antidepresivos antes de su nacimiento.

Algunos medicamentos psicotrópicos pasan a la leche materna. En la mayoría de los casos, sin embargo, los niveles son muy bajos o indetectables. Los efectos pueden ser irritabilidad transitoria, trastornos del sueño y cólicos.

Terapia electroconvulsiva. Esta forma de tratamiento de la depresión puede ser necesaria ocasionalmente durante el embarazo de mujeres con trastornos importantes del estado de ánimo que no responden a la farmacoterapia. Las pacientes sometidas a terapia electroconvulsiva (ECT, *electroconvulsive therapy*) deben estar en ayunas durante al menos 6 horas. Se les administra un antiácido de acción rápida antes del procedimiento, y sus vías respiratorias deben protegerse para disminuir la probabilidad de aspiración. Si ha sobrepasado la mitad del embarazo, se coloca una cuña debajo de la cadera derecha para evitar hipotensión materna repentina por compresión aortocava. Otros pasos preparatorios importantes incluyen evaluación del cuello uterino, interrupción de la medicación anticolinérgica no esencial, monitorización de las frecuencias cardíaca uterina y fetal, e hidratación intravenosa. Durante el procedimiento, se evita la hiperventilación excesiva. En la mayoría de los casos la frecuencia cardíaca materna y fetal, la presión arterial materna, y la saturación de oxígeno permanecen normales durante todo el procedimiento.

Con una preparación adecuada, los riesgos tanto para la madre como para el feto parecen ser razonables (Pinette, 2007). Dicho esto, han ocurrido resultados adversos maternos y perinatales tras una ECT. Balki y colaboradores (2006) informaron un embarazo en el que el daño cerebral fetal fue causado probablemente por una hipotensión materna sostenida asociada con el tratamiento del estado epiléptico estimulado por la ETC.

Al menos dos revisiones extensas han evaluado los resultados de la ETC durante el embarazo. En el anterior, Miller (1994) encontró 300 casos y reportó complicaciones en 10%. Estas incluyeron arritmias fetales, sangrado vaginal, dolor abdominal y contracciones autolimitadas. Las mujeres que no estaban preparadas adecuadamente tenían mayores riesgos de aspiración, compresión aortocava y alcalosis respiratoria. En la revisión más reciente, Andersen y Ryan (2009) describieron 339 casos, con alguna homología indudable respecto al estudio anterior. En la mayoría de los casos, la terapia ETC se realizó para tratar la depresión y fue efectiva en 78%. Informaron una tasa de complicaciones maternas relacionadas con ETC de 5%. Hubo una tasa de complicaciones perinatales asociadas de 3%, que incluyó dos muertes fetales. Por todas estas razones, estamos de acuerdo con Richards (2007) en que la ETC durante el embarazo no es de "bajo riesgo", y que debe reservarse para mujeres cuya depresión severa es resistente a la farmacoterapia intensiva.

■ Trastornos bipolares y relacionados con estos

Según el Instituto Nacional de Salud Mental (2010), la prevalencia de por vida de la enfermedad maniaco-depresiva es de 3.9%. La prevalencia del trastorno bipolar no varía entre las mujeres en

edad reproductiva embarazadas y no embarazadas (Yonkers, 2011). Este tiene un fuerte componente genético y se ha relacionado con posibles mutaciones en los cromosomas 16 y 8 (Jones, 2007). El riesgo de que los gemelos monocigóticos se vean afectados es de 40-70%, y el riesgo por tener familiares de primer grado de consanguinidad es de 5-10% (Muller-Oerlinghausen, 2002).

Los periodos de depresión duran al menos 2 semanas. En otras ocasiones, los pacientes son maníacos, en los que el estado de ánimo es anormalmente elevado, expansivo o irritable. Las posibles causas orgánicas de la manía incluyen el abuso de sustancias, el hipertiroidismo y los tumores del sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*). Todos estos son excluidos durante un evento agudo. Es importante destacar que el embarazo provoca con frecuencia la interrupción de la medicación, lo que supone un doble aumento del riesgo de recaída (Viguera, 2007). Las mujeres afectadas se consideran de alto riesgo, y hasta 20% de los pacientes con depresión maniaca se suicidan.

Trastorno bipolar durante el embarazo

Este trastorno también se ha asociado con resultados perinatales adversos, por ejemplo, con parto prematuro (Mei-Dan, 2015). Di Florio y asociados (2013) encontraron que las mujeres que experimentan complicaciones durante el embarazo tienen más probabilidades de presentar periodos de manía o depresión. Las mujeres que tienden a ser maníacas presentan exacerbaciones tempranas en el periodo del posparto.

La terapia típica para el trastorno bipolar incluye estabilizadores del estado de ánimo como el litio, el ácido valproico y la carbamazepina, así como medicamentos antipsicóticos (véase cuadro 61-3). El tratamiento del trastorno bipolar en el embarazo es complejo y, de manera ideal, se trata de forma simultánea con un psiquiatra. Las decisiones incluyen riesgos *versus* beneficios en cuanto al uso de estabilizadores del estado de ánimo, algunos de los cuales son teratogénicos. Por ejemplo, el litio se ha relacionado con la anomalía de Ebstein en los fetos expuestos. Sin embargo, datos más recientes sugieren un menor riesgo de malformaciones cardíacas que lo indicado anteriormente (Micromedex, 2016; Paterno, 2017). Sin embargo, muchos recomiendan la ecocardiografía fetal para los fetos expuestos al litio. Algunas evidencias limitadas sugieren que el litio en la leche materna, cuando se deteriora su eliminación en estados como la deshidratación o la inmadurez, puede afectar negativamente al bebé (Davanzo, 2011). Sin embargo, el uso de litio en madres con un feto a término sano se considera moderadamente seguro. En el capítulo 12 (p. 244) se puede encontrar un análisis más detallado sobre otros efectos secundarios de los estabilizadores del estado de ánimo y de medicamentos antipsicóticos.

Psicosis posparto

Este trastorno mental grave suele ser un trastorno bipolar, pero puede deberse a una depresión profunda (American Psychiatric Association, 2013). Se estima que su incidencia es de 1 por cada 1 000 partos, y es más común en nulíparas, especialmente en aquellas con complicaciones obstétricas (Bergink, 2011; Blackmore, 2006). En la mayoría de los casos, la enfermedad se manifiesta dentro de las 2 semanas posteriores al parto. En un estudio de mujeres recién paridas que experimentaron su primer episodio de psicosis de por vida, la aparición media de síntomas psiquiátricos fue 8 días después del parto, y la duración media del episodio fue de 40 días (Bergink, 2011). Debido a que las personas con enfermedad psiquiátrica subyacente tienen un riesgo de 10-15 veces mayor de recurrencia después del parto, es imperativo mantener una estrecha vigilancia.

El riesgo más importante para la psicosis posparto es un historial de enfermedad bipolar. Estas mujeres suelen presentar síntomas

dentro de 1-2 días después del parto (Heron, 2007, 2008). Los síntomas maníacos incluyen sentirse excitado o eufórico, estar activo o energético, sentirse “hablador” y sufrir insomnio. Las mujeres afectadas tienen signos de confusión y desorientación, pero también pueden tener episodios lúcidos.

La psicosis posparto tiene un riesgo de recurrencia de 50% para el siguiente embarazo. Como resultado, Bergink y colaboradores (2012) recomiendan iniciar el tratamiento con litio inmediatamente después del parto en mujeres con antecedentes de psicosis posparto.

El curso clínico de la enfermedad bipolar con psicosis posparto es comparable con el de las mujeres no embarazadas. Las pacientes generalmente requieren hospitalización, tratamiento farmacológico y atención psiquiátrica a largo plazo. Las pacientes psicóticas pueden tener alucinaciones que llevan a pensamientos autolesivos o a causar daño a sus bebés. A diferencia de las mujeres con depresión no psicótica, aquellas cometen infanticidio, aunque de manera poco frecuente (Kim, 2008). En la mayoría de los casos, las pacientes con psicosis posparto finalmente desarrollan una depresión maniaca psicótica crónica y recidiva.

■ Trastornos de ansiedad

Estos trastornos relativamente comunes —con una prevalencia total de 18%— incluyen ataque de pánico, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social, fobia específica, trastorno de ansiedad por separación y trastorno de ansiedad generalizada. Todos se caracterizan por miedo irracional, tensión y preocupación, que se acompañan de cambios fisiológicos como temblores, náuseas, sofocos fríos o calientes, mareos, disnea, insomnio y micción frecuente (Schneier, 2006). Se tratan con psicoterapia y medicamentos, incluidos los SSRI, los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de óxido de monoamina u otros.

Trastornos de ansiedad durante el embarazo

A pesar de la prevalencia relativamente alta en mujeres en edad fértil se ha prestado poca atención específica a los trastornos de ansiedad durante el embarazo. La mayoría de los informes concluyen que las tasas entre mujeres embarazadas y no embarazadas no difieren. Un análisis reciente de 268 grávidas con trastorno de ansiedad generalizada demostró que tanto los síntomas como la gravedad de la ansiedad disminuyen durante el embarazo (Buist, 2011).

A partir de su revisión, Ross y McLean (2006) concluyeron que algunos de los trastornos de ansiedad pueden tener importantes implicaciones materno-fetales. Algunos se han relacionado con parto prematuro, restricción del crecimiento fetal y desarrollo neuroconductual deficiente (Van den Bergh, 2005). Se considera que los niños con antecedentes de exposición a la ansiedad materna mientras están en el útero tienen mayor riesgo de padecer diversas afecciones neuropsiquiátricas, como el déficit de atención/trastorno de hiperactividad (ADHD, *attention-deficit/hyperactivity disorder*). Hunter y colaboradores (2012) analizaron bebés de 60 madres con un trastorno de ansiedad y encontraron que la activación sensorial auditiva, un reflejo de la neurotransmisión inhibitoria, estaba afectada, especialmente en las crías de mujeres no tratadas. Por el contrario, Littleton y asociados (2007) no encontraron resultados adversos excesivos en el embarazo con “síntomas de ansiedad”. Una excepción importante es su relación con la depresión posparto (Vythilingum, 2008).

Tratamiento del trastorno de ansiedad

Los trastornos de ansiedad pueden tratarse eficazmente durante el embarazo con psicoterapia, terapia cognitivo-conductual, o medicamentos. Los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad coexis-

ten en más de la mitad de las mujeres identificadas con cualquiera de los dos diagnósticos (Frieder, 2008). Por tanto, los antidepresivos enumerados en el cuadro 61-3 son a menudo la primera línea de la farmacoterapia.

Las benzodiazepinas también se usan comúnmente para tratar la ansiedad o los trastornos de pánico antes y durante el embarazo. Los estudios de casos y controles anteriores relacionaron el uso de estos depresores del CNS con un posible aumento del riesgo de labio y paladar hendido. Sin embargo, un metaanálisis de más de 1 millón de embarazos expuestos no identificó un riesgo teratogénico (Enato, 2011). Las benzodiazepinas, en especial cuando se toman durante el tercer trimestre, pueden causar síndrome de abstinencia neonatal, que persiste durante días o semanas después del parto.

TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA ESQUIZOFRENIA

Esta importante forma de enfermedad mental afecta 1.1% de los adultos (National Institute of Mental Health, 2016). Los trastornos del espectro de la esquizofrenia se definen por anomalías en uno o más de los siguientes dominios: delirios, alucinaciones, pensamiento desorganizado, comportamiento motor notablemente desorganizado o anómalo, y síntomas negativos. Las técnicas de exploración cerebral, como la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) y la resonancia magnética funcional (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) muestran que la esquizofrenia es un trastorno cerebral degenerativo. Las anomalías anatómicas sutiles están presentes desde los primeros momentos de la vida y empeoran con el tiempo.

La esquizofrenia tiene un componente genético importante, y existe una concordancia de 50% en gemelos monocigóticos. Si uno de los padres tiene esquizofrenia, el riesgo para la descendencia es de 5-10%. Algunos datos, incluida una fuerte asociación entre la esquizofrenia y el síndrome velocardiocéfalo, sugieren que los genes asociados se encuentran en el cromosoma 22q11 (Murphy, 2002). Pero los estudios de mapeo genético sofisticados muestran claramente que la esquizofrenia no está relacionada con un solo gen o mutación. En cambio, múltiples variantes de DNA probablemente interactúan para provocar esquizofrenia (Kukshal, 2012). Otros riesgos putativos para la esquizofrenia subsiguiente en un feto expuesto incluyen anemia materna por deficiencia de hierro, diabetes y estrés materno agudo (Insel, 2008; Malaspina, 2008; Van Lieshout, 2008). Estos siguen sin probarse, al igual que la asociación con la infección materna por influenza A.

Los signos de la enfermedad comienzan aproximadamente a los 20 años y, con frecuencia, el trabajo y el funcionamiento psicosocial se deterioran con el tiempo. Las mujeres tienen un inicio algo más tardío que los hombres y son menos susceptibles al autismo y otras anomalías del desarrollo neurológico. Por tanto, muchos investigadores teorizan sobre el papel protector del estrógeno. Las mujeres afectadas pueden quedar embarazadas antes de que se manifiesten los síntomas. Con el tratamiento adecuado, los pacientes pueden experimentar una disminución o cese de los síntomas. Dentro de los 5 años posteriores a los primeros signos de enfermedad 60% tiene recuperación social, 50% tiene empleo, 30% tiene discapacidades mentales y 10% requiere hospitalización continua (American Psychiatric Association, 2013).

■ Esquizofrenia durante el embarazo

La mayoría de los estudios no han encontrado resultados maternos adversos, aunque los investigadores en un estudio sueco observaron tasas elevadas de bajo peso al nacer, restricción del crecimiento fetal y parto prematuro (Bennedson, 1999). En un estudio de más de 3 000 embarazos en mujeres esquizofrénicas, Jablensky y

colaboradores (2005) informaron que el desprendimiento de la placenta se multiplicó por tres y el “sufrimiento fetal” —vagamente definido— se multiplicó por 1.4.

Debido a que la esquizofrenia tiene una alta recurrencia si se suspenden los medicamentos, se recomienda continuar la terapia durante el embarazo. Después de 40 años de uso, no hay pruebas que relacionen los antipsicóticos convencionales, o “típicos”, enumerados en el cuadro 61-3 y las secuelas fetales o maternas adversas (McKenna, 2005; Robinson, 2012; Yaeger, 2006). Debido a que se sabe menos sobre los antipsicóticos “atípicos”, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b) recomienda su uso rutinario en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. En respuesta a los informes de eventos adversos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, 2011) emitió una comunicación de seguridad para alertar a los proveedores de atención médica sobre algunos medicamentos antipsicóticos. Estos se han asociado con síntomas extrapiramidales y de abstinencia neonatales similares al síndrome del comportamiento neonatal observado en aquellos que fueron expuestos a SSRI.

TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN

Estos incluyen la *anorexia nerviosa*, en la que la paciente se niega a mantener el peso corporal mínimamente normal, y la *bulimia nerviosa*, en la que una gran ingestión de alimentos suele ir seguido de una purga o un ayuno excesivo para mantener el peso corporal normal (Zerbe, 2008). Las alteraciones en el comportamiento alimentario afectan en gran medida a las mujeres adolescentes y adultas jóvenes. Con la anorexia y la bulimia, la prevalencia de por vida para cada una es de 2-3% (National Institute of Mental Health, 2016).

Bulik y colegas (2009) estudiaron los resultados del embarazo en casi 36 000 mujeres noruegas sometidas a exámenes de detección de trastornos de la alimentación. Aproximadamente 0.1% tenía anorexia nerviosa, 0.85% tenía bulimia nerviosa, y 5.1% reportó un trastorno por alimentación excesiva. Esta prevalencia de 6% para el embarazo es similar a la prevalencia de 6 meses para las mujeres no embarazadas (National Institute of Mental Health, 2016). El último subtipo tuvo un mayor riesgo de recién nacidos grande para la edad gestacional con un aumento simultáneo de la tasa de parto por cesárea. Todos los trastornos alimenticios comienzan con el deseo de ser delgadas, y las mujeres con trastornos alimentarios crónicos pueden migrar entre los diferentes subtipos (Andersen, 2009).

■ Trastornos de la alimentación durante el embarazo

Las tasas de complicaciones durante el embarazo temprano aumentan con ambos trastornos de la alimentación, pero especialmente en mujeres con bulimia nerviosa (Andersen, 2009; Hoffman, 2011). En general, los síntomas del trastorno alimentario mejoran durante el embarazo y las tasas de remisión pueden alcanzar 75%. En contraste, los casos típicos de hiperemesis gravídica pueden ser en realidad un caso nuevo o recurrente de bulimia nerviosa, o de anorexia nerviosa del tipo de purga compulsiva (Torgerson, 2008). Como tal vez se esperaba, la anorexia se asocia con neonatos de bajo peso al nacer (Micali, 2007). Los riesgos adicionales asociados con los trastornos alimentarios incluyen una mala cicatrización de las heridas y dificultades para la lactancia materna (Andersen, 2009). Como mínimo, parece prudente monitorear de cerca el aumento de peso gestacional en pacientes con sospecha de historia de un trastorno alimentario.

El cuidado de estas mujeres implica un equipo multidisciplinario que incluye un obstetra, un proveedor de salud mental y un

dietista o nutricionista (American Dietetic Association, 2006). El tratamiento psicológico es la piedra angular para el tratamiento en mujeres con trastornos de la alimentación y con frecuencia incluye terapia cognitivo-conductual. La anorexia nerviosa a menudo responde a las interacciones motivacionales con la planificación de las comidas (Cardwell, 2013). Después del parto, las mujeres con trastornos de la alimentación son más propensas a la depresión posparto. Las mujeres con bulimia tienen un riesgo particular de rebote de la enfermedad después del parto, debido a preocupaciones con la imagen corporal.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

Estos trastornos se caracterizan por el uso crónico de ciertos mecanismos de afrontamiento de manera inapropiada, estereotipada y mal adaptativa. Son rasgos de personalidad rígidos e inflexibles. La Asociación Americana de Psiquiatría (2013) reconoce tres grupos de trastornos de la personalidad:

1. Trastornos de la personalidad paranoide, esquizoide y esquizotípica, que se caracterizan por la rareza o la excentricidad.
2. Trastornos histriónicos, narcisistas, antisociales y limítrofes, que se caracterizan por presentaciones dramáticas junto con el egocentrismo y el comportamiento errático.
3. Personalidades evasivas, dependientes, compulsivas y pasivo-agresivas, que se caracterizan por el miedo y la ansiedad subyacentes.

Los factores genéticos y ambientales son importantes en la génesis de estos trastornos, cuya prevalencia puede llegar a 20%. Aunque el manejo es a través de la psicoterapia, la mayoría de las personas afectadas no reconocen su problema y, por tanto, sólo 20% busca ayuda. En un estudio observacional de 202 mujeres con trastorno límite de la personalidad, De Genna y colaboradores (2012) observaron que dichas pacientes quedan embarazadas durante la trayectoria más grave de su enfermedad. Se encuentran en mayor riesgo los embarazos adolescentes y los no deseados.

Los trastornos de personalidad durante el embarazo probablemente no son diferentes a los de mujeres no embarazadas. Akman y sus colegas (2007) informaron que los trastornos evasivos, dependientes y obsesivo-compulsivos, se asocian con una prevalencia excesiva de depresión profunda posparto. Magnusson y asociados (2007) encontraron un vínculo entre algunos rasgos de la personalidad —no trastornos— y el consumo excesivo de alcohol, pero no necesariamente con adicción o dependencia. Conroy y colegas (2010) encontraron que la capacidad de una madre para cuidar a su recién nacido sólo se vio afectada cuando un trastorno de personalidad se asoció con depresión.

REFERENCIAS

Ahokas A, Kaukoranta J, Aito M, *et al.* Effect of oestradiol on postpartum depression. *Psychopharmacology* 1999;146:108.

Akman C, Uguz F, Kaya N, *et al.* Postpartum-onset major depression is associated with personality disorders. *Compr Psychiatry* 2007;48:343.

Alder J, Fink N, Bitzer J, *et al.* Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:189.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for perinatal depression. *Committee Opinion* núm. 630. May 2015, Reaffirmed 2016a.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of psychiatric medication during pregnancy and lactation. *Practice Bulletin* núm. 92. April 2008, Reaffirmed 2016b.

American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: nutritional intervention in the treatment of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and other eating disorder. *J Am Diet Assoc* 2006;106:2073Y2082.

American Psychiatric Association. Guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000;157:1.

American Psychiatric Association. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5a. ed. (DSM-5). Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.

Andersen AE, Ryan GL. Eating disorders in the obstetric and gynecologic patient population. *Obstet Gynecol* 2009;114:1353.

Andersen JT, Andersen NL, Horwitz H, *et al.* Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and the risk of miscarriage. *Obstet Gynecol* 2014;124(4):655.

Avalos LA, Raine-Bennett T, Chen H, *et al.* Improved perinatal depression screening, treatment, and outcomes with a universal obstetric program. *Obstet Gynecol* 2016;127(5):917.

Babbitt KE, Bailey KJ, Coverdale JH, *et al.* Professionally responsible intrapartum management of patients with major mental disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:27.

Balki M, Castro C, Ananthanarayan C, *et al.* Status epilepticus after electroconvulsive therapy in a pregnant patient. *Int J Obstet Anest* 2006;15:325.

Bennedsen BE, Mortensen PB, Olesen Av, *et al.* Preterm birth and intra-uterine growth retardation among children of women with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1999;175:239.

Bergink V, Bouvy PF, Vervoort JS, *et al.* Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk. *Am J Psychiatry* 2012;169:609.

Bergink V, Van den Berg L, Koorengel KM, *et al.* First-onset psychosis occurring in the postpartum period: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2011;72(11):1531.

Blackmore ER, Jones I, Doshi M, *et al.* Obstetric variables associated with bipolar affective puerperal psychosis. *Br J Psychiatry* 2006;188:32.

Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 10a. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.

Buist A, Gotman N, Yonkers KA, *et al.* Generalized anxiety disorder: course and risk factors in pregnancy. *J Affective Dis* 2011;131(1-3):277.

Bulik CM, Von Holle A, Siega-Riz AM, *et al.* Birth outcomes in women with eating disorders in the Norwegian mother and child cohort (MoBa). *Int J Eat Disord* 2009;42(1):9.

Cardwell MS. Eating disorder during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2013;68(4):312.

Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Behavioral health trends in the United States: results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health. *HHS Publication* núm. SMA 15-4927, NSDUH Series H-50, 2015.

Cerimele JM, Vanderlip ER, Croicu CA, *et al.* Presenting symptoms of women with depression in an obstetrics and gynecology setting. *Obstet Gynecol* 2013;122(2 Pt 1):313.

Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Martin LJ, *et al.* Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354(6):579.

Comtois KA, Schiff MA, Grossman DC, *et al.* Psychiatric risk factors associated with postpartum suicide attempt in Washington state, 1992-2001. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:120.e1.

Conroy S, Marks MN, Schacht R, *et al.* The impact of maternal depression and personality disorder on early infant care. *Soc Psychiatry Epidemiol* 2010;45(3):285.

Davanzo R, Copertino M, De Cunto A, *et al.* Antidepressant drugs and breastfeeding: a review of the literature. *Breastfeeding Med* 2011;6(2):89.

Deecher D, Andree TH, Sloan D, *et al.* From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:3.

De Genna NM, Feske U, Larkby C, *et al.* Pregnancies, abortions, and births among women with and without borderline personality disorder. *Women's Health Issues* 2012;22(4):e371.

Dennis CL, Dowswell T. Psychological interventions for preventing postpartum depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD001134.

Dennis CL, Ross LE, Grigoriadis S, *et al.* Psychosocial and psychological interventions for treating antenatal depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD006309.

Di Florio A, Forty L, Gordon-Smith K, *et al.* Perinatal episodes across the mood disorder spectrum. *JAMA Psychiatry* 2013;70(2):168.

Enato E. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(4):319.

Flanagan T, Avalos LA. Perinatal obstetric office depression screening and treatment: implementation in a health care system. *Obstet Gynecol* 2016;127(5):911.

Flynn HA, Henshaw E, O'Mahen H, *et al.* Patient perspectives on improving the depression referral processes in obstetrics settings: a qualitative study. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:9.

- Food and Drug Administration. Antipsychotic drug labels updated on use during pregnancy and risk of abnormal muscle movements and withdrawal symptoms in newborns, 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243903.htm>. Consultado en julio 12, 2016.
- Frieder A, Dunlop AI, Culpepper L, et al. The clinical content of preconception care: women with psychiatric conditions. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:S328.
- Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, et al. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol* 2005;106:1071.
- Gold KJ, Dalton VK, Schwenk TL, et al. Hospital care for parents after perinatal death. *Obstet Gynecol* 2007;109:1156.
- Goodwin RD, Keyes K, Simuro N, et al. Mental disorders and nicotine dependence among pregnant women in the United States. *Obstet Gynecol* 2007;109:875.
- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013;74(4):e321.
- Grzeskowiak LE, Morrison JL, Henriksen TB, et al. Prenatal antidepressant exposure and child behavioural outcomes at 7 years of age: a study within the Danish National Birth Cohort. *BJOG* 2016;123(12):1919.
- Hayes RM, Wu P, Shelton RC, et al. Maternal antidepressant use and adverse outcomes: a cohort study of 228,876 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:49.e1.
- Heron J, Blackmore ER, McGuinness M, et al. No "latent period" in the onset of bipolar affective puerperal psychosis. *Arch Womens Ment Health* 2007;10:79.
- Heron J, McGuinness M, Blackmore ER, et al. Early postpartum symptoms in puerperal psychosis. *BJOG* 2008;115(3):348.
- Hippman C, Oberlander TG, Honer WG, et al. Depression during pregnancy: the potential impact of increased risk for fetal aneuploidy on maternal mood. *Clin Genet* 2009;75(1):30.
- Hoffman ER, Zerwas SC, Bulik CM, et al. Reproductive issues in anorexia nervosa. *Obstet Gynecol* 2011;6:403.
- Houston KA, Kaimal AJ, Nakagawa S, et al. Mode of delivery and postpartum depression: the role of patient preferences. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(2):229.e1.
- Huang H, Coleman S, Bridge JA, et al. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *Gen Hosp Psychiatry* 2014;36(1):13.
- Hunter SK, Mendoza J, D'Anna K, et al. Antidepressants may mitigate the effects of prenatal maternal anxiety on infant auditory sensory gating. *Am J Psychiatry* 2012;169:616.
- Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA* 2015;313(21):2142.
- Insel BJ, Schaefer CA, McKeague IW, et al. Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(10):1136.
- Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, et al. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2005;162:79.
- Janssen PA, Heaman MI, Urquia ML, et al. Risk factors for postpartum depression among abused and nonabused women. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:489.e1.
- Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, et al. SSRI use during pregnancy and risk of stillbirth and neonatal mortality. *Am J Psychiatry* 2013;170(3):299.
- Jones I, Hamshere M, Nangle JM, et al. Bipolar affective puerperal psychosis: genome-wide significant evidence for linkage to chromosome 16. *Am J Psychiatry* 2007;164:999.
- Juulia Paavonen E, Saarenpää-Heikkilä O, Pölkki P, et al. Maternal and paternal sleep during pregnancy in the Child-sleepbirth cohort. *Sleep Med* 2017;29:47.
- Kanotra S, D'Angelo D, Phares TM, et al. Challenges faced by new mothers in the early postpartum period: an analysis of comment data from the 2000 Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS) Survey. *Matern Child Health J* 2007;11(6):549.
- Keenan K, Hipwell AE, Bortner J, et al. Association between fatty acid supplementation and prenatal stress in African Americans: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;124(6):1080.
- Kieler H, Artama M, Engeland A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ* 2012;344:d8012.
- Kim JH, Choi SS, Ha K, et al. A closer look at depression in mothers who kill their children: is it unipolar or bipolar depression? *J Clin Psychiatry* 2008;69(10):1625.
- Kim JJ, La Porte LM, Saleh MP, et al. Suicide risk among perinatal women who report thoughts of self-harm on depression screens. *Obstet Gynecol* 2015;125(4):885.
- Ko JY, Rockhill KM, Tong VT, et al. Trends in Postpartum Depressive Symptoms-27 States, 2004, 2008, and 2012. *MMWR* 2017;66(6):153.
- Koren G, Finkelstein Y, Matsui D, et al. Diagnosis and management of poor neonatal adaptation syndrome in newborns exposed in utero to selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31(4):348.
- Koren G, Nordeng H. Antidepressant use during pregnancy: the benefit-risk ratio. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:157.
- Kukshal P, Thelma BK, Nimgaonkar VL, et al. Genetics of schizophrenia from a clinical perspective. *Int Rev Psychiatry* 2012;24(5):393.
- Lavender T, Richens Y, Milan SJ, et al. Telephone support for women during pregnancy and the first six weeks postpartum. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD009338.
- Lee AM, Lam SK, Lau SM, et al. Prevalence, course, and risk factors for antenatal anxiety and depression. *Obstet Gynecol* 2007;110:1102.
- Littleton HL, Breitkopf CR, Berenson AB, et al. Correlates of anxiety symptoms during pregnancy and association with perinatal outcomes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(5):424.
- Lyell DJ, Chambers AS, Steidtmann D, et al. Antenatal identification of major depressive disorder: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(6):506.e1.
- Magnusson Å, Göransson M, Heilig M, et al. Hazardous alcohol users during pregnancy: psychiatric health and personality traits. *Drug Alcohol Depend* 2007;89:275.
- Mahon P, Payne JL, MacKinnon DF, et al. Genome-wide linkage and follow-up association study of postpartum mood symptoms. *Am J Psychiatry* 2009;166:1229.
- Malaspina D, Corcoran C, Kleinhaus KR, et al. Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: a cohort prospective. *BMC Psychiatry* 2008;8:71.
- McFarlane J, Maddoux J, Cesario S, et al. Effect of abuse during pregnancy on maternal and child safety and functioning for 24 months after delivery. *Obstet Gynecol* 2014;123(4):839.
- McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:444.
- Mei-Dan E, Ray JG, Vigod SN, et al. Perinatal outcomes among women with bipolar disorder: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(3):367.e1.
- Meltzer-Brody S. Treating perinatal depression: risks and stigma. *Obstet Gynecol* 2014;124(4):653.
- Melville JL, Gavin A, Guo Y, et al. Depressive disorders during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;116:1064.
- Mental Health America: Postpartum disorders. 2016. Disponible en: <http://www.mentalhealthamerica.net/conditions/postpartum-disorders>. Consultado en julio 12, 2016.
- Metz TD, Rovner P, Allshouse AA, et al. Maternal deaths from suicide and drug overdose in Colorado. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(1):S126.
- Micali N, Simonoff E, Treasure J, et al. Risk of major adverse perinatal outcomes in women with eating disorders. *Br J Psychiatry* 2007;190:255.
- Micromedex. Lithium. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch>. Consultado en junio 29, 2016.
- Miller BJ, Murray L, Beckman MM, et al. Dietary supplements for preventing postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD009104.
- Miller LJ. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry* 1994;45:444.
- Molyneaux E, Poston L, Ashurst-Williams S, et al. Obesity and mental disorders during pregnancy and postpartum: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014;123(4):857.
- Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M, et al. Bipolar disorder. *Lancet* 2002;359:241.
- Murphy KC. Schizophrenia and velocardiofacial syndrome. *Lancet* 2002;359(9304):426.
- National Institute of Mental Health. Spotlight on postpartum depression. 2010. Disponible en: <http://www.nimh.nih.gov/about/director/2010/spotlight-on-postpartum-depression.shtml>. Consultado en julio 12, 2016.
- National Institute of Mental Health. The numbers count: mental disorders in America. *NIH Publication* 2016;num.06-4584.
- Nelson DB, Doty M, McIntire DD, et al. Rates and precipitating factors for postpartum depression following screening in consecutive births. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;11:1.

- Nelson DB, Freeman MP, Johnson NL, *et al.* A prospective study of postpartum depression in 17648 parturients. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26(12):1156.
- O'Hara MW, Wisner KL. Perinatal mental illness: definition, description and aetiology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(1):3.
- O'Keane V, Lightman S, Patrick K, *et al.* Changes in the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis during the early puerperium may be related to the postpartum blues. *J Neuroendocrinol* 2011;23(11):1149.
- Ornoy A, Koren G. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: do we have now more definite answers related to prenatal exposure. *Birth Defects Res* 2017;109(12):898.
- Palladino CL, Singh V, Campbell H, *et al.* Homicide and suicide during the perinatal period: findings from the National Violent Death Reporting System. *Obstet Gynecol* 2011;118(5):1056.
- Paterno E, Huybrechts KF, Bateman BT, *et al.* Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations. *N Engl J Med* 2017;376(23):2245.
- Pinette MG, Santarpio C, Wax JR, *et al.* Electroconvulsive therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:465.
- Pozzi RA, Yee LM, Brown K, *et al.* Pregnancy in the severely mentally ill patient as an opportunity for global coordination of care. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:32.
- Pratt LA, Brody DJ, Gu Q, *et al.* antidepressant use among persons aged 12 and over: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief* 2017;283:1.
- Ray S, Stowe ZN. The use of antidepressant medication in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(1):71.
- Richards DS. Is electroconvulsive therapy in pregnancy safe? *Obstet Gynecol* 2007;110:451.
- Robinson GE. Treatment of schizophrenia in pregnancy and postpartum. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2012;19(3):e380.
- Romero R, Badr MS. A role for sleep disorders in pregnancy complications: challenges and opportunities. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:3.
- Ross LE, McLean LM. Anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1285.
- Schneier FR. Clinical practice. Social anxiety disorder. *N Engl J Med* 2006; 355(10):1029.
- Shaw JG, Asch SM, Kimerling R, *et al.* Posttraumatic stress disorder and risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2014;124(6):1111.
- Silverman ME, Reichenberg A, Savitz DA, *et al.* The risk factors for postpartum depression: a population-based study. *Depress Anxiety* 2017;34(2): 178.
- Siu AL, US Preventive Services Task Force (USPSTF), Bibbins-Domingo K, *et al.* Screening for depression in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2016;315(4):380.
- Smith MV, Busser D, Ganann R, *et al.* Women's care-seeking experiences after referral for postpartum depression. *Qual Health Res* 2008;18: 1161.
- Smith MV, Howell H, Wang H, *et al.* Success of mental health referral among pregnant and postpartum women with psychiatric distress. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31(2):155.
- Steinberg JR, McCulloch CE, Adler NE, *et al.* Abortion and mental health: findings from the National Comorbidity Survey Replication. *Obstet Gynecol* 2014;123:263.
- Straub H, Adams M, Kim JJ, *et al.* Antenatal depressive symptoms increase the likelihood of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:329.e1.
- Tam WH, Chung T. Psychosomatic disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:126.
- Tarney CM, Berry-Caban C, Jain RB, *et al.* Association of spouse deployment on pregnancy outcomes in a U.S. military population. *Obstet Gynecol* 2015;126(3):569.
- Torgerson L, Von Holle A, Reichborn-Kjennerud T, *et al.* Nausea and vomiting of pregnancy in women with bulimia nervosa and eating disorders not otherwise specified. *Int J Eat Disord* 2008;41:722.
- Van den Bergh BR, Mulder EJ, Mennes M, *et al.* Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29(2):237.
- Van Lieshout RJ, Voruganti LP. Diabetes mellitus during pregnancy and increased risk of schizophrenia in offspring: a review of the evidence and putative mechanisms. *J Psychiatry Neurosci* 2008;33(5):395.
- Venkatesh KK, Kaimal A, Nadel H, *et al.* Implementation of universal screening for depression during pregnancy: feasibility and impact on obstetric care. 2016;215(4):517.e1.
- Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, *et al.* Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007;164(12):1817.
- Vythilingum B. Anxiety disorders in pregnancy. *Curr Psychiatry Rep* 2008;10(4): 331.
- Weinberg MK, Tronick EZ. The impact of maternal illness on infant development. *J Clin Psychiatry* 1998;59:53.
- Wisner KL, Parry BL, Piontek CM, *et al.* Postpartum depression. *N Engl J Med* 2002;347:194.
- Yaeger D, Smith HG, Altshuler LL, *et al.* Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia during pregnancy and the postpartum. *Am J Psychiatry* 2006;163:2064.
- Yonemoto N, Dowswell T, Nagai S, *et al.* Schedules for home visits in early postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD009326.
- Yonkers KA, Vigod S, Ross LE, *et al.* Diagnosis, pathophysiology, and management of mood disorders in pregnant and postpartum women. *Obstet Gynecol* 2011;117:961.
- Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, *et al.* The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009;114:703.
- Yost NP, Bloom SL, McIntire DD, *et al.* A prospective observational study of domestic violence during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106(1):61.
- Zerbe KJ, Rosenberg J. Eating disorders. Clinical Updates in Women's Health Care. *American College of Obstetricians and Gynecologists*. Vol VII, núm. 1, enero 2008.

CAPÍTULO 62

Trastornos dermatológicos

DERMATOSIS ESPECÍFICAS DEL EMBARAZO	1184
CONDICIONES DERMATOLÓGICAS NO ESPECÍFICAS DEL EMBARAZO	1186
TRATAMIENTO DERMATOLÓGICO	1188

Herpes gestacional: esta enfermedad, más conocida como dermatitis herpetiforme, es una erupción herpetiforme multiforme inflamatoria superficialmente asentada, que se caracteriza por lesiones eritematosas, vesiculares, pustulosas y en ampollas.

—J. Whitridge Williams (1903)

DERMATOSIS ESPECÍFICAS DEL EMBARAZO

Cuatro dermatosis consideradas únicas para el embarazo incluyen la colestasis intrahepática del embarazo, pápulas urticarias con prurito y placas del embarazo (PUPPP, *pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy*), erupción atópica del embarazo (AEP, *atopic eruption of pregnancy*) y penfigoide gestacional (PG, *Penfigoide gestacional*). Sus descripciones se muestran en el **cuadro 62-1**. Como grupo, se diagnostican en hasta 5% de los embarazos (Chander, 2011). Su apariencia general puede ser similar entre sí o con otros trastornos de la piel, y el prurito es una característica común de los cuatro. Sólo la colestasis intrahepática y el penfigoide gestacional se han relacionado con resultados fetales adversos.

■ Colestasis intrahepática del embarazo

Denominado anteriormente como prurito gravídico, esta condición se encuentra en 0.5% de los embarazos (WikströmShemer, 2013). A diferencia del resto de las dermatosis específicas del embarazo, la colestasis intrahepática del embarazo generalmente no presenta lesiones cutáneas primarias. En raras ocasiones una erupción precede al prurito, que generalmente se asocia con niveles de ácidos biliares séricos anormalmente elevados y niveles de

aminotransferasa hepática ligeramente aumentados (Chao, 2011). Se han relacionado efectos fetales adversos con esta afección, los cuales se analizan detalladamente en el capítulo 55 (p. 1059).

■ Penfigoide gestacional

Esta rara enfermedad autoinmune ampollosa es notable por sus efectos maternos y fetales. Inicialmente, se forman pápulas pruriginosas y placas de urticaria, seguidas en la mayoría de los casos luego de 1-2 semanas por vesículas o ampollas. Las lesiones se distribuyen frecuentemente alrededor del ombligo y a menudo se desarrollan en otras superficies de la piel, pero evitan las membranas mucosas, el cuero cabelludo y la cara (**figura 62-1**).

Anteriormente denominado como herpes gestacional, el penfigoide gestacional (PG) no está relacionado con el herpesvirus. En su lugar, los anticuerpos de la inmunoglobulina G (IgG) materna se dirigen al colágeno XVII que se encuentra en la membrana basal de la piel y en el epitelio amniótico (Kelly, 1988; Shimanovich, 2002). El colágeno XVII también se denomina penfigoide buloso 180 (BP 180, *bullous pemphigoid* 180). La unión de autoanticuerpos al colágeno XVII activa el complemento para promover la quimiotaxis de eosinófilos en los complejos antígeno-anticuerpo. La desgranulación eosinofílica daña la unión entre la dermis y la epidermis y conduce a la formación de ampollas (Engineer, 2000).

El embarazo

En la mayoría de los casos el PG se desarrolla durante el primer embarazo. Rara vez puede asociarse con la enfermedad trofoblástica gestacional (Matsumoto, 2013; Takatsuka, 2012). La mayoría de los embarazos subsiguientes también se ven afectados, generalmente de forma más temprana y más severamente (Tani, 2015). Las mujeres blancas tienen una mayor incidencia, y otras enfermedades autoinmunes son frecuentes en las que padecen esta afección (Shornick, 1984, 1992).

Por lo general, el PG comienza durante el segundo o tercer trimestre, pero es común la aparición o exacerbación después del parto (Lawley, 1978). El curso de la enfermedad a menudo está marcado por brotes y remisiones antes del parto. Y, especialmente en los casos de inicio temprano y agresivo, el PG tiene una asociación con el parto prematuro y la restricción del crecimiento fetal (Al-Saif, 2016; Chi, 2009). Una teoría para esto es la leve insuficiencia placentaria que se deriva de la IgG y la deposición del

CUADRO 62-1 Dermatosis específicas del embarazo				
Trastorno	Frecuencia	Lesión característica	Efectos adversos para el embarazo	Tratamiento
Colestasis del embarazo	Común	No hay lesiones primarias, excoriaciones secundarias al rasguño	Aumento de la morbilidad perinatal	Antipruriginosos, colestiramina, ácido ursodesoxicólico Si es grave, antipruriginosos, emolientes, corticosteroides tópicos, esteroides orales
Pápulas y placas urticariformes y pruriginosas del embarazo (PUPPP)	Común	Pápulas o placas eritematosas pruriginosas comunes; en parches o generalizado en abdomen, muslos, glúteos, especialmente dentro de las estrías, pero con preservación umbilical	Ninguno	
Erupciones atópicas del embarazo (AEP, <i>Atopic eruptions of pregnancy</i>)			Ninguno	
Eczema del embarazo	Común	Seco, parches escamosos rojos en las flexiones de las extremidades, en el cuello y en la cara		
Prurigo del embarazo	Común	Pápulas rojas pruriginosas de 1-5 mm, en las superficies extensoras y en el tronco		
Foliculitis pruriginosa del embarazo	Rara	Pápulas rojas pequeñas, pústulas estériles en el tronco		
Penfigoide gestacional	Raro	Pápulas eritematosas pruriginosas, placas, vesículas y ampollas; abdomen a menudo con afectación umbilical, extremidades	Nacimiento prematuro, restricción del crecimiento fetal, lesiones neonatales transitorias	

complemento a lo largo de la membrana basal amniótica (Huilaja, 2013). En consecuencia, la vigilancia anterior al parto de las embarazadas afectadas es razonable.

En 5-10% de los casos, los anticuerpos IgG se transfieren pasivamente de la madre para causar lesiones cutáneas similares en el recién nacido (Erickson, 2002). Estas erupciones en el neonato sólo requieren cuidado de las lesiones, y desaparecen espontáneamente al cabo de unas pocas semanas a medida que los niveles de IgG adquiridos pasivamente disminuyen. Después del parto, las lesiones maternas se resuelven lentamente sin dejar cicatrices y la ma-

yoría de las mujeres quedan libres de enfermedad tras 6 meses (Jenkins, 1999). Sin embargo, en algunos casos la resolución es prolongada y la enfermedad puede exacerbarse durante la menstruación o debido al uso de anticonceptivos orales (Semkova, 2009).

Diagnóstico y tratamiento

Antes de que se formen las ampollas, estas lesiones pueden asemejarse a pápulas y placas de urticaria pruriginosas del embarazo. Otros diagnósticos incluyen psoriasis pustulosa, dermatitis herpeti-

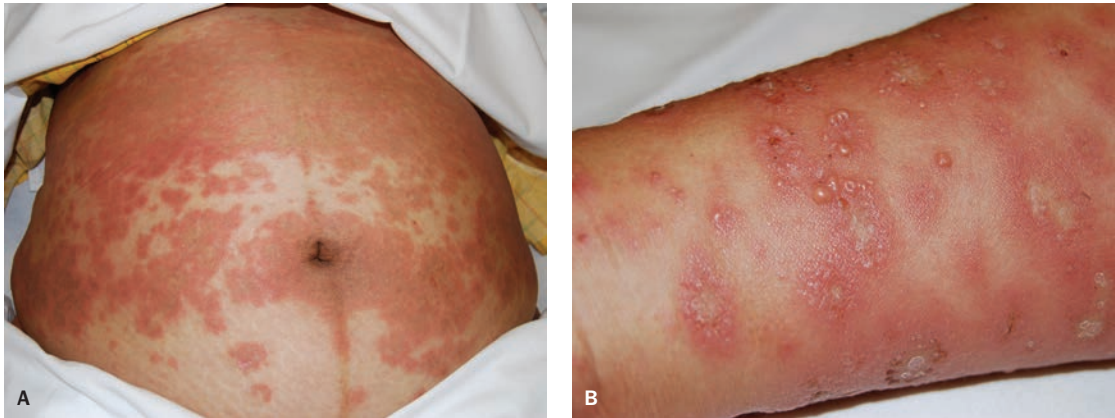


FIGURA 62-1 Penfigoide gestacional. A. Las placas abdominales involucran clásicamente el ombligo. B. Lesiones ampollosas en la muñeca y el antebrazo. (Usado con permiso de la Dra. Kara Ehlers.)

forme, eritema multiforme, dermatosis ampollosa IgA lineal, urticaria, dermatitis alérgica de contacto, penfigoide ampollado y erupción atópica del embarazo (Lipozenčić, 2012). Los síndromes de ampollas inducidos por fármacos también deben excluirse, ya que algunos son potencialmente mortales, por ejemplo, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis tóxica epidérmica (Stern, 2012).

La biopsia de piel y los ensayos de anticuerpos séricos proporcionan información. La tinción inmunofluorescente de una muestra por ponche de piel es el estándar de oro, y se observa que el complemento C3, y a veces la IgG, se depositan a lo largo de la membrana basal entre la epidermis y la dermis (Katz, 1976). Además, en muchos casos, los anticuerpos IgG circulantes contra el colágeno XVII pueden detectarse en el suero materno (Powell, 2005; Sitaru, 2004).

El prurito puede ser severo. Al comienzo de su curso, los corticosteroides tópicos de alta potencia y los antihistamínicos orales pueden ser efectivos. Puede necesitarse prednisona oral, con una dosis de 0.5 a 1 mg/kg al día que se reducirá gradualmente hasta alcanzar una dosis de mantenimiento, para el alivio y también para la inhibición de nuevas lesiones. En casos intratables (Huilaja, 2015; Ko, 2014; Van de Wiel, 1980) se ha utilizado plasmáferesis, terapia de alta dosis de inmunoglobulina intravenosa (IVIG, *intravenous immunoglobulin*), o ciclosporina.

■ Pápulas de urticaria pruriginosas y placas del embarazo

Esta dermatosis específica del embarazo es relativamente común y se caracteriza por sus efectos benignos sobre el embarazo y por las pápulas eritematosas e intensamente pruriginosas de 1 a 2 mm, que se unen para formar placas de urticaria. También conocida como erupción polimórfica del embarazo, la PUPPP generalmente aparece al final del embarazo (Rudolph, 2005). En raras ocasiones se ha descrito el inicio después del parto (Park, 2013). La erupción afecta el abdomen o zona proximal de los muslos en 97% de las mujeres (figura 62-2). Las lesiones a menudo se forman inicialmente dentro de las estrías, pero muestran una discreción o escasez periumbilical. La cara, las palmas y las plantas de los pies rara vez se ven involucradas (High, 2005). Es más frecuente en mujeres blancas y nulíparas, en aquellas con gestación múltiple y las que tienen un feto masculino (Regnier, 2008). La PUPPP rara vez se repite en embarazos posteriores (Ahmadi, 2005). Su causa



FIGURA 62-2 Las pápulas de urticaria pruriginosas y placas del embarazo (PUPPP) muestran pequeñas pápulas en la nalga y el muslo proximales y dentro de las estrías abdominales.

es desconocida, pero no hay implicación de una base autoinmune (Lawley, 1979).

La PUPPP puede compararse con varias erupciones cutáneas. Algunos incluyen dermatitis de contacto, erupción por fármacos, exantema viral, picaduras de insectos, escabiosis, pitiriasis rosada y otras dermatosis específicas del embarazo. También puede parecer similar al PG inicial que aún no se ha ampollado. En casos poco claros, la biopsia de piel y los niveles negativos de colágeno XVII sérico ayudan a diferenciarlos. El prurito generalmente responde al tratamiento con antihistamínicos orales, emolientes para la piel y corticosteroides tópicos. Algunas mujeres necesitarán corticosteroides sistémicos para aliviar la picazón (Scheinfeld, 2008).

La PUPPP generalmente se resuelve dentro de varios días después del parto y no deja cicatrices. Sin embargo, en 15-20% de las mujeres los síntomas persisten durante 2-4 semanas después del parto (Vaughan Jones, 1999).

■ Erupción atópica del embarazo

Este término general abarca tres condiciones previamente consideradas por separado: eczema en el embarazo, prurigo del embarazo y foliculitis pruriginosa del embarazo (Ambros-Rudolph, 2006). Dos tercios de las mujeres con erupción atópica tienen cambios eczematosos de gran extensión, mientras que el otro tercio tiene lesiones papulares (American Academy of Dermatology, 2011). Como grupo, estos no representan ningún riesgo para el feto. El diagnóstico es ayudado en gran medida por un historial de atopía y por características de erupción.

El *eczema del embarazo* tiene la apariencia de un eczema tradicional, pero tiene su inicio en el embarazo. Es la dermatosis específica del embarazo más común, y la piel afectada se muestra seca con máculas rojas engrosadas, y escamosas que involucran las superficies flexoras de las extremidades, los pezones, el cuello y la cara. En contraste, el *prurigo del embarazo*, también conocido como prurigo gestacional, se caracteriza por pápulas o nódulos eritematosos y pruriginosos, de 5 a 10 mm, que se encuentran comúnmente en las superficies extensoras y el tronco. Por último, la *foliculitis pruriginosa del embarazo* es rara y notable por pápulas foliculares eritematosas pequeñas y pústulas estériles que aparecen de forma predominante en el tronco. El inicio para todos es durante el segundo o tercer trimestre, aunque el eczema del embarazo puede desarrollarse antes que los otros dos. Todas las lesiones suelen resolverse tras el parto, pero pueden persistir hasta 3 meses después de este. La recurrencia en embarazos subsiguientes es variable pero común.

El diagnóstico es de exclusión. Los niveles séricos de ácidos biliares están elevados, pero no son mayores que las concentraciones esperadas para el embarazo normal y los niveles de aminotransferasa son normales. La serología específica para PG es negativa. Muchas mujeres con eczema de embarazo tienen niveles elevados de IgE en suero que no se observan con las otras dos dermatosis por AEP (Ambros-Rudolph, 2011).

Para las tres manifestaciones, las lesiones cutáneas y el prurito generalmente se controlan con corticosteroides tópicos de baja o moderada potencia y antihistamínicos orales. Para el eczema severo, los agentes de segunda línea incluyen corticosteroides tópicos ultrapotentes de corta duración. En algunos casos, sin embargo, se requiere un corticosteroide oral, radiación ultravioleta B de banda estrecha, o ciclosporina (Lehrhoff, 2013).

CONDICIONES DERMATOLÓGICAS NO ESPECÍFICAS DEL EMBARAZO

Cualquier trastorno dermatológico agudo o crónico puede complicar el embarazo. Algunas de esas condiciones crónicas se analizan a continuación.

■ Acné común

Esta dermatosis crónica común se ve afectada de manera impredecible por el embarazo y, si es necesario, se trata con peróxido de benzoilo solo, o combinado con eritromicina tópica o clindamicina tópica (Zaenglein, 2016). En estas combinaciones, el peróxido de benzoilo minimiza la resistencia farmacológica del *Propionibacterium acnes*. El ácido azelaico es otro agente comedolítico, que es de categoría B. El ácido salicílico tópico es de categoría C, pero las cantidades en productos de venta libre se consideran seguras (Murase, 2014). Los retinoides tópicos, que incluyen tretinoína y adapaleno, también parecen seguros, son medicamentos de categoría C, pero probablemente sea mejor evitarlo durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre (Kaplan, 2015; Panchaud, 2012). El tazaroteno tópico está contraindicado. Para los casos más graves, los antibióticos orales que incluyen eritromicina, azitromicina, cefalexina o amoxicilina pueden combinarse con peróxido de benzoilo. Los antibióticos sistémicos idealmente se retrasarán hasta el segundo trimestre, y la duración de la terapia será limitada a 4-6 semanas (Chien, 2016).

■ Psoriasis y psoriasis pustulosa

Esta dermatosis crónica también tiene un curso variable durante el embarazo, sin embargo, los brotes posparto son comunes (Oumeish, 2006). Inicialmente se administran los emolientes solos y pueden agregarse corticosteroides tópicos de potencia moderada o baja. En casos resistentes, el uso restringido de corticosteroides de alta potencia o ultrapotentes parece seguro en el segundo y tercer trimestres. La fototerapia con radiación ultravioleta B se puede usar como una opción de segunda línea. Por último, la ciclosporina, los corticosteroides sistémicos, y los antagonistas del factor de necrosis tumoral — α (TNF, *tumor necrosis factor*) que incluyen adalimumab, etanercept e infliximab, son agentes de tercer nivel para el embarazo (Bae, 2012). En general, los datos no apoyan un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo con psoriasis (Bobotsis, 2016). Con la enfermedad grave, algunos encontraron un pequeño aumento en el riesgo de neonatos con bajo peso al nacer (Lima, 2012; Yang, 2011). También, en general, los pacientes psoriásicos tienen mayores tasas asociadas de depresión (Bandoli, 2017; Cohen, 2016).

La psoriasis es más comúnmente de la variedad de placa crónica. En contraste, con la psoriasis pustulosa generalizada del embarazo pueden desarrollarse síntomas sistémicos graves. Anterior-

mente llamada impétigo herpetiforme, esta forma pustulosa rara tiene placas eritematosas, a veces pruriginosas, anilladas por pústulas estériles que se agrandan y luego forman una costra (figura 62-3). Las lesiones inicialmente involucran áreas intertriginosas pero pueden extenderse al torso, las extremidades y la mucosa oral. Los síntomas orgánicos comórbidos son comunes. Las pruebas de laboratorio pueden revelar hipocalcemia, aumento de la tasa de sedimentación de eritrocitos, leucocitosis e hipoalbuminemia (Lehrhoff, 2013). Las lesiones extensas pueden provocar una sepsis por infección secundaria y una pérdida masiva de líquidos con hipovolemia e insuficiencia placentaria. El tratamiento de primera línea es con prednisona oral, ciclosporina, infliximab, corticosteroides tópicos o calcipotrieno tópico (Robinson, 2012). La fototerapia es una opción de segunda línea. Para infecciones secundarias, se agregan antibióticos intravenosos (Huang, 2011). La psoriasis pustulosa generalmente se resuelve rápidamente en el puerperio, pero se han reportado recurrencias en embarazos posteriores, durante la menstruación, o por el uso de anticonceptivos orales (Roth, 2011).

■ Eritema nodoso

Esta afección de la piel representa una inflamación de la grasa subcutánea, asociada con numerosos trastornos incluido el embarazo. Otros desencadenantes son infecciones, sarcoidosis, drogas, síndrome de Behçet, enfermedad inflamatoria intestinal o alguna enfermedad maligna (Mert, 2007; Papagrigoraki, 2010). Son característicos los nódulos rojos y calientes de 1 a 6 cm, las placas se desarrollan rápidamente en la superficie extensora de las piernas y los brazos. En unos pocos días las lesiones se aplanan y experimentan una evolución hacia el color de un hematoma —desde el rojo oscuro y el púrpura, al amarillo verdoso—. Los síntomas orgánicos también pueden estar presentes. La evaluación inicial y el tratamiento se centran en la etiología subyacente. Los síntomas se resuelven espontáneamente en 1-6 semanas sin dejar cicatrices, pero pueden dejar una hiperpigmentación residual (Acosta, 2013).

■ Granuloma piógeno

Esta lesión se observa con frecuencia en el embarazo (figura 62-4). Mal denominado, el granuloma piógeno es en realidad un hemangioma capilar lobular que generalmente se forma en la boca o en la mano como respuesta a una irritación local de bajo grado o a



FIGURA 62-3 La psoriasis pustulosa generalizada del embarazo muestra placas eritematosas, a veces pruriginosas, rodeadas de pústulas estériles que se agrandan y luego forman una costra de escamas. (Usado con permiso del Dr. Paul Slocum.)



FIGURA 62-4 El granuloma piógeno se caracteriza por un crecimiento rojo lobulado en una base pedunculada o sésil. Estas lesiones vasculares sangran fácilmente ante un traumatismo mínimo. (Usado con permiso del Dr. Abel Moron.)

una lesión traumática. Crecen rápidamente y sangran ante la mínima provocación. El sangrado activo se puede controlar con la presión y la aplicación de una barra de nitrato de plata o pasta Monsel (subsulfato férrico). Estos crecimientos a menudo se resuelven al cabo de unos meses después del parto. Pero ante un crecimiento sintomático anterior al parto, una lesión postparto persistente, o un diagnóstico incierto, se puede realizar su escisión mediante bisturí y sutura, legrado electroquirúrgico, fotocoagulación con láser, o crioterapia. Es mejor referir las lesiones orales a los especialistas en salud bucal.

■ Neurofibromatosis

Estas lesiones se caracterizan por neurofibromas cutáneos benignos, manchas de color café con leche, pecas axilares e inguinales, nódulos benignos del iris (nódulos de Lisch) y gliomas del nervio óptico. Los neurofibromas pueden aumentar en tamaño y número durante el embarazo (Cesaretti, 2013; Dugoff, 1996). Con la neurofibromatosis más común tipo 1, las tasas más altas de preeclampsia y parto prematuro complican el embarazo (Leppävirta, 2017; Terry, 2013). Con la neurofibromatosis tipo 2 algunas pruebas sugieren un riesgo de preeclampsia (Terry, 2015). El diagnóstico genético prenatal está disponible para ambos tipos de neurofibromatosis (Merker, 2015; Spits, 2007).

■ Condiciones diversas

La *Rosacea fulminans* también se conoce como *pioderma facial*. Es rara y se caracteriza por pústulas faciales y senos nasales drenantes. Los antimicrobianos tópicos u orales son el tratamiento primario, aunque también se han utilizado el drenaje quirúrgico y los corticosteroides (Fuentelsaz, 2011; Jarrett, 2010).

Se dice que la *hidradenitis supurativa* mejora con el embarazo, pero en nuestras experiencias no se modifica apreciablemente. Aplicado por vía tópica dos veces al día durante 12 semanas, el gel de clindamicina a 1% tiene como objetivo prevenir nuevas lesiones. Esto puede complementarse con ciclos de 7-10 días con amoxicilina oral más ácido clavulánico o clindamicina oral para reducir la progresión de la lesión (Margesson, 2014). Otras opciones son revisadas por Perng y colaboradores (2017).

Otras afecciones de la piel que se analizan en otras partes de este libro incluyen hirsutismo y melanoma (capítulo 63, p. 1203), lupus cutáneo (capítulo 59, p. 1140), hiperpigmentación (capítulo 4, p. 53) y lesiones cutáneas observadas con infecciones (capítulos 64 y 65).

TRATAMIENTO DERMATOLÓGICO

El cuidado de la piel local, los antihistamínicos orales y los corticosteroides tópicos se usan comúnmente para muchas dermatosis. Para el prurito se administran antihistamínicos orales. Las opciones adecuadas incluyen agentes de primera generación como la difenhidramina (benadrilina), de 25-50 mg cada 6 horas; o clorfeniramina (Chlor-Trimeton), 4 mg cada 6 horas. Los agentes de segunda generación —como la loratadina (Claritin), 10 mg diarios; o la cetirizina (Zyrtec), 5 o 10 mg diarios—, pueden producir menos sedimentación y también son de categoría B para el embarazo.

Cientos de preparaciones tópicas de corticosteroides están disponibles y en Estados Unidos se clasifican en siete grupos de acuerdo a su potencia. Para el tratamiento inicial de trastornos dermatológicos se prefieren agentes de potencia baja o moderada. Los agentes de baja potencia incluyen aquellos en los grupos 6 y 7, como la hidrocortisona a 1% o la desonida a 0.05% (DesOwen). Los medicamentos de potencia moderada se encuentran en los grupos 5, 4 y 3 —entre ellos la acetónida de triamcinolona a 0.1% (Aristocort) y el furoato de mometasona a 0.1% (Elocon)—. Los medicamen-

tos de alta potencia se encuentran en el grupo 2, como el dipropionato de betametasona al 0.05% (diproleno). Los agentes ultrapotentes, como propionato de clobetasol a 0.05% (Temovate), pertenecen al grupo 1, se reservan para los trastornos refractarios y sólo se usan durante 2-4 semanas en áreas de superficie pequeña.

Las potencias leves y moderadas no se asocian con resultados adversos para el embarazo, mientras que los agentes altos y ultrapotentes presentan un pequeño riesgo de restricción del crecimiento fetal con grandes dosis acumulativas (Chi, 2013, 2015). Incluso entonces, este riesgo es menor que con los corticosteroides sistémicos. Es importante destacar que con cualquier agente tópico los factores que aumentan la absorción sistémica incluyen una gran área de superficie tratada, una barrera epidérmica comprometida, vendajes oclusivos, una duración prolongada del tratamiento y la administración conjunta de agentes tópicos que aumentan la absorción.

La lista de otros agentes utilizados para las condiciones dermatológicas es extensa. Para su uso durante el embarazo y la lactancia, Murase (2014) y Butler (2014) han compilado cuadros y descripciones basadas en la evidencia de la mayoría de ellos. Los agentes terapéuticos más notables para ser evitados durante el embarazo incluyen metotrexato, psoraleno más radiación ultravioleta A, micofenolatomofetilo, podofilina y retinoides sistémicos. Estos se analizan más detalladamente en el capítulo 12. Las infecciones bacterianas son una posible complicación secundaria de los trastornos de la piel y se tratan de inmediato con agentes antimicrobianos orales con cobertura grampositiva.

REFERENCIAS

- Acosta KA, Haver MC, Kelly B. Etiology and therapeutic management of erythema nodosum during pregnancy: an update. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(3):215.
- Ahmadi S, Powell FC. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: current status. *Australas J Dermatol* 2005;46(2):53.
- Al-Saif F, Elisa A, Al-Homidy A, et al. Retrospective analysis of Penfigoide-gestacional in 32 Saudi patients—clinicopathological features and a literature review. *J Reprod Immunol* 2016;116:42.
- Ambros-Rudolph CM. Dermatoses of pregnancy—clues to diagnosis, fetal risk and therapy. *Ann Dermatol* 2011;23(3):265.
- Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, et al. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:395.
- American Academy of Dermatology: Learning module: dermatoses in pregnancy. 2011. Available at: <https://www.aad.org/education/basic-derm-curriculum/suggested-order-of-modules/dermatoses-in-pregnancy>. Accessed May 17, 2016.
- Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(3):459.
- Bandoli G, Chambers CD. Autoimmune conditions and comorbid depression in pregnancy: examining the risk of preterm birth and preeclampsia. *J Perinatol* 2017;37(10):1082.
- Bobotsis R, Gulliver WP, Monaghan K, et al. Psoriasis and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol* 2016;175(3):464.
- Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(3):417.e1.
- Cesaretti C, Melloni G, Quagliarini D. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy: maternal complications and attitudes about prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 2013;A 161A (2):386.
- Chander R, Garg T, Kakkar S, et al. Specific pregnancy dermatoses in 1430 females from Northern India. *J Dermatol Case Rep* 2011;5(4):69.
- Chao TT, Sheffield JS. Primary dermatologic findings with early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy. *ObstetGynecol* 2011;117:456.
- Chi CC, Wang SH, Charles-Holmes R, et al. Penfigoidegestacional: early onset and blister formations are associated with adverse pregnancy outcomes. *Br J Dermatol* 2009;160(6):1222.

- Chi CC, Wang SH, Mayon-White R. Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids: a UK population-based cohort study. *JAMA Dermatol* 2013;149(11):1274.
- Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, *et al.* Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD007346.
- Chien AL, Qi J, Rainer B, *et al.* Treatment of acne in pregnancy. *J Am Board Fam Med* 2016;29(2):254.
- Cohen BE, Martires KJ, Ho RS. Psoriasis and the risk of depression in the US population: national health and nutrition examination survey 2009-2012. *JAMA Dermatol* 2016;152(1):73.
- Dugoff L, Sujansky E. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. *Am J Med Genet* 1996;66(1):7.
- Engineer L, Bhol K, Ahmed AR. Penfigoidegestacional: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(2):483.
- Erickson NI, Ellis RL. Neonatal rash due to herpes gestationis. *N Engl J Med* 2002;347(9):660.
- Fuentelsaz V, Ara M, Corredra C, *et al.* Rosacea fulminans in pregnancy: successful treatment with azithromycin. *Clin Exp Dermatol* 2011;36(6):674.
- High WA, Hoang MP, Miller MD. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy with unusual and extensive palmoplantar involvement. *Obstet Gynecol* 2005;105:1261.
- Huang YH, Chen YP, Liang CC, *et al.* Impetigo herpetiformis with gestational hypertension: a case report and literature review. *Dermatology* 2011;222(3):221.
- Huilaja L, Mäkilallio K, Hannula-Jouppi K, *et al.* Cyclosporine treatment in severe gestational pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 2015;95(5):593.
- Huilaja L, Mäkilallio K, Sormunen R, *et al.* Gestational pemphigoid: placental morphology and function. *Acta Derm Venereol* 2013;93(1):33.
- Jarrett R, Gonsalves R, Anstey AV. Differing obstetric outcomes of rosacea fulminans in pregnancy: report of three cases with review of pathogenesis and management. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(8):888.
- Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with Penfigoidegestacional. *Clin Exp Dermatol* 1999;24(4):255.
- Kaplan YC, Ozsarfati J, Etwel F, *et al.* Pregnancy outcomes following first-trimester exposure to topical retinoids: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2015;173(5):1132.
- Katz SI, Hertz KC, Yaoita H. Herpes gestationis. Immunopathology and characterization of the HG factor. *J Clin Invest* 1976;57(6):1434.
- Kelly SE, Bhogal BS, Wojnarowska F, *et al.* Expression of a Penfigoidegestacional-related antigen by human placenta. *Br J Dermatol* 1988;118:605.
- Ko BJ, Whang KU. Intravenous immunoglobulin therapy for persistent Penfigoidegestacional with steroid induced iatrogenic Cushing's syndrome. *Ann Dermatol* 2014;26(5):661.
- Lawley TJ, Hertz KC, Wade TR, *et al.* Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *JAMA* 1979;241(16):1696.
- Lawley TJ, Stingl G, Katz SI. Fetal and maternal risk factors in herpes gestationis. *Arch Dermatol* 1978;114(4):552.
- Lehrhoff S, Pomeranz MK. Specific dermatoses of pregnancy and their treatment. *Dermatol Ther* 2013;26(4):274.
- Leppävirta J, Kallionpää RA, Uusitalo E, *et al.* The pregnancy in neurofibromatosis 1: A retrospective register-based total population study. *Am J Med Genet A* 2017;173(10):2641.
- Lima XT, Janakiraman V, Hughes MD, *et al.* The impact of psoriasis on pregnancy outcomes. *J Invest Dermatol* 2012;132(1):85.
- Lipozenčić J, Ljubojević S, Bukvić-Mokos Z. Penfigoidegestacional. *Clin Dermatol* 2012;30(1):51.
- Margesson LJ, Danby FW. Hidradenitissuppurativa. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(7):1013.
- Matsumoto N, Osada M, Kaneko K, *et al.* Penfigoidegestacional after spontaneous expulsion of a massive complete hydatidiform mole. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013;267268.
- Merker VL, Murphy TP, Hughes JB, *et al.* Outcomes of preimplantation genetic diagnosis in neurofibromatosis type 1. *Fertil Steril* 2015;103(3):761.
- Mert A, Kumbasar H, Ozaras R, *et al.* Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(4):563.
- Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(3):401.e1.
- Oumeish OY, Al-Fouzan AW. Miscellaneous diseases affected by pregnancy. *Clin Dermatol* 2006;24:113.
- Panchaud A, Csajka C, Merlob P, *et al.* Pregnancy outcome following exposure to topical retinoids: a multicenter prospective study. *J Clin Pharmacol* 2012;52(12):1844.
- Papagrigoriaki A, Gisoni P, Rosina P, *et al.* Erythema nodosum: etiological factors and relapses in a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol* 2010;20(6):773.
- Park SY, Kim JH, Lee WS. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy with unique distribution developing in postpartum period. *Ann Dermatol* 2013;25(4):506.
- Perng P, Zampella JG, Okoye GA. Management of hidradenitissuppurativa in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(5):979.
- Powell AM, Sakuma-Oyama Y, Oyama N, *et al.* Usefulness of BP180 NC16a enzyme-linked immunosorbent assay in the serodiagnosis of Penfigoidegestacional and in differentiating between Penfigoidegestacional and pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *Arch Dermatol* 2005;141(6):705.
- Regnier S, Fermand V, Levy P, *et al.* A case-control study of polymorphic eruption of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2008;58 (1):63.
- Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, *et al.* Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(2):279.
- Roth MM. Pregnancy dermatoses: diagnosis, management, and controversies. *Am J Clin Dermatol* 2011;12(1):25.
- Rudolph CM, Al-Fares S, Vaughan-Jones SA, *et al.* Polymorphic eruption of pregnancy: clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients. *Br J Dermatol* 2005;154:54.
- Scheinfeld N. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy wholly abated with one week twice daily application of fluticasone propionate lotion: a case report and review of the literature. *Dermatol Online* 2008;14(11):4.
- Segal D, Holcberg G, Sapir O, *et al.* Neurofibromatosis in pregnancy. Maternal and perinatal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;84(1):59.
- Semkova K, Black M. Penfigoidegestacional: current insights into pathogenesis and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;145(2):138.
- Shimanovich I, Skrobek C, Rose C, *et al.* Penfigoidegestacional with predominant involvement of oral mucous membranes and IgA autoantibodies targeting the C-terminus of BP180. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:780.
- Shornick JK, Black MM. Fetal risks in herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:63.
- Shornick JK, Meek TJ, Nesbitt LT, *et al.* Herpes gestationis in blacks. *Arch Dermatol* 1984;120(4):511.
- Sitaru C, Powell J, Messer G, *et al.* Immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of Penfigoidegestacional. *Obstet Gynecol* 2004;103(4):757.
- Spits C, De Rycke M, Van Ranst N, *et al.* Preimplantation genetic diagnosis for cancer predisposition syndromes. *Prenat Diagn* 2007;27(5):447.
- Stern RS. Exanthematous drug eruptions. *N Engl J Med* 2012;366:2492.
- Takatsuka Y, Komine M, Ohtsuki M. Penfigoidegestacional with a complete hydatidiform mole. *J Dermatol* 2012;39(5):474.
- Tani N, Kimura Y, Koga H, *et al.* Clinical and immunological profiles of 25 patients with Penfigoidegestacional. *Br J Dermatol* 2015;172(1):120.
- Terry AR, Barker FG 2nd, Leffert L, *et al.* Neurofibromatosis type 1 and pregnancy complications: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(1):46.e1.
- Terry AR, Merker VL, Barker FG 2nd, *et al.* Pregnancy complications in women with rare tumor suppressor syndromes affecting central and peripheral nervous system. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(1):108.
- Van de Wiel A, Hart HC, Flinterman J, *et al.* Plasma exchange in herpes gestationis. *BMJ* 1980;281:1041.
- Vaughan Jones SA, Hern S, Nelson-Piercy C, *et al.* A prospective study of 200 women with dermatoses of pregnancy correlating clinical findings with hormonal and immunopathological profiles. *Br J Dermatol* 1999;141:71.
- WikströmShemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, *et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 2012;120(6):717.
- Yang YW, Chen CS, Chen YH, *et al.* Psoriasis and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(1):71.
- Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, *et al.* Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(5):945.

CAPÍTULO 63

Trastornos neoplásicos

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS DEL CÁNCER EN EL EMBARAZO 1191

NEOPLASIAS DEL APARATO REPRODUCTOR 1192

CARCINOMA DE MAMA 1200

CÁNCER DE TIROIDES 1201

LINFOMAS 1202

MELANOMA MALIGNO 1203

CÁNCER DEL TRACTO GASTROINTESTINAL 1203

TUMORES DIVERSOS 1204

Cualquier agrandamiento excesivo del abdomen o la aparición de síntomas de presión siempre deben conducir a un examen cuidadoso, y en no pocos casos se encontrará un tumor que ocupa la cavidad pélvica. En raras ocasiones los tumores malignos del recto también pueden obstruir el canal pélvico y hacer que la cesárea sea imperativa.

—J. Whitridge Williams (1903)

Cualquier neoplasia puede complicar el embarazo y según lo escrito por Williams, el examen físico a menudo sugiere el diagnóstico. Las imágenes actuales también permiten identificar un mayor número de estas antes del parto. Las neoplasias benignas son las que más se encuentran, así como los leiomiomas uterinos y los quistes ováricos son los más frecuentes.

El cáncer tiene una incidencia de aproximadamente 1 por 1 000 embarazos (Parazzini, 2017; Salani, 2014). Un tercio se diagnostica antes del parto y los otros dentro de los 12 meses posterior-

res al parto. Algunos de los más frecuentes se muestran en la **figura 63-1**. El cáncer de mama se encuentra en 1 de cada 5 000 embarazos, de tiroides en 1 cada 7 000 y cervical en 1 cada 8 500 (Smith, 2003). Estos, junto con el linfoma y el melanoma, representan 65% de los casos de malignidad en el embarazo (Eibye, 2013). Para algunos cánceres —ovario, endometrio y mama— la evidencia sugiere que los partos repetidos son protectores (Högnäs, 2014).

Durante el embarazo el manejo del cáncer plantea problemas únicos relacionados con las preocupaciones fetales y el tratamiento debe ser individualizado. Las consideraciones incluyen el tipo y la etapa de malignidad, el deseo de continuar con el embarazo y los riesgos inherentes asociados con modificar o retrasar el tratamiento del cáncer.

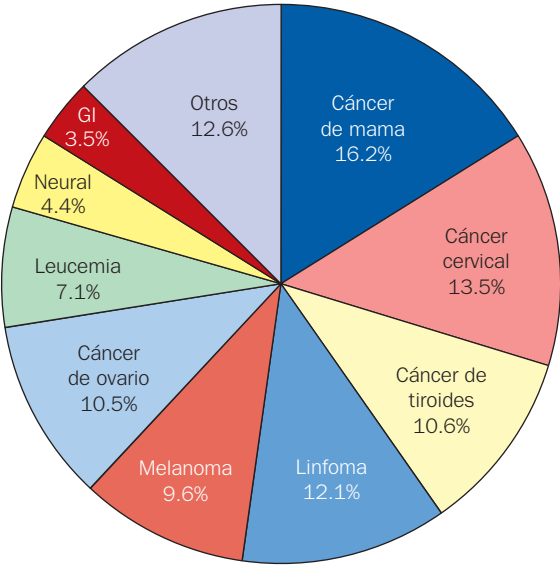


FIGURA 63-1 Proporción de tumores malignos durante el embarazo y dentro de los 12 meses posteriores al parto en 4.85 millones de mujeres del Registro de Cáncer de California. = gastrointestinal. (Datos de Smith, 2003.)

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS DEL CÁNCER EN EL EMBARAZO

■ Cirugía

La intervención quirúrgica por cáncer puede estar indicada con fines diagnósticos, de estadificación o terapéuticos. Es una fortuna que la mayoría de los procedimientos que no interfieren con el aparato reproductor son bien tolerados por la madre y el feto (capítulo 46, p. 901). Aunque es clásico que muchas operaciones se han diferido hasta después de las 12 a 14 semanas de gestación para minimizar los riesgos de aborto involuntario, esto probablemente no sea necesario. Opinamos que la cirugía debe realizarse independientemente de la edad gestacional, si el bienestar materno está en peligro.

Tanto el embarazo como el cáncer son factores de riesgo para el tromboembolismo venoso (VTE, *venous thromboembolism*). En un estudio, Bleau y colaboradores (2016) informaron un mayor riesgo de VTE en grávidas con leucemia mieloide, enfermedad de Hodgkin, cáncer cervical y cáncer de ovario, en comparación con mujeres embarazadas sin neoplasias malignas. El riesgo no aumentó en las personas con cáncer cerebral o de tiroides, melanoma, o leucemia linfóide. Dicho esto, las directrices actuales carecen de recomendaciones específicas para las mujeres embarazadas que se someten a cirugías para el cáncer. Por tanto, en dependencia de la complejidad del procedimiento planificado, parece razonable usar heparina profiláctica de bajo peso molecular, combinada con medias elásticas y/o compresión neumática intermitente, como se describe en el capítulo 52 (p. 1019).

■ Diagnóstico por imágenes

La ecsonografía es la herramienta de imagen preferida durante el embarazo. Aun así, según el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (2017a) la mayoría de los procedimientos radiográficos de diagnóstico emiten dosis muy bajas de rayos X y no se deben retrasar si afectan directamente a la terapia (capítulo 46, p. 906). La resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*) se puede realizar con seguridad en cualquier trimestre, pero el retraso hasta después del primer trimestre puede reducir los riesgos potenciales. El gadolinio no se debe usar en el primer trimestre y sólo se debe usar más adelante en el embarazo cuando los beneficios superen los riesgos de forma abrumadora (American College of Radiology, 2016; Kanal, 2013). La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) se selecciona con menos frecuencia debido a la radiación ionizante y las dosis relacionadas con el procedimiento se enumeran en el capítulo 46 (p. 907). En consecuencia, la CT se utiliza en el embarazo con mayor frecuencia para evaluar las preocupaciones agudas que incluyen embolia pulmonar, obstrucción intestinal o renal y eventos neurológicos agudos. Para mejorar la CT se pueden agregar contrastes orales e intravenosos. Estos no aportan daño fetal conocido y la lactancia materna después del parto no necesita ser interrumpida. Por último, algunos radioisótopos son relativamente seguros durante el embarazo y se enumeran en el cuadro 46-8 (p. 909).

■ Terapia de radiación

La radiación terapéutica a menudo produce una exposición fetal significativa que depende de la dosis, la ubicación del tumor, el tamaño del campo y la edad gestacional. Los efectos adversos potenciales incluyen malformación fetal, discapacidad intelectual, restricción del crecimiento, esterilidad y carcinogénesis (Brent, 1999; Stovall, 1995). En las 2 semanas posteriores a la fertilización la exposición por lo general conduce a daños cromosómicos y

muerte embrionaria. El siguiente periodo más susceptible es durante la organogénesis, en las semanas 2 a la 8, donde la exposición puede causar malformación. Estas podrían desarrollarse por encima de una dosis umbral de 0.1 a 0.2 Gy. Durante las semanas 8 a 25, el sistema nervioso central fetal es especialmente vulnerable. La dosis umbral para la discapacidad intelectual entre las 8 y 15 semanas de gestación se aproxima a 0.06 Gy, y entre las 16 y 25 semanas es de aproximadamente 0.25 Gy (Kal, 2005; Otake, 1996). Después de 25 semanas de gestación la susceptibilidad es menor, aunque ninguna edad gestacional se considera segura para la exposición a la radiación terapéutica. De aquí que la radioterapia del abdomen materno está contraindicada. Sin embargo, con algunos cánceres de cabeza y cuello la radioterapia en las áreas supradiafrágicas puede ser posible de manera relativamente segura, si se protege al feto con delantal de plomo en el abdomen (Amant, 2015a).

■ Quimioterapia

Se pueden administrar varios medicamentos antineoplásicos para el tratamiento primario o para la terapia complementaria. Aunque la quimioterapia a menudo mejora los resultados maternos a largo plazo, muchas veces hay oposición a emplearla durante el embarazo. Las preocupaciones por el feto incluyen malformaciones, restricción de crecimiento, discapacidad intelectual y riesgo de futuras neoplasias malignas infantiles. Los riesgos dependen principalmente de la edad fetal en la exposición, y la mayoría de los agentes son potencialmente perjudiciales en el primer trimestre, durante la organogénesis. De hecho, en una revisión 14% de las malformaciones principales fueron atribuibles a la exposición a fármacos citotóxicos durante el primer trimestre (National Toxicology Program, 2013).

Después del primer trimestre la mayoría de los fármacos antineoplásicos no presentan secuelas fetales adversas obvias (Abdel-Hady, 2012; Vercruysse, 2016). De manera similar, los efectos mutagénicos tardíos parecen limitados (Amant, 2015b; Cardonick, 2015). Aunque no siempre es factible, algunos recomiendan que la quimioterapia se suspenda 3 semanas antes del parto esperado, ya que la neutropenia o la pancitopenia pueden causar un riesgo indebido de infección o hemorragia materna. Otra preocupación es que el aclaramiento hepático y renal neonatal de los metabolitos de la quimioterapia es limitado (Ko, 2011). Por estas razones, la mayoría de los agentes de quimioterapia citotóxica están contraindicados con la lactancia materna (Pistilli, 2013).

■ Terapia molecular

Es común que los medicamentos diseñados para estimular la hemopoyesis se usen con los tratamientos para el cáncer. Algunos de estos incluyen los factores estimulantes de colonias de granulocitos filgrastim (Neupogen) y pegfilgrastim (Neulasta). Si se requieren durante el embarazo, datos limitados respaldan la seguridad de estos agentes (Boxer, 2015). La eritropoyetina alfa (Procrit) puede estimular los glóbulos rojos, lo que a partir de informes de casos también parece seguro durante el embarazo (Sienas, 2013). Sin embargo, la hipertensión materna es un riesgo potencial conocido.

■ Terapia dirigida

Los dos tipos principales de terapia dirigida son los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de moléculas pequeñas. Ambos bloquean las acciones de enzimas específicas, proteínas, u otras moléculas involucradas en el crecimiento de las células cancerosas. Estos medicamentos están diseñados para tratar una lista cada vez más amplia de cánceres y algunos se describen en discusiones posteriores sobre tumores específicos. La mayoría de estos

compuestos están etiquetados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration) como clase D, y los datos son limitados con respecto a su embarazo o a los efectos de la lactancia materna.

Muchos de estos medicamentos se dirigen a la tirosina quinasas, una enzima importante que regula las vías de señalización involucradas con la división celular, la diferenciación y la apoptosis. Con el uso durante el primer trimestre se les ha atribuido la toxicidad del embrión o teratogenicidad. Por tanto, este grupo específico de agentes dirigidos se considera para uso en el embarazo, sólo si el beneficio potencial para la mujer embarazada justifica el riesgo potencial para el feto (Lodish, 2013).

Entre otros agentes, el anticuerpo monoclonal trastuzumab (Herceptin) inhibe el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2), que expresan algunos cánceres de mama. Aunque no es teratogénico, su uso en el segundo y tercer trimestres se asocia con oligohidramnios, que parecen ser reversibles al detener el fármaco (Sarno, 2013; Zagouri, 2013b). A causa de la escasa información disponible es mejor evitar otros inhibidores de HER2 durante el embarazo (Lambertini, 2015).

■ Fertilidad y embarazo después de la terapia del cáncer

La fertilidad puede disminuir después de la quimioterapia o la radioterapia. La asesoría tiene lugar idealmente antes del tratamiento del cáncer y se han desarrollado directrices para esto (American Society for Reproductive Medicine, 2013a; Lambertini, 2016; Loren, 2013; Peccatori, 2013). Previo a la terapia, la criopreservación de embriones u ovocitos es una opción reconocida para preservar la fertilidad (American Society for Reproductive Medicine, 2013b,c). La transposición quirúrgica de los ovarios se puede considerar si se planea la radiación pélvica. Para esto, los ovarios y su suministro sanguíneo primario intacto se llevan fuera de la pelvis y se fijan a la pared abdominal lateral en un sitio de 3 a 4 cm por encima del nivel del ombligo. En una revisión, la preservación funcional se informó de 65 a 94% en dependencia del tipo de radioterapia (Gubbala, 2014). Además, dicha trasposición requiere la recuperación transabdominal del óvulo si se planifica la fertilización *in vitro* más adelante (American Society for Reproductive Medicine, 2013a).

Según una revisión reciente, la supresión ovárica con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina no es beneficiosa (Elgindy, 2015). En estos momentos la criopreservación de tejido ovárico se considera bajo investigación. Estos métodos actualmente están limitados a centros de referencia.

Al asesorar a sobrevivientes de cáncer, la evidencia sugiere que la exposición a la mayoría de los agentes de radioterapia o quimioterapia en la infancia, o en la edad adulta, no aumenta significativamente el riesgo de anomalías congénitas o enfermedades genéticas en su descendencia (Haggar, 2014; Signorello, 2012; Stensheim, 2013; Winther, 2012). En aquellas tratadas de niñas con quimioterapia, los estudios tampoco muestran un vínculo consistente con resultados obstétricos adversos (Melin, 2015; Reulen, 2009). Los datos son limitados con respecto a las pacientes con cáncer tratadas en edades adultas, y algunos estudios han mostrado tasas ligeramente más altas de parto prematuro y parto por cesárea (Haggar, 2014; Stensheim, 2013).

En particular la radiación previa abdominopélvica afecta de forma más convincente los resultados neonatales. Los efectos adversos incluyen fracciones elevadas de abortos, bajo peso al nacer, muerte fetal y nacimiento prematuro (Signorello, 2006, 2010; Winther, 2008). La radiación logra disminuir el potencial reproductivo al crear un volumen uterino reducido, un endometrio adelgazado y un flujo sanguíneo uterino alterado (Critchley, 1992; Larsen, 2004). Se observan mayores efectos con la radiación uteri-

na directa y con la radioterapia a edades más tempranas (Teh, 2014).

Es importante destacar que muchos sobrevivientes de cáncer conciben mediante tecnología de reproducción asistida, la cual por sí misma tiene riesgos obstétricos asociados. Esto se discute en el capítulo 8 (p. 151).

■ Metástasis placentarias

Con poca frecuencia los tumores producen metástasis en la placenta. Como se describe en el capítulo 6 (p. 116), los tipos más comunes son melanomas malignos, leucemias, linfomas y cáncer de mama (Al Adnani, 2007). Las placentas de embarazos, en estas y en todas las demás mujeres con un tumor maligno, se deben enviar a evaluación histológica. Como las células tumorales generalmente están confinadas dentro del espacio intervilloso, las metástasis fetales son poco frecuentes.

NEOPLASIAS DEL APARATO REPRODUCTOR

Las neoplasias benignas son comunes e incluyen leiomiomas, neoplasias ováricas y pólipos endocervicales. El cáncer en estos órganos también puede complicar el embarazo, y de estos la neoplasia cervical constituye la mayoría (figura 63-2).

■ Cérvix

Pólipo endocervical

Estos son crecimientos excesivos de estroma endocervical cubiertos por epitelio. Es típico que aparezcan como masas ásperas, rojas y alargadas de tamaño variable, que se extienden hacia afuera desde el canal endocervical. Generalmente benignos, pueden sangrar y ser una fuente de resultados de la prueba de Papanicolaou, que describe *células glandulares atípicas de significancia indeterminada*

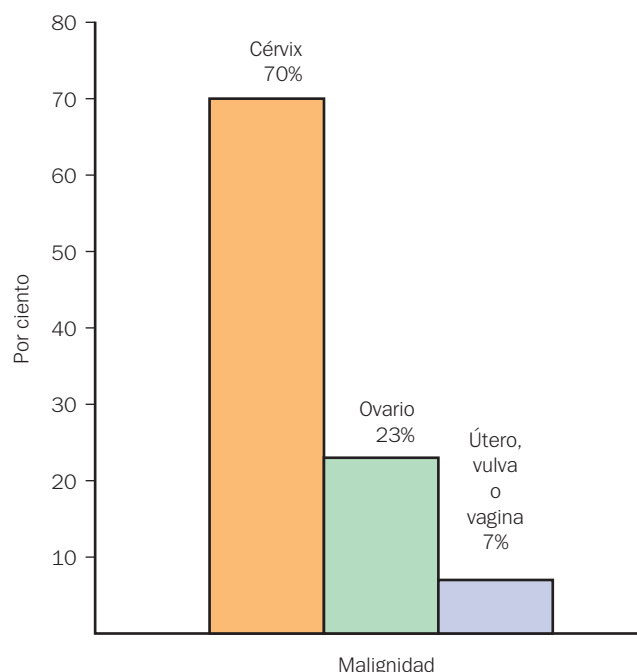


FIGURA 63-2 Frecuencia de neoplasias malignas del aparato reproductor en 844 mujeres embarazadas. (Datos de Haas, 1984; Lutz, 1977; Smith, 2003.)

(AGUS, por sus siglas en inglés). Con la extirpación y la evaluación histológica de estos pólipos la displasia se diagnostica hasta en 0.5%, y hay una transformación maligna en hasta 0.1% (Esim Bukbayrak, 2011; Long, 2013).

Pocos datos formales guían el manejo en el embarazo. Pequeñas lesiones asintomáticas se pueden dejar solas durante el parto o la remodelación puerperal. La extracción y la evaluación histológica son razonables si se sospecha una neoplasia maligna, o si el sangrado es molesto. Para aquellos con un tallo delgado, el pólipo se sujeta con unas pinzas de anillo y se retuerce repetidamente alrededor de su base para estrangular los vasos de alimentación. Con repetidos giros, la base se estrecha y se separa por avulsión. La pasta de Monsel, un subsulfato férrico, se puede aplicar con presión en el extremo del pedículo para la hemostasia. Un pólipo pedunculado grueso a veces puede justificar la escisión y ligadura quirúrgica.

Neoplasia epitelial

El embarazo brinda un momento oportuno para detectar la neoplasia intraepitelial cervical (CIN, *cervical intraepithelial neoplasia*), especialmente en las mujeres sin acceso regular a la atención médica. Con la prueba de Papanicolaou el estado del embarazo se indica en el formulario de solicitud, porque la interpretación se puede ver obstaculizada por cambios fisiológicos asociados con el embarazo. Algunos de estos cambios incluyen la presencia de células decíduales y, con menos frecuencia, de la reacción de Arias-Stella. Esta última da la apariencia de hiperplasia de la glándula endocervical, lo que puede dificultar la diferenciación de las células glandulares realmente atípicas.

Las directrices de pesquaje, también aplicables en mujeres embarazadas, se actualizaron en 2012 por la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology). Estas incluyen: 1) no realizar pruebas de detección hasta la edad de 21 años, 2) cada 3 años sólo la citología en personas de 21 a 29 años, y 3) en personas mayores de 30 años pruebas conjuntas de papilomavirus humano (HPV, *human papillomavirus*) y citología cada 5 años, o sólo citología cada 3 años (Massad, 2013). Las condiciones de alto riesgo para la neoplasia cervical incluyen la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV, *human immunodeficiency virus*), otros estados inmunocomprometidos y la exposición en el útero de dietilestilbestrol (DES, *diethylstilbestrol*). Para las mujeres con infección por HIV el inicio del pesquaje de cáncer cervical con citología sola comienza dentro del primer año después del diagnóstico de HIV (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b).

Virus del papiloma humano. Este virus infecta los epitelios cervicales. En la mayoría de los casos, la infección desaparece, pero en un número menor el virus puede promover el crecimiento neoplásico benigno, premaligno o canceroso. La prevalencia de la infección por HPV en mujeres embarazadas se aproxima a 15% (Hong, 2013; Liu, 2014). Hay más de 100 serotipos, y varios están asociados con lesiones intraepiteliales de alto grado y cáncer invasivo. Los más prominentes de estos son los serotipos 16 y 18. El examen de detección de cáncer cervical que combina la citología y las pruebas para los serotipos de HPV de alto riesgo se denomina prueba conjunta y es adecuado para mujeres de 30 años o más. Resulta notable que, como un nuevo paradigma para la detección, las pruebas primarias de sólo HPV se pueden considerar un método exclusivo apropiado para mujeres mayores de 25 años (Huh, 2015). Con esto, la identificación de los serotipos 16 o 18 apremia la evaluación colposcópica.

Los serotipos HPV 6 y 11 están relacionados con verrugas genitales maternas benignas. La infección congénita de HPV por trans-

misión vertical —madre a feto o recién nacido— es rara más allá de la colonización transitoria de la piel. Sin embargo, las verrugas conjuntivales, laríngeas, vulvares o perianales presentes al nacer en el recién nacido, o que se desarrollan dentro de 1 a 3 años del nacimiento, son probablemente debidas a la exposición perinatal a estos serotipos maternos del HPV. Esto se describe con más detalle en el capítulo 65 (p. 1245). Es importante destacar que el parto por cesárea no reduce el riesgo de papilomatosis laríngea neonatal. El vínculo claro entre la infección por HPV y la neoplasia cervical ha impulsado el desarrollo de tres vacunas aprobadas. Estas no se administran durante el embarazo, son compatibles con la lactancia materna y se tratan en el capítulo 65 (pág. 1245).

Citología e histología anormal. La incidencia de citología cervical anormal durante el embarazo es al menos tan alta como la informada para las mujeres no embarazadas. Los hallazgos citológicos anormales y su manejo, sugerido de acuerdo con las directrices de consenso, se resumen en el **cuadro 63-1**. Muchas de estas anomalías citológicas deben provocar una colposcopia y el objetivo principal durante el embarazo es la exclusión del cáncer invasivo. En consecuencia, las lesiones sospechosas de enfermedad de alto grado o cáncer se deben someter a una biopsia. La evaluación colposcópica insatisfactoria es menos frecuente durante el embarazo, porque la zona de transformación está mejor expuesta debido a la eversión cervical. Con una visualización insuficiente de la zona, la colposcopia se repite a las 6 a 8 semanas. Durante este tiempo, la unión escamocolumnar por lo general se expondrá más para permitir un examen satisfactorio.

A las mujeres con CIN confirmada histológicamente durante el embarazo se les puede permitir un parto vaginal, con una evaluación adicional planeada después del parto. Para aquellas con CIN 1, la administración recomendada es la reevaluación posparto. Para aquellas con CIN 2 o 3, en las que se ha excluido la enfermedad invasiva, es aceptable aplazar la reevaluación hasta al menos 6 semanas después del parto. De forma alterna se realizan evaluaciones colposcópicas y citológicas repetidas, a intervalos no más frecuentes de 12 semanas. Se recomienda repetir la biopsia sólo si la apariencia de la lesión empeora, o si la citología sugiere cáncer invasivo (Massad, 2013).

La regresión de una lesión CIN es común durante el embarazo o el posparto. En un estudio de 1 079 mujeres embarazadas con displasia cervical, donde la biopsia se correlacionaba con los hallazgos colposcópicos, 61% de las lesiones volvieron a su estado posparto normal (Fader, 2010). En otro estudio Yost y colegas (1999) informaron una regresión de la lesión posparto en 70% de las mujeres con CIN 2 o 3. Y aunque 7% de las mujeres tenía lesiones CIN 2 que progresaron a CIN 3, ninguna lesión progresó a carcinoma invasivo. En otro estudio de 77 mujeres con carcinoma *in situ* (CIS, *carcinoma in situ*) diagnosticado durante el embarazo, un tercio tuvo regresión posparto de su lesión, dos tercios tuvieron un CIS persistente, y sólo dos mujeres tuvieron cáncer microinvasivo en biopsia de cono después del parto (Ackermann, 2006).

El adenocarcinoma *in situ* (AIS, *adenocarcinoma in situ*) se administra de manera similar a la CIN 3 (Dunton, 2008). Por tanto, a menos que se identifique un cáncer invasivo, no se recomienda el tratamiento del AIS hasta 6 semanas después del parto.

Conización cervical. Si se sospecha de lesiones epiteliales invasivas, se indica la conización y se puede realizar con un procedimiento de *extirpación electroquirúrgica de lazo* (LEEP, *loop electrosurgical excisional procedure*) o con conización de cuchilla fría. Sin embargo, el epitelio y el estroma subyacente dentro del canal endocervical no se pueden extirpar extensamente sin el riesgo de rotura de la membrana. Como es lógico, la enfermedad residual es

CUADRO 63-1 Manejo de anomalías en la prueba de Papanicolaou (Pap) en el embarazo

Anormalidad	Mujeres de ≥25 años	Mujeres de 21 a 34 años
NILM/HPV positivo ^a	Repetir el Pap en 1 año; colposcopia si es actual Pap es el 2o. NILM/HPV positivo	No aplica
ASC-US		
HPV positivo	Colposcopia preferida; aplazamiento de la colposcopia hasta 6 semanas después del parto es aceptable	Repetir Pap en 1 año
HPV negativo	Pesquisaje de rutina	Pesquisaje de rutina
HPV desconocido	Repetir citología 1 año; colposcopia si el actual Pap es el 2o. ASC-US	
LSIL	Colposcopia preferida; aplazamiento de la colposcopia hasta 6 semanas después del parto es aceptable	Repetir Pap en 1 año
ASC-H	Colposcopia durante el embarazo ^b	
HSIL		
SCCA		
AGC		
AIS		
adenoCA		

^a Mujeres de ≥30 años de edad.
^b El legrado endocervical y el muestreo endometrial están contraindicados en el embarazo.
adenoCA (adenocarcinoma): adenocarcinoma; AGC (atypical glandular cells): células glandulares atípicas; AIS (adenocarcinoma in situ): adenocarcinoma in situ; ASC-H (atypical squamous cells): células escamosas atípicas, no puede excluir la lesión intraepitelial escamosa de alto grado; ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance): células escamosas atípicas de importancia indeterminada; HPV (human papillomavirus): virus del papiloma humano; HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion): lesión intraepitelial escamosa de alto grado; LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion): lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy): negativo para lesión intraepitelial o malignidad; SCCA (squamous cell carcinoma): carcinoma de células escamosas.
Adaptado del American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) 2012 Consensus Guidelines; Massad, 2013.
Tabla resumida y utilizada con permiso de la Dra. Claudia L. Werner.

común. De 376 biopsias de cono durante el embarazo, Hacker y colaboradores (1982) encontraron neoplasias residuales en 43% de las muestras subsiguientes. Además, casi 10% de las 180 mujeres embarazadas requirieron transfusión después de la conización (Averette, 1970). Por tanto, si es posible, la conización en el embarazo se evita debido a sus mayores riesgos de aborto, rotura de la membrana, hemorragia y parto prematuro.

Las mujeres con CIN tratadas antes del embarazo también pueden tener complicaciones durante el embarazo. En primer lugar, la estenosis cervical cicatricial es infrecuente, pero consigue seguir a la cirugía de conificación, a la LEEP o al láser. La estenosis cervical casi siempre cede durante el parto. El llamado *cérvis conglutinado* logra experimentar un desarrollo intraparto casi completo sin dilatación, y la parte de presentación está separada de la vagina sólo por una capa delgada de tejido cervical. La dilatación espontánea por lo general sigue rápidamente tras la presión con la punta de un dedo, aunque puede ser necesaria la dilatación instrumentada o incisiones cruzadas.

En segundo lugar, la conización con cuchilla fría previa a la concepción se asocia con insuficiencia cervical y parto prematuro. Dicho esto, la relación entre el nacimiento prematuro y la LEEP continúa siendo objeto de debate (Castanon, 2012; Conner, 2014; Stout, 2015; Werner, 2010). El tamaño del tejido extirpado parece estar directamente relacionado con los resultados adversos (Weinmann, 2017).

Cáncer cervical invasivo

La incidencia del carcinoma cervical invasivo ha disminuido de forma espectacular en Estados Unidos como resultado de las pruebas de Pap (American College of Obstetricians and Gynecologists,

2016b). Este cáncer se encuentra en aproximadamente 1 de 8 500 embarazos (Bigelow, 2017; Pettersson, 2010). El diagnóstico se confirma con biopsias tomadas durante la colposcopia, con la conización, o por una lesión muy anormal. De los tipos histológicos, los carcinomas de células escamosas representan 75% de todos los cánceres cervicales, mientras que los adenocarcinomas componen el resto. Los cánceres pueden aparecer como crecimiento exofítico o endofítico; como una masa polipoide, como tejido papilar o *cérvis* en forma de barril; o como ulceración focal o necrosis. También puede haber una secreción acuosa, purulenta, sucia o sanguinolenta. La biopsia con fórceps de Tischler está garantizada para lesiones sospechosas. Los vasos tumorales anómalos pueden causar sangrado más intenso de lo esperado en el sitio de la biopsia que generalmente se controla con la pasta de Monsel y la presión sobre esta.

El cáncer de cuello uterino se clasifica clínicamente por etapas y de 70 a 75% de los casos que se diagnostican durante el embarazo se encuentran en la etapa I (Bigelow, 2017; Morice, 2012). Los cambios fisiológicos del embarazo pueden impedir una asignación precisa y es más probable que en las mujeres embarazadas se subestime la extensión del cáncer. En específico, la induración de la base del ligamento ancho que caracteriza la diseminación del tumor más allá del cuello uterino, puede ser menos prominente debido al ablandamiento inducido por el embarazo cervical, parametrial. La asignación de etapas en el embarazo por lo general incorpora los hallazgos del examen pélvico y de la ecografía renal, la radiografía de tórax, la cistoscopia, la proctoscopia y quizá la biopsia de cono. Aunque las imágenes por MR no se consideran formalmente para la clasificación clínica, se pueden utilizar sin contraste gadolinio para determinar la afectación del tracto urinario y los ganglios linfáticos (figura 63-3).



FIGURA 63-3 Resonancia magnética sagital T2-ponderada de un útero grávido con un carcinoma cervical grande (flechas) a las 32 semanas de gestación.

Manejo y pronóstico. El tratamiento del cáncer cervical en mujeres embarazadas es individualizado y los factores incluyen la etapa clínica, la edad fetal y el deseo individual de continuar con el embarazo. La etapa IA1 se denomina *enfermedad microinvasiva* y describe lesiones con invasión más profunda ≤ 3 mm y extensión lateral más amplia ≤ 7 mm (FIGO Committee on Gynecologic Oncology, 2009). Si se diagnostica mediante biopsia de cono, el tratamiento sigue pautas similares a las de la enfermedad intraepitelial. En general, la continuación del embarazo y el parto vaginal se consideran seguros y la terapia definitiva se reserva hasta 6 semanas después del parto.

En contraste, el cáncer invasivo exige una terapia relativamente rápida. Durante la primera mitad del embarazo la mayoría recomienda el tratamiento inmediato, pero esto depende de la decisión de continuar con el embarazo. Durante la segunda mitad del embarazo, la mayoría está de acuerdo en que el embarazo se puede continuar de manera segura hasta que se alcance la madurez pulmonar fetal (Greer, 1989). En dos estudios con un total de 40 mujeres en gestación de 20 semanas, con carcinoma en etapa I o en etapa IIA, el tratamiento tardío se consideró razonable en mujeres sin lesiones voluminosas (Takushi, 2002; Van Vliet, 1998). Otra opción es completar la clasificación mediante linfadenectomía laparoscópica y retrasar el tratamiento si se excluyen las metástasis (Alouini, 2008; Favero, 2010). En un metaanálisis se descubrió que la quimioterapia neoadyuvante, es decir, antes de la cirugía, con derivados del platino es prometedora para el tratamiento durante el embarazo (Zagouri, 2013a).

Aunque el tratamiento quirúrgico y la radiación son igualmente efectivos, la histerectomía radical más la linfadenectomía pélvica es el tratamiento preferido para el cáncer cervical invasivo en la mayoría de las mujeres jóvenes con lesiones en etapa I y en etapa temprana IIA. De manera desventajosa, la radioterapia para el cáncer cervical destruye la función ovárica y posiblemente la se-

xual y con frecuencia causa lesiones intestinales y del tracto urinario. En 49 mujeres con cáncer de etapa IB asociado al embarazo, una fracción de complicaciones severas de 30% acompañó a la radioterapia en comparación con la de sólo 7% con cirugía radical (Nisker, 1983). En la cirugía antes de las 20 semanas de gestación, la histerectomía radical generalmente se realiza con el feto *in situ*. Sin embargo, más tarde en el embarazo a menudo se realiza primero la histerotomía.

Aunque se seleccionan con menos frecuencia durante el embarazo, se han investigado otros procedimientos para los cánceres cervicales en etapa temprana. Ungár y sus colegas (2006) realizaron cervicectomía radical abdominal antes de las 20 semanas de gestación, para el cáncer en etapa IB1 en cinco mujeres embarazadas. Yahata y asociados (2008) trataron a cuatro mujeres entre 16 y 23 semanas para el adenocarcinoma en etapa IA1 con láser y todas tuvieron parto a término. Van Calsteren y sus colaboradores (2008) reportaron un éxito similar.

Para el cáncer en etapa más avanzada se administra radioterapia. La radiación de haz externo en las primeras etapas del embarazo generalmente conduce a un aborto espontáneo. Si no se produce un aborto espontáneo, se realiza curetaje. Durante el segundo trimestre el aborto espontáneo puede que no ocurra rápidamente, y logra requerir una histerotomía en hasta un cuarto de los casos. Esta se selecciona porque la inducción o dilatación del trabajo de parto y la evacuación logran presentar graves riesgos de hemorragia.

El embarazo no tiene un efecto negativo sobre el pronóstico del cáncer cervical y los resultados de supervivencia son similares para las mujeres embarazadas y no embarazadas (Amant, 2014; Mogos, 2013). En un estudio de casos y controles de 44 mujeres con cáncer de cuello uterino asociado con el embarazo, la tasa de supervivencia general a 5 años se aproximó a 80%, tanto en mujeres embarazadas como en controles no embarazadas (Van der Vange, 1995).

Parto. Se desconoce cualquier efecto de pronóstico adverso que pueda tener el parto vaginal a través de un cuello uterino canceroso. Por esta razón, el modo de parto es controvertido, en especial para lesiones pequeñas en etapa temprana. En algunos casos de tumores voluminosos o friables, una hemorragia significativa del cáncer puede complicar el parto vaginal. Además, se han reportado recurrencias en la cicatriz de episiotomía que resulta de que las células tumorales aparentemente "sembraron" la episiotomía (Goldman, 2003). Así que la mayoría favorecen el parto por cesárea.

Embarazo tras cervicextomía radical. Existe una creciente experiencia con el embarazo en mujeres que antes de la concepción se han sometido a una cervicextomía radical preservante de la fertilidad, en las etapas IB1 e IB2 del cáncer de cuello uterino. Durante el típico procedimiento vaginal, la cervix se amputa a nivel del os interno y se coloca un cerclaje de sutura permanente alrededor del istmo, para apoyo en futuros embarazos. Luego se reconstruye el istmo uterino hasta la vagina. Debido al cerclaje permanente, para el parto se requiere una incisión de cesárea clásica.

Shepherd y colegas (2006) presentaron los resultados de 123 de estas mujeres atendidas en su institución. De las 63 mujeres que intentaron quedar embarazadas, 19 tuvieron 28 nacidos vivos. Todas se sometieron a un parto por cesárea clásica y la cuarta parte se realizó antes de las 32 semanas. Kim (2012) y Park (2014) y colegas reportaron hallazgos similares.

■ Útero

Leiomiomas

También conocidos como miomas y de alguna manera llamados erróneamente *fibromas*, los leiomiomas uterinos son tumores benignos comunes del músculo liso. Su incidencia durante el emba-

razo se aproxima a 2% y el rango citado depende de la frecuencia de la ecosonografía de rutina y de las características de la población (Qidwai, 2006; Stout, 2010). En un estudio de 4 271 mujeres, la prevalencia de leiomioma en el primer trimestre fue más alta en mujeres negras (18%) y más baja en blancas (8%) (Laughlin, 2009).

Los leiomiomas varían en ubicación y se pueden desarrollar como crecimientos submucosos, subserosos o intramurales. Con menos frecuencia se desarrollan en el cuello uterino o en el ligamento ancho. Algunos se vuelven parásitos y su suministro de sangre se deriva de estructuras adyacentes, como el omento altamente vascularizado. En una manifestación rara, la *leiomiomatosis peritoneal diseminada*, numerosos tumores benignos subperitoneales de músculo liso pequeños y benignos parecen similares a la carcinomatosis. Es probable que los tumores sean causados por la estimulación estrogénica de células mesenquimales subcoelómicas multicéntricas, para convertirse en células de músculo liso (Bulun, 2015). Estos crecimientos suelen remitir después del embarazo.

Los efectos estimulantes de la progesterona en el embarazo sobre el crecimiento del mioma son impredecibles y pueden ser impresionantes. Estos tumores responden de manera diferente en mujeres individuales y logran crecer, remitir, o permanecer sin cambios de tamaño durante el embarazo (Laughlin, 2009; Neiger, 2006).

Especialmente durante el embarazo, los miomas se pueden confundir con otras masas anexiales y las imágenes sonográficas son indispensables (figura 63-4). En mujeres en las que los hallazgos sonográficos no están claros, pueden ser necesarias las imágenes de MR realizadas después del primer trimestre. Una vez diagnosticados, los leiomiomas no requieren vigilancia con ecosonografía seriada, a menos que se anticipen complicaciones asociadas.

Síntomas. La mayoría de los leiomiomas son asintomáticos, pero se puede desarrollar presión o dolor agudo o crónico. Los miomas grandes a menudo requieren admisión por el dolor (Doğan, 2016). Para el dolor crónico secundario al gran tamaño del tumor, los analgésicos no narcóticos suelen ser suficientes. De forma más severa, algunos miomas pueden superar su suministro de sangre y ocasionar un infarto hemorrágico, que se denomina *degeneración*

roja o carnososa. Clínicamente hay dolor y sensibilidad abdominal focal aguda, y algunas veces fiebre y leucocitosis de bajo grado. Como tal, la degeneración tumoral puede ser difícil de diferenciar de la apendicitis, del desprendimiento de placenta, los cálculos ureterales o la pielonefritis. Las imágenes ecosonográficas pueden ser útiles, pero la observación cercana es un requisito, porque un mioma infartado es esencialmente un diagnóstico de exclusión. En algunas mujeres la inflamación asociada estimula el parto prematuro.

El tratamiento de un mioma degenerado se basa en medicamentos analgésicos y los síntomas por lo general disminuyen en unos pocos días. En casos severos se puede necesitar una observación cercana para excluir una causa séptica. Aunque la cirugía rara vez es necesaria durante el embarazo, la miomectomía en casos altamente seleccionados ha dado buenos resultados. De los 23 casos notificados, las mujeres tenían una gestación de 14 a 20 semanas y en casi la mitad la cirugía se realizó debido al dolor (Celik, 2002; De Carolis, 2001). En algunos, un leiomioma intramural estaba en contacto con el sitio de implantación. Excepto por una pérdida inmediata después de la cirugía a las 19 semanas, la mayoría se sometió a cesárea más tarde, a término.

En ocasiones un mioma subserosal pedunculado sufrirá torsión con necrosis dolorosa posterior. Se puede utilizar laparoscopia o laparotomía para ligar el tallo y reseca el tumor necrótico. Dicho esto, creemos que la cirugía se debe limitar a los tumores con un pedículo discreto, que se pueda sujetar y ligar fácilmente.

Complicaciones del embarazo. Los miomas se asocian a varias complicaciones que incluyen parto prematuro, desprendimiento de la placenta, mala presentación fetal, parto obstruido, parto por cesárea y hemorragia posparto. En una revisión de los resultados del embarazo en 2 065 mujeres con leiomiomas, Coronado y colegas (2000) informaron que el desprendimiento de placenta y la presentación de nalgas aumentaron cuatro veces; el sangrado en el primer trimestre y parto disfuncional, el doble; y el parto por cesárea, seis veces. Salvador y asociados (2002) informaron en estas mujeres de un riesgo de aborto en el segundo trimestre ocho veces mayor.

Los factores más importantes para determinar la morbilidad en el embarazo son el número, tamaño y ubicación de los leiomiomas (Ciavattini, 2015; Jenabi, 2018; Lam, 2014). Si la placenta está adyacente o implantada sobre un leiomioma, las tasas de aborto, trabajo de parto prematuro, desprendimiento de placenta y hemorragia posparto aumentan. Los miomas retroplacentales también están asociados con la restricción del crecimiento fetal (Knight, 2016). Los tumores en el cuello uterino o en el segmento uterino inferior pueden obstruir el parto, como lo hizo el que se muestra en la figura 63-5. A pesar de estas complicaciones, Qidwai y colaboradores (2006) informaron una tasa de parto vaginal de 70% en mujeres en las que los miomas midieron ≥ 10 cm. Estos datos argumentan en contra de la cesárea empírica para los leiomiomas, y nosotros permitimos una prueba de trabajo de parto a menos que los miomas obstruyan claramente el canal del parto. Si está indicado el parto por cesárea, se debe excluir la malrotación uterina antes de la histerotomía. Los miomas generalmente se dejan tranquilos, a menos que causen un sangrado recalcitrante. Una advertencia importante es que la histerectomía por cesárea puede ser técnicamente difícil, debido al desplazamiento ureteral lateral por las masas.

El sangrado debido a los miomas se puede desarrollar durante el embarazo por cualquiera de varios factores. Especialmente frecuente es el sangrado con aborto espontáneo, parto prematuro, placenta previa y desprendimiento de la placenta. Con mucha menos frecuencia, el sangrado puede deberse a un mioma submucoso que ha prolapsado desde el útero hasta el cuello uterino o la vagi-

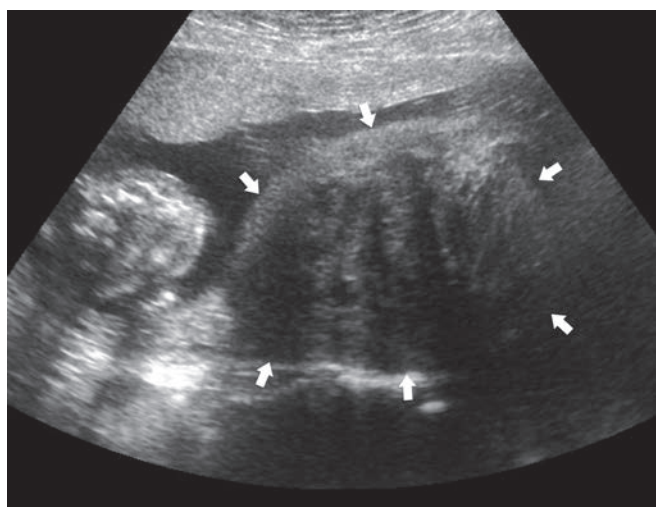


FIGURA 63-4 Sonografía de un útero gestante con un leiomioma uterino grande. La masa heterogénea (flechas) se encuentra al lado del feto (vista en sección transversal) y tiene el aspecto clásico de un leiomioma en el embarazo. La placenta se ubica anteriormente, y la masa se origina en el segmento uterino inferior posterior y ocupa más de la mitad del volumen uterino total.

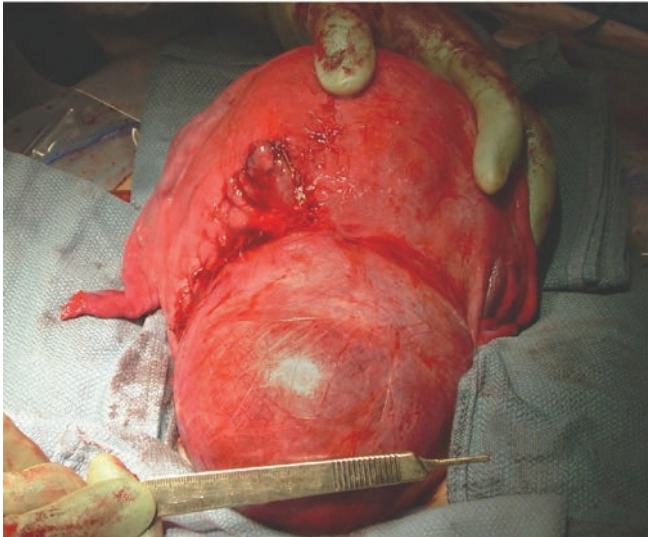


FIGURA 63-5 El parto por cesárea se realizó debido a un leiomioma grande en el segmento uterino inferior. Se requirió una incisión uterina vertical clásica, vista a la izquierda del mioma, para el parto del feto.

na. En esta circunstancia inusual, aunque el sangrado abundante o persistente puede requerir una intervención temprana, si el tallo es accesible se puede ligar por vía vaginal a corto plazo, para evitar la avulsión del tumor durante el parto.

Afortunadamente los miomas rara vez se infectan (Genta, 2001). Cuando se desarrolla una infección por lo general es posparto, especialmente si el tumor se encuentra inmediatamente adyacente al sitio de implantación (Lin, 2002). También pueden llegar a ser infectados con un aborto séptico asociado y perforación del mioma por una sonda, dilatador o cureta.

Consideraciones de fertilidad. A pesar de la prevalencia relativamente alta de miomas en mujeres jóvenes, no está claro si disminuyen la fertilidad, aparte de la posibilidad de aborto involuntario. En una revisión de 11 estudios Pritts (2001) concluyó que los miomas submucosos afectaban significativamente la fertilidad. También descubrió que la miomectomía histeroscópica mejora la infertilidad y las tasas de aborto espontáneo en estas mujeres. Si están verdaderamente implicados en la infertilidad, los miomas en otros lugares pueden requerir laparoscopia o laparotomía para su extirpación.

Algunos de estos métodos de tratamiento para la infertilidad logran afectar embarazos posteriores. Por ejemplo, después de la miomectomía, el útero grávido puede romperse antes o durante el parto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016a). La gestión es individualizada, y la revisión del informe operativo anterior es prudente. Si la resección provocó un defecto en la cavidad endometrial, o inmediatamente adyacente a ella, el parto por cesárea generalmente se realiza antes de que comience el trabajo de parto.

Aunque menos efectiva que la cirugía, la embolización de los miomas en la arteria uterina también se ha utilizado para tratar la infertilidad o los síntomas (Mara, 2008). Las mujeres así tratadas tienen tasas más altas de aborto espontáneo, parto por cesárea y hemorragia posparto (Homer, 2010). La Society of Interventional Radiology considera que la embolización del mioma está relativamente contraindicada en mujeres que planean embarazos futuros (Stokes, 2010).

Finalmente, fuera de Estados Unidos, el *ulipristal* —un modulador selectivo del receptor de progesterona— se puede usar para la remisión del mioma. Se han reportado embarazos posteriores exitosos sin crecimiento de tumores (Luyckx, 2014).

Lesiones endometriales

En ocasiones la *endometriosis* se puede desarrollar después del parto, desde el tejido endometrial implantado dentro del parto por cesárea o las cicatrices de episiotomía (Bumpers, 2002). Allí forman una masa palpable y pueden causar dolor cíclico localizado. Los endometriomas dentro de un ovario se tratan en la siguiente sección.

La *adenomiosis* se encuentra de manera tradicional en la vida reproductiva tardía y más allá. Su adquisición logra estar relacionada, al menos parcialmente, con la interrupción del borde miometrial endometrial durante el curetaje agudo para el aborto (Curtis, 2002). En un estudio de casos y controles, Hashimoto y sus colegas (2017) informaron tasas considerablemente altas asociadas al aborto en el segundo trimestre, preeclampsia, mala posición fetal y parto prematuro.

El *carcinoma endometrial* es una neoplasia dependiente de estrógenos que por lo general también se encuentra en mujeres mayores de 40 años. Por tanto, sólo se ve rara vez con el embarazo. De los 27 casos que se identificaron durante el embarazo, o en los primeros 4 meses posteriores al parto, la mayoría se encontró en especímenes de legrado durante el primer trimestre (Hannuna, 2009). Estos son usualmente adenocarcinomas bien diferenciados y en etapas tempranas, para los cuales el tratamiento principal consiste en histerectomía abdominal total y salpingooforectomía bilateral. Con mucha menos frecuencia, para preservar la fertilidad futura, el curetaje con o sin terapia progestacional posprocedimiento se ha utilizado para pacientes raros, con cáncer identificado en una muestra de legrado de aborto espontáneo (Schammel, 1998).

Muchos más estudios describen un enfoque conservador para mujeres *no embarazadas* bien seleccionadas, con diagnóstico de cáncer de endometrio que deseaban preservar la fertilidad. Un estudio siguió a 13 mujeres tratadas con progestina para un adenocarcinoma bien diferenciado en etapa temprana que luego concibieron tras una aparente remisión (Gotlieb, 2003). Nueve tuvieron recién nacidos vivos y cuatro de seis mujeres con recurrencia respondieron a otro curso de terapia. Resultados similares fueron descritos en 12 mujeres por Niwa y colaboradores (2005) y en 21 mujeres por Signorelli y colaboradores (2009). A pesar de estas tasas de embarazo aceptables, se han reportado recurrencias y muertes, y el manejo conservador no se considera estándar (Erkanli, 2010).

■ Ovario

Las masas ováricas encontradas durante el embarazo son relativamente comunes. Entre los estudios las incidencias varían según la frecuencia de la ecsonografía prenatal, el umbral del tamaño ovárico utilizado para definir una “masa” clínicamente significativa y si el sitio de estudio es de atención terciaria o primaria. Por tanto no es sorprendente que la incidencia de masas ováricas varíe de 1 en 100 a 1 en 2 000 embarazos (Whitcar, 1999; Zanetta, 2003). De las neoplasias malignas ováricas, la incidencia absoluta en el registro de cáncer de California fue de 1 en 19 000 embarazos (Smith, 2003).

Los tipos más frecuentes de masas ováricas son los quistes del cuerpo lúteo, los endometriomas, los cistoadenomas benignos y los teratomas quísticos maduros. Debido a que las mujeres embarazadas suelen ser jóvenes, los tumores malignos y los de bajo potencial maligno son en proporción poco frecuente. Nuestras experiencias en el Hospital Parkland son similares a las de Leisewitz y colaboradores (2006), quienes encontraron que 1% de las 9 375 masas ováricas eran francamente malignas y que otro 1% tenía un potencial maligno bajo. En las masas extirpadas por vía quirúrgica las tasas de malignidad son más altas, varían de 4 a

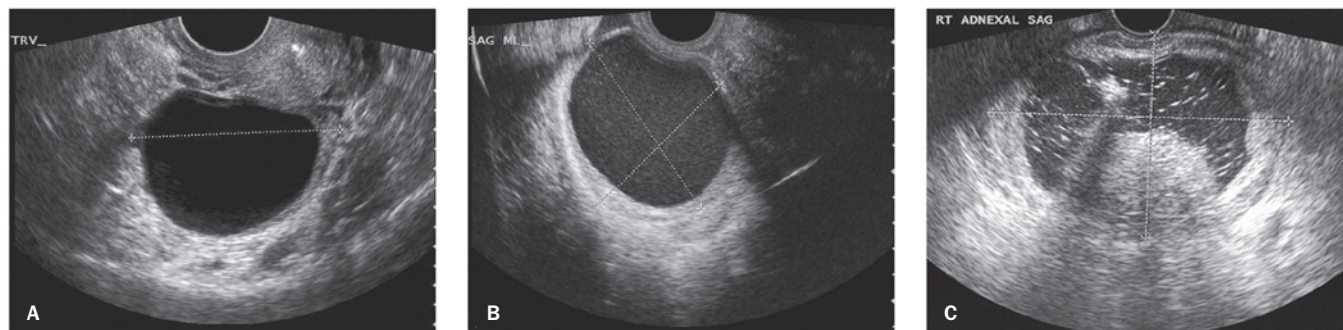


FIGURA 63-6 Características ecográficas de masas anexiales comunes en el embarazo. **A.** Un quiste simple sin eco con paredes lisas es característico de un quiste fisiológico del cuerpo lúteo o cistoadenoma benigno. **B.** Estructura quística con ecos difusos internos de bajo nivel, que sugieren un endometrioma o cuerpo lúteo hemorrágico. **C.** El teratoma quístico maduro aparece como un quiste anexial (*marcado por calibradores*) con líneas acentuadas y puntos que representan el pelo en los planos longitudinal y transversal. En el aspecto inferior central de este quiste se ve un nódulo mural —la protuberancia Rokitansky—. Estas protuberancias usualmente redondeadas varían en tamaño de 1 a 4 cm, que son predominantemente hiperecogénicas y crean un ángulo agudo con la pared del quiste. Aunque no se ve aquí, los niveles de grasa y líquido a menudo se identifican con teratomas quísticos. (Usado con permiso de la Dra. Elysia Moschos.)

13%, y probablemente reflejan una mayor preocupación preoperatoria por el cáncer (Hoffman, 2007; Sherard, 2003).

La mayoría de las masas ováricas son asintomáticas en mujeres embarazadas. Algunas causan presión o dolor crónico y el dolor abdominal agudo se puede deber a torsión, ruptura o hemorragia. Rara vez es la pérdida de sangre bastante significativa como para causar hipovolemia.

Diagnóstico

Muchas masas ováricas se detectan durante la ecasonografía prenatal de rutina, o durante la realización de imágenes para otras indicaciones, incluyendo la evaluación de los síntomas. La apariencia ecográfica típica de estas masas se muestra en la [figura 63-6](#). En algunos casos, la MR se puede utilizar para evaluar una anatomía complicada.

El antígeno del cáncer 125 (CA125, *cancer antigen 125*) sirve como marcador tumoral y con frecuencia sus niveles se elevan con la malignidad ovárica. Es importante destacar que las concentraciones de CA125 en el embarazo temprano y el puerperio temprano son normalmente elevadas, posiblemente desde la decidua (Aslam, 2000; Spitzer, 1998). Como se muestra en el apéndice (p. 1257), desde el segundo trimestre hasta llegar al término, los niveles normalmente no son más altos que los de la mujer no embarazada (Szecsi, 2014). Sin embargo, con la preeclampsia grave los niveles son anormalmente elevados (Karaman, 2014). Otros marcadores tumorales que no son útiles para el diagnóstico o la vigilancia posttratamiento en el embarazo incluyen la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*), la alfa-fetoproteína, las inhibinas A y B y la prueba multimarcadora OVA1 (Liu, 2011).

Complicaciones

Las dos más comunes son la torsión y la hemorragia. La torsión por lo general causa un dolor abdominal bajo, constante o episódico agudo, que con frecuencia se acompaña de náuseas y vómitos. La ecasonografía a menudo ayuda al diagnóstico. Con el Doppler color la presencia de una masa ovárica con flujo ausente se correlaciona fuertemente con la torsión. Sin embargo, la torsión mínima o temprana puede comprometer sólo el flujo venoso, dejando así intacto el suministro arterial. Si se sospecha torsión se justifica la laparoscopia o laparotomía. Contrario a enseñanzas anteriores, la anexectomía por lo general no es necesaria para evi-

tar la liberación de coágulos; por tanto, la mayoría recomienda los intentos de desenrollar (McGovern, 1999; Zweizig, 1993). Con un ovario que se puede salvar, en cuestión de minutos se alivia la congestión y el volumen y la cianosis del ovario disminuyen. Sin embargo, si la cianosis persiste, entonces es típico indicar la eliminación del anejo infartado.

Si el anejo es saludable hay opciones. En primer lugar, las neoplasias se extirpan. Sin embargo, la cistectomía ovárica en un ovario isquémico y edematoso puede ser técnicamente difícil y la anexectomía logra ser necesaria. En segundo lugar, se ha descrito la ooforopexia unilateral o bilateral para minimizar el riesgo de torsión repetida (Djavadian, 2004; Germain, 1996). Las técnicas descritas incluyen el acortamiento del ligamento uteroovárico o la fijación del ligamento uteroovárico al útero posterior, la pared pélvica lateral o el ligamento redondo (Fuchs, 2010; Weitzman, 2008).

La causa más común de hemorragia ovárica sigue a la ruptura de un quiste del cuerpo lúteo. Si el diagnóstico es cierto y los síntomas disminuyen, la observación y la vigilancia suelen ser suficientes. La preocupación por la hemorragia en curso por lo general provocará una evaluación quirúrgica. Si se extrae el cuerpo lúteo antes de las 10 semanas de gestación, se recomienda apoyo progestacional para mantener el embarazo. Los regímenes adecuados incluyen: 1) progesterona micronizada (Prometrium) 200 o 300 mg por vía oral una vez al día; 2) gel vaginal de progesterona a 8% (Crinone), un aplicador promedio diario por vía vaginal más progesterona micronizada 100 o 200 mg por vía oral una vez al día; o 3) caproato de 17-hidroxiprogesterona intramuscular, 150 mg. Los dos primeros regímenes se administran hasta 10 semanas completas. Para el último, si se administra entre las 8 y las 10 semanas de gestación, sólo se requiere una inyección inmediatamente después de la cirugía. Si se extirpa el cuerpo lúteo entre las 6 y las 8 semanas de gestación, se deben administrar dos dosis adicionales a 1 y 2 semanas después de la primera.

Masa anexial asintomática durante el embarazo

Debido a que la mayoría de estos son hallazgos incidentales, las consideraciones de manejo incluyen si la extracción es necesaria y el momento adecuado. Una masa de apariencia benigna quística que es <5 cm a menudo no requiere vigilancia previa al parto. Al inicio del embarazo, es probable que se trate de un quiste del cuer-

po lúteo, que por lo general se resuelve a principios del segundo trimestre. Para los quistes ≥ 10 cm la extirpación quirúrgica es razonable, a causa del riesgo sustancial de malignidad, torsión, u obstrucción del parto. Los tumores entre 5 y 10 cm se deben evaluar cuidadosamente mediante ecosonografía, junto con Doppler color y posiblemente imágenes de MR. Si tienen una apariencia quística simple, estos quistes se pueden manejar de forma expectante con vigilancia ecográfica (Schmeler, 2005; Zanetta, 2003). La resección se realiza si los quistes crecen, comienzan a mostrar cualidades malignas, o se vuelven sintomáticos. Aquellos con hallazgos clásicos de endometrioma o teratoma quístico maduro se pueden extirpar después del parto, o durante la cesárea para indicaciones obstétricas.

Por otro lado, si las características ecográficas sugieren cáncer —septos gruesos, nódulos, excrecencias papilares o componentes sólidos— se indica la extracción inmediata (Caspi, 2000). En una revisión de 563 masas, aproximadamente la mitad eran simples y la otra mitad compleja (Webb, 2015). Entre las masas simples 1% era maligno y de las masas complejas 9% era canceroso.

Aproximadamente 1 de cada 1 000 mujeres embarazadas se someten a exploración quirúrgica para una masa anexal (Boulay, 1998). En general, nosotros planeamos la extracción a las 14-20 semanas de gestación, porque la mayoría de las masas que retrocederán lo habrán hecho para ese momento. Como se describe en el capítulo 46 (p. 901), la extracción laparoscópica es ideal (Naqvi, 2015; Sisodia, 2015). Es importante destacar que, en cualquier caso en el que se sospeche la existencia de cáncer, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (2017b) recomienda consultar con un ginecólogo oncólogo.

Tumores ováricos relacionados con el embarazo

Luteoma de embarazo. Un grupo de masas ováricas resulta directamente de los efectos estimulantes de varias hormonas del embarazo en el estroma ovárico. Estas incluyen luteoma de embarazo, hiperreactio luteinalis y síndrome de hiperestimulación ovárica.

De estos, el luteoma del embarazo es una neoplasia ovárica benigna y poco frecuente, que surge de las células estromales luteinizadas y es clásico que cause niveles elevados de la testosterona (Hakim, 2016; Irving, 2011). Hasta 25% de las mujeres afectadas serán virilizadas, y de estas mujeres afectadas casi la mitad de sus fetos femeninos tendrán algún grado de virilización. Sin embargo, la mayoría de las madres y sus fetos no son afectados, porque la placenta convierte rápidamente la testosterona en estrógeno (Kaňová, 2011).

En los casos típicos una masa anexal, junto a la virilización materna, promoverá la ecosonografía y la medición de los niveles de testosterona y CA125. Los luteomas varían en tamaño desde microscópicos hasta >20 cm. Aparecen como tumores sólidos, pueden ser múltiples o bilaterales, y complejos debido a una hemorragia interna (Choi, 2000). Las preocupaciones por la malignidad se logran investigar más a fondo con la MR (Kao, 2005; Tanus, 2009).

Los niveles totales de testosterona aumentan, pero resulta notable que los niveles en el embarazo normal pueden estar sustancialmente elevados (apéndice, p. 1259). Los diagnósticos diferenciales incluyen tumores de células granulosa, tecomas, tumores de células de Sertoli-Leydig, tumores de células de Leydig, hiperfecosis estromal e hiperreactio luteinal.

En general, los luteomas no requieren intervención quirúrgica a menos que haya torsión, rotura, o hemorragia (Masarie, 2010). Estos tumores regresan espontáneamente durante los primeros meses después del parto, y los niveles de andrógenos disminuyen

precipitadamente durante las primeras 2 semanas posteriores al parto (Wang, 2005). La lactancia puede retardarse alrededor de una semana por hiperandrogenemia (Dahl, 2008). La recurrencia en embarazos posteriores es rara.

Hyperreactio Luteinalis. En esta condición, uno o ambos ovarios desarrollan múltiples quistes grandes de teca-luteína, por lo general después del primer trimestre. Los quistes son causados por la luteinización de la capa interna folicular de la teca, y la mayoría son en respuesta a la estimulación por niveles de hCG excepcionalmente altos (Russell, 2009). Por esta razón son más comunes con enfermedad trofoblástica gestacional, gemelos, hidropesía fetal y otras afecciones con aumento de la masa placentaria. Se puede desarrollar virilización materna, pero no se ha reportado virilización fetal (Kaňová, 2011; Malinowski, 2015).

Según lo informado por Baxi y colaboradores (2014), estos tumores ováricos parecen ecográficamente tener un patrón de “rueda de radios” (figura 20-3, p. 391). Si el diagnóstico es seguro, y a menos que se complique por torsión o hemorragia, no se requiere intervención quirúrgica. Estas masas se resuelven después del parto. Pocos datos permiten predecir el riesgo en un embarazo posterior, pero en un informe de caso una mujer tuvo hiperreactio con tres embarazos (Bishop, 2016).

Síndrome de hiperestimulación ovárica. Esto se caracteriza por múltiples quistes foliculares ováricos, acompañados por un aumento de la permeabilidad capilar. La mayoría de las veces es una complicación de la terapia de inducción de la ovulación para la infertilidad, aunque raras veces se puede desarrollar en un embarazo normal. También se ha reportado con un embarazo molar parcial (Suzuki, 2014). Se cree que su etiopatogenia implica la estimulación con hCG de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) en células de granulosa-luteína (Soares, 2008). Esto causa una mayor permeabilidad vascular que puede conducir a ascitis, edificación pleural o pericárdica, hipovolemia con lesión renal aguda e hipercoagulabilidad. Las complicaciones graves son disfunción renal, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, rotura ovárica con hemorragia y VTE. A diferencia de la hiperreactio lútea, la virilización está ausente (Suzuki, 2004).

La American Society for Reproductive Medicine (2016) detalla las directrices para su manejo. El tratamiento es principalmente de apoyo, con atención al mantenimiento del volumen vascular y la trombo profilaxis. En casos severos, la paracentesis puede ser útil.

Cáncer de ovario

Las malignidades del ovario son la principal causa de muerte por cáncer del tracto genital en todas las mujeres (American Cancer Society, 2017). Aun así es poco frecuente en mujeres jóvenes, y la incidencia de malignidad ovárica varía de 1 en 20 000 a 1 en 50 000 nacimientos (Eibye, 2013; Palmer, 2009). Afortunadamente 75% de estos hallazgos en el embarazo son cánceres en etapa temprana que tienen una tasa de supervivencia de 5 años entre 70 y 90% (Brewer, 2011). Los tipos de tumores malignos también son marcadamente diferentes en las mujeres embarazadas en comparación con los de las mujeres mayores. En las grávidas estos son, en orden decreciente de frecuencia, los tumores de células germinales y del cordón estromal sexual, los tumores de potencial maligno bajo y los tumores epiteliales (Morice, 2012).

Al parecer, el embarazo no altera el pronóstico de la mayoría de las neoplasias malignas ováricas. El manejo es similar al de las mujeres no embarazadas, con la condición habitual de que se puede modificar según la edad gestacional. Por tanto, si el análisis histopatológico de sección congelada verifica la malignidad, la asignación

de etapas quirúrgicas se realiza con una inspección cuidadosa de todas las superficies peritoneales y viscerales accesibles (Giuntoli, 2006). Para la citología se toman lavados peritoneales, se obtienen biopsias de la superficie diafragmática y el peritoneo, se completa la omentectomía, y se toma una muestra de los ganglios linfáticos paraaórticos pélvicos e infrarrenales, si son accesibles.

Si hay enfermedad avanzada, la anexectomía bilateral y la omentectomía disminuirán la mayor parte de la carga tumoral. En el embarazo temprano se pueden elegir los procedimientos de histerectomía y reducción agresiva de la cirugía. En otros casos se realiza la reducción de volumen mínima, como se describe en el párrafo anterior y se finaliza la operación. En algunos casos de enfermedad agresiva, o de gran volumen, se puede administrar quimioterapia durante el embarazo mientras se espera la maduración pulmonar. La monitorización de los niveles séricos de CA125 materna durante la quimioterapia carece de precisión en el embarazo (Aslam, 2000; Morice, 2012).

Quistes anexos

Los quistes paratubáricos y paraováricos son, o remanentes distendidos de los conductos paramesonéfricos, o quistes de inclusión mesotelial. Aunque la mayoría mide ≤ 3 cm, en ocasiones alcanzan dimensiones preocupantes. Su incidencia reportada está influenciada por el tamaño, pero una serie de autopsias en mujeres no embarazadas mencionó que es de 5% (Dorum, 2005). El quiste paramesonéfrico más común es el hidatídico de Morgagni, que es pedunculado y por lo general cuelga de una de las fimbrias. Estos quistes causan complicaciones con poca frecuencia, y se identifican con mayor frecuencia en el momento del parto por cesárea o la esterilización puerperal. En estos casos simplemente se pueden extirpar, o drenar creando una ventana grande en la pared del quiste. Los quistes paraováricos neoplásicos son raros, se parecen ecográfica e histológicamente a tumores de origen ovárico, y rara vez tienen un potencial límite o son francamente malignos (Korbin, 1998).

■ Vulva y vagina

La enfermedad preinvasiva en mujeres jóvenes —neoplasia intraepitelial vulvar (VIN, *vulvar intraepithelial neoplasia*) y neoplasia intraepitelial vaginal (VAIN, *vaginal intraepithelial neoplasia*)— se observa con más frecuencia que la enfermedad invasiva y se asocia comúnmente con la infección por HPV. Al igual que con la neoplasia cervical, estas afecciones premalignas se tratan después del parto.

El cáncer de la vulva o la vagina es por lo general una neoplasia maligna en las mujeres mayores, y por tanto rara vez se asocia con el embarazo. Aun así, cualquier lesión sospechosa debe ser sometida a biopsia. El tratamiento es individualizado de acuerdo con la etapa clínica y la profundidad de la invasión. En una revisión de 23 casos, los investigadores concluyeron que la cirugía radical para la enfermedad en etapa I era factible durante el embarazo, incluso en el último trimestre (Heller, 2000).

Nosotros —y otros— cuestionamos la necesidad de la resección al final del embarazo, porque la terapia definitiva a menudo se puede retrasar debido a la lenta progresión de estos cánceres (Anderson, 2001). Parece que el parto vaginal no está contraindicado si las incisiones vulvar e inguinal están bien curadas. El sarcoma vulvar, melanoma vulvar y las neoplasias malignas vaginales son raras en el embarazo, y son objeto de informes de casos (Alexander, 2004; Kuller, 1990; Matsuo, 2009).

CARCINOMA DE MAMA

Las tasas de cáncer de mama aumentan con más agudeza entre los 40 y 80 años. Sin embargo, a causa de su alta frecuencia general el cáncer de mama es relativamente común, incluso en mujeres más

jóvenes y es el cáncer más frecuente en las personas grávidas. De la muestra hospitalaria a nivel nacional de 11.8 millones de nacimientos, la incidencia se aproximó a 1 en 15 000 (Maor, 2017). Y a medida que más mujeres deciden retrasar la maternidad, la frecuencia del cáncer de mama asociado seguramente aumentará. En Suecia y Dinamarca la maternidad pospuesta se consideró parcialmente responsable del aumento del cáncer de mama asociado con el embarazo (Andersson, 2015; Eibye, 2013).

Algunos estudios sugieren que las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama —especialmente aquellas con mutaciones genéticas del cáncer de mama *BRCA1* y *BRCA2*— tienen más probabilidades de desarrollar cáncer de mama durante el embarazo (Wohlfahrt, 2002). Sin embargo, puede ser que el haber parido sea lo que modifique este riesgo. Es decir, las mujeres mayores de 40 años con estas mutaciones que han parido al menos una vez, tienen un significativo riesgo de cáncer menor que las nulíparas con estos genes mutados (Andrieu, 2006; Antoniou, 2006). Las mujeres con mutaciones en el gen *BRCA1* y *BRCA2* que se someten a un aborto inducido, o las que amamantan, no tienen un riesgo mayor de cáncer de mama (Friedman, 2006). Además, Jernström y colaboradores (2004) encontraron que la lactancia materna transmitió un efecto protector contra este cáncer en las personas con mutación del gen *BRCA1*, pero no en las personas con mutaciones *BRCA2*. De otros factores congénitos, es controvertido si la exposición al DES aumenta los riesgos de cáncer de mama (Hoover, 2011; Titus-Ernstoff, 2006).

■ Diagnóstico

Más de 90% de las grávidas con cáncer de mama tienen una masa palpable y más de 80% de los casos son autorreportados (Brewer, 2011). En el embarazo la evaluación clínica, los procedimientos de diagnóstico, y el tratamiento de las mujeres con tumores de mama a menudo se retrasan ligeramente (Berry, 1999). Esto puede atribuirse parcialmente al tejido mamario inducido por el embarazo, que oculta las masas.

La evaluación de las mujeres embarazadas con una masa mamaria no difiere de la de las mujeres no embarazadas (Loibl, 2015). Por tanto, cualquier masa mamaria sospechosa se debe investigar para el diagnóstico. De forma pragmática, una masa discreta palpable puede ser sujeta a biopsia o escindida. Si es deseable obtener imágenes para distinguir entre una masa sólida y una lesión quística, la ecosonografía tiene una alta sensibilidad y especificidad (Navrozoglou, 2008). La mamografía es apropiada si está indicada y el riesgo de radiación fetal es insignificante con el blindaje adecuado -0.04 mGy— (Krishna, 2013). Pero como el tejido mamario es más denso durante el embarazo, la mamografía tiene una fracción falsa negativa de 35 a 40% (Woo, 2003). Si la decisión de realizar una biopsia es incierta, se pueden usar imágenes por MR. Con tales técnicas las masas por lo general se logran describir como sólidas o quísticas.

Las lesiones quísticas mamarias son simples, complicadas o complejas (Berg, 2003). Los quistes simples no requieren un manejo o monitoreo especial, pero se pueden aspirar si son sintomáticos. Los quistes complicados muestran ecos internos durante la ecosonografía y a veces son indistinguibles de las masas sólidas. Estos se suelen aspirar y, si la anomalía ecográfica no se resuelve por completo, por lo general se realiza una biopsia con aguja gruesa. Los quistes complejos tienen septos o masas intraquísticas que se ven ecosonográficamente. Debido a que el cáncer de mama puede formar quistes complejos, por lo general se recomienda la extirpación.

En las masas mamarias sólidas la evaluación se realiza con la prueba triple; es decir, el examen clínico, las imágenes y la biopsia con aguja gruesa. Si los tres sugieren una lesión benigna, o si los tres sugieren un cáncer de mama, se dice que la prueba es concor-

dante. Una prueba triple benigna concordante tiene una precisión $\geq 99\%$, y los bultos en esta categoría se pueden seguir nada más por un examen clínico. Afortunadamente la mayoría de las masas en el embarazo tienen estas tres características tranquilizadoras. Por el contrario, si alguna de las tres evaluaciones sugiere malignidad, la masa se debe extirpar.

■ Administración

Una vez que se diagnostica el cáncer de mama, se completa una búsqueda limitada de los sitios metastásicos más comunes. Para la mayoría de las mujeres esto incluye una radiografía de tórax, una ecsonografía del hígado y una MR esquelética (Becker, 2016; Krishna, 2013).

El tratamiento del cáncer de mama es multidisciplinario e incluye un obstetra, un cirujano de mamas y un médico oncólogo. Al inicio se abordan los deseos de continuar con el embarazo, y los datos indican que la interrupción del embarazo no influye en el curso o pronóstico del cáncer de mama (Cardonick, 2010). Con la continuación del embarazo el tratamiento en general refleja el de las mujeres no embarazadas. Las advertencias importantes son que la quimioterapia y la cirugía se posponen hasta el segundo trimestre y la radioterapia adyuvante se retiene hasta después del parto (Brewer, 2011).

El tratamiento quirúrgico puede ser definitivo. En ausencia de enfermedad metastásica se puede realizar una exéresis amplia de la lesión o mastectomía radical modificada o mastectomía total, con estadificación de ganglios axilares (Rosenkranz, 2006). Durante la estadificación, la biopsia de un ganglio linfático centinela y linfoscintigrafía con tecnecio-99m es segura. La reconstrucción mamaria, si se desea, por lo general se retrasa hasta después del parto (Viswanathan, 2011). Dicho esto, Caragacianu y colaboradores (2016) describieron buenos resultados en 10 mujeres embarazadas que se sometieron a una reconstrucción inmediata después de una mastectomía.

La quimioterapia usualmente se administra con cánceres de seno, tanto positivos como negativos. En mujeres premenopáusicas las tasas de supervivencia con este enfoque mejoran, incluso si los ganglios linfáticos no tienen cáncer. Para la enfermedad con ganglios positivos, se inicia la quimioterapia multiagente dentro de varias semanas, si el parto no se anticipa. Actualmente se utilizan la ciclofosfamida, la doxorubicina y el cisplatino (Euhus, 2016). Si se usa un agente basado en antraciclina como la doxorubicina, la ecocardiografía materna previa a la terapia se realiza debido a la cardiotoxicidad asociada (Brewer, 2011). Se han informado buenos resultados maternos y perinatales (Berry, 1999; Hahn, 2006).

La inmunoterapia para el cáncer de mama es ahora un lugar común. El trastuzumab (Herceptin) es un anticuerpo monoclonal para el HER2/neu receptor que se encuentra en aproximadamente un tercio de los cánceres de mama invasivos (Hudis, 2007). El medicamento no se recomienda en el embarazo. Esto se debe a que el HER2/neu se expresa fuertemente en el epitelio renal fetal y el trastuzumab se ha relacionado con el aborto espontáneo, la insuficiencia renal fetal y oligohidramnios asociados, y el nacimiento prematuro (Amant, 2010; Azim, 2010).

Los efectos del embarazo en el curso del cáncer de mama y su pronóstico son complejos. El cáncer de mama es más agresivo en las mujeres más jóvenes, pero es discutible si es más agresivo durante el embarazo en estas mismas mujeres (Azim, 2014). La mayoría de los estudios clínicos indican poca diferencia en las tasas de supervivencia general en el cáncer de mama asociado con el embarazo, en comparación con mujeres no embarazadas en etapas similares (Beadle, 2009). Otros informes señalan peores tasas de supervivencia general con cáncer de mama asociado con el

embarazo (Rodríguez, 2008). Sin embargo, estos investigadores concluyen que las etapas posteriores de la enfermedad son más frecuentes en mujeres embarazadas.

De hecho, el cáncer de mama por lo general se encuentra en una etapa más avanzada en mujeres embarazadas, y por tanto el pronóstico general disminuye (Andersson, 2015). El conjunto de estudios publicados después de 1990 indica que hasta 60% de las mujeres embarazadas tienen compromiso concomitante de los ganglios axilares en el momento del diagnóstico. Y aunque, etapa por etapa la tasa de supervivencia a 5 años es comparable en mujeres embarazadas y no embarazadas, las etapas más avanzadas típicas en las embarazadas empeoran su pronóstico (Kuo, 2017; Zemlickis, 1992).

■ Embarazo tras el cáncer de mama

Después del tratamiento del cáncer de mama la quimioterapia hará infértiles a algunas mujeres y las opciones para la maternidad son limitadas (Kim, 2011). Para aquellas que quedan embarazadas, las tasas de supervivencia materna a largo plazo no se ven afectadas negativamente (Averette, 1999; Velentgas, 1999). Un metaanálisis de 10 estudios encontró que en las mujeres con cáncer temprano de mama, el embarazo que ocurre 10 meses después del diagnóstico puede, de hecho, conferir un beneficio de supervivencia (Valachis, 2010). Los datos no indican que la lactancia materna altere el curso negativamente.

En mujeres tratadas exitosamente por cáncer de mama, la recurrencia es una preocupación. Debido a que las recurrencias son más comunes poco después del tratamiento, parece razonable retrasar la concepción durante 2 o 3 años. Los métodos anticonceptivos hormonales están contraindicados y un dispositivo intrauterino que contiene cobre es un excelente método reversible de acción prolongada para muchos. Dicho esto, las mujeres que conciben no parecen tener tasas de supervivencia disminuidas (Ives, 2006). En particular, las mujeres tratadas con el tamoxifeno están en riesgo durante varios meses tras su interrupción de tener un recién nacido con anomalías congénitas. Este fármaco tiene una vida media extremadamente larga, por lo que se recomienda retrasar la concepción durante al menos 2 meses después de completar el tamoxifeno (Braems, 2011).

CÁNCER DE TIROIDES

Los nódulos tiroideos palpables se detectan en 4 a 7% de la población y aproximadamente 10% son malignos (Burman, 2015). Los nódulos clínicos por lo general se evalúan con ecsonografía, y con la medición de la hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) y los niveles de tiroxina libre. La aspiración con aguja fina está indicada para un nódulo sospechoso (Alexander, 2017; Gharib, 2016).

Con un diagnóstico de malignidad tiroidea la interrupción del embarazo no es necesaria. La terapia primaria es la tiroidectomía, realizada idealmente durante el segundo trimestre. Después de la operación se administra reemplazo de la tiroxina. La mayoría de los cánceres de tiroides están bien diferenciados y siguen un curso lento sin dolor. Por tanto, el tratamiento quirúrgico diferido no suele alterar el resultado (Yazbeck, 2012; Yu, 2016).

En algunos tipos de cáncer de tiroides el yodo radiactivo se usa para el tratamiento primario o posoperatorio. Esto está contraindicado tanto en el embarazo como en la lactancia por varias razones. En primer lugar, el ^{131}I transplacentario queda atrapado ávidamente por la glándula tiroides fetal para causar hipotiroidismo. En segundo lugar, durante la lactancia, la mama también concentra una cantidad sustancial de yodo. Esto puede suponer un

riesgo neonatal debido a la ingestión de leche contaminada con yodo radioactivo y el riesgo materno de una importante irradiación de la mama. Para limitar la exposición materna, un retraso de 3 meses entre la lactancia y la ablación tiroidea asegurará de manera más confiable la involución completa de la mama (Sisson, 2011). En mujeres con cáncer de tiroides que finalmente reciben dosis de ¹³¹I se debe evitar el embarazo por 6 meses a 1 año. Este tiempo garantiza la estabilidad de la función tiroidea y permite la confirmación de la remisión del cáncer (Abalovich, 2007).

LINFOMAS

Enfermedad de Hodgkin

Este linfoma probablemente se deriva de células B, y se distingue citológicamente de otros linfomas por las células de Reed-Sternberg. De los cánceres en el embarazo los linfomas son comunes y las tasas de gestación están aumentando debido a la tardanza en la maternidad (Horowitz, 2016). En mujeres embarazadas los linfomas de Hodgkin son más frecuentes que los linfomas no Hodgkin. En una revisión basada en la población de 7.9 millones de nacimientos de la muestra de pacientes hospitalizados de Nationwide, El-Messidi y colegas (2015) informaron que su incidencia era de 1 en 12 400.

En más de 70% de los casos de enfermedad de Hodgkin los ganglios linfáticos se agrandan sin dolor en los sitios por encima del diafragma; es decir, en la cadena axilar, cervical o submandibular. Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen síntomas como fiebre, sudores nocturnos, malestar general, pérdida de peso y prurito. El diagnóstico se realiza mediante el examen histológico de los nódulos afectados (Longo, 2015).

El sistema de clasificación de Ann Arbor, que se muestra en el cuadro 63-2, se aplica al Hodgkin y otros linfomas. Para la clasificación en etapas, el embarazo limita el uso de algunos estudios radiográficos, pero como mínimo se completan la radiografía de tórax, la imagen abdominal con ecosonografía o MR, y la biopsia de médula ósea (Williams, 2001). La MR es excelente para evaluar los ganglios linfáticos paraaórticos torácicos y abdominales (Brenner, 2012). La laparotomía de clasificación rara vez se realiza hoy (Longo, 2015).

La tendencia actual para las mujeres no embarazadas es administrar quimioterapia para todas las etapas de la enfermedad de Hodgkin. En el embarazo, en la enfermedad en etapa temprana en el primer trimestre, las opciones incluyen la observación hasta después de las 12 semanas de gestación, vinblastina como agente único hasta el segundo trimestre, la interrupción del embarazo seguida de quimioterapia multiagente, o la radioterapia sola en sitios aislados del cuello o la axila (El-Hemaidi, 2012; Eyre, 2015).

Para la enfermedad en etapa avanzada se recomienda la quimioterapia, con independencia de la edad gestacional. Antes de las

20 semanas el aborto terapéutico es una consideración, pero si la terminación es inaceptable, se puede usar el tratamiento con vinblastina seguido de una terapia multiagente en el segundo trimestre (Eyre, 2015). Para la enfermedad en etapa más avanzada después del primer trimestre se administran ciclos de la doxorubicina, la bleomicina, la vinblastina y la dacarbazina y se puede agregar radioterapia posparto (Cohen, 2011). En general, el aplazamiento de la terapia hasta que se alcance la madurez fetal parece justificable sólo cuando el diagnóstico se hace al final del embarazo.

Las mujeres con linfoma de Hodgkin tienen una mayor incidencia de VTE (El-Messidi, 2015; Horowitz, 2016). Además, en nuestra experiencia, las mujeres embarazadas con enfermedad de Hodgkin, incluso después de que se hayan “curado” son excesivamente susceptibles a la infección y la sepsis. La terapia antineoplásica activa sólo aumenta esta vulnerabilidad.

El pronóstico general con linfoma de Hodgkin es bueno y las tasas de supervivencia superan 70%. El embarazo no afecta negativamente el curso del cáncer ni los resultados del embarazo en mujeres con este linfoma. En específico, ni la quimioterapia después del primer trimestre ni la irradiación mediastínica y cervical tienen efectos fetales adversos (Brenner, 2012; El-Messidi, 2015; Pinnix, 2016). Para las mujeres con la enfermedad en remisión, el embarazo no estimula una recaída (Weibull, 2016).

Linfomas no Hodgkin

El linfoma no Hodgkin, aunque casi siempre constituye un tumor de células B, en ocasiones es de células T o constituye una neoplasia de células citotóxicas naturales. Su biología, clasificación y tratamiento son complejos (Longo, 2015; O’Gara, 2009). Se asocian con infecciones virales y de hecho su incidencia ha aumentado considerablemente, al menos en parte, porque entre 5 a 10% de las personas infectadas por el HIV desarrollan linfoma. Otros virus asociados incluyen el virus de Epstein-Barr, el virus de la hepatitis C y el virus del herpes humano 8. Algunos de estos linfomas son agresivos y las tasas de supervivencia varían según el tipo de línea celular involucrada (Longo, 2015).

Los linfomas no Hodgkin son poco frecuentes durante el embarazo (Brenner, 2012; Pinnix, 2016). También se clasifican en etapas de acuerdo con el sistema de Ann Arbor. Si se diagnostican en el primer trimestre, se recomienda la interrupción del embarazo seguida de quimioterapia multiagente para todas las enfermedades, excepto las no dolorosas y de avance lento, o muy tempranas. Estas formas menos agresivas se pueden tanto observar como retrasar con radioterapia supradiaphragmática focal y luego aplicar tratamiento completo en el segundo trimestre. Si uno de estos linfomas se diagnostica después del primer trimestre, se administra quimioterapia e inmunoterapia con el rituximab (Cohen, 2011; Rizack, 2009). En un seguimiento de 6 a 29 años de 55 mujeres, tras la exposición a quimioterapia en el útero durante el trata-

CUADRO 63-2 Sistema de clasificación Ann Arbor para Hodgkin y otros linfomas	
Etapas	Hallazgos
I	Implicación en una sola región de los ganglios linfáticos o sitio linfoide —p. ej., bazo o timo—
II	Implicación en dos o más grupos de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma —el mediastino es un solo sitio—
III	Afectación de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma 1. Limitado al bazo o al hilio esplénico, ganglios celiacos o portales 2. Incluye ganglios paraaórticos, ilíacos o mesentéricos más aquellos en estadio III
IV	Afectación extralinfática —p. ej., hígado o médula ósea—.
Subetapa A: sin síntomas; subetapa B: fiebre, sudoración o pérdida de peso; subetapa E: afectación extralinfática excluyendo hígado y médula ósea.	

miento del linfoma materno no se observaron anomalías congénitas, neurológicas o psicológicas (Avilés, 2001).

El linfoma de Burkitt es un tumor agresivo de células B asociado con la infección por el virus de Epstein-Barr. El pronóstico es desfavorable y el tratamiento se administra con quimioterapia multiagente. En una revisión de 19 mujeres cuyos embarazos se complicaron con este linfoma, 17 murieron dentro del año del diagnóstico (Barnes, 1998).

■ Leucemias

En general estas neoplasias malignas surgen, o bien de tejidos linfáticos —leucemias linfoblásticas o linfocíticas—, o de la médula ósea —leucemias mieloides—. Pueden ser agudas o crónicas. Aunque las leucemias en adultos son más frecuentes después de los 40 años, todavía se encuentran entre las neoplasias malignas más comunes de las mujeres jóvenes (véase figura 63-1). La leucemia se diagnosticó en 1 de cada 40 000 embarazos informados en el Registro de Cáncer de California (Smith, 2003). En una revisión de 72 embarazos complicados por leucemia desde 1975 hasta 1988, 44 tenían leucemia mielógena aguda, 20 tenían leucemia linfocítica aguda y ocho tenían una de las leucemias crónicas (Caligiuri, 1989).

Las leucemias agudas casi siempre causan anomalías manifiestas en el recuento de sangre periférica, y a menudo el recuento de glóbulos blancos se eleva con las células embrionarias circulantes, fácilmente reconocibles. El diagnóstico se realiza mediante la biopsia de médula ósea.

Con la quimioterapia multiagente actual la remisión durante el embarazo es común, en comparación con una tasa de mortalidad de casi 100% antes de 1970. La interrupción del embarazo no mejora aún más el pronóstico; sin embargo, el aborto es una consideración en la etapa temprana del embarazo para evitar la quimioterapia y la teratogénesis. Un ejemplo de esto último es el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda con ácido holo-*trans*retinoico, también conocido como tretinoína (Carradice, 2002; Sanz, 2015). Este potente teratógeno causa el síndrome del ácido retinoico (capítulo 12, p. 245). En otro ejemplo, la leucemia mieloide aguda se trata con inhibidores de la tirosina cinasa, otro grupo de teratógenos (Palani, 2015). En otros casos la interrupción del embarazo antes de la viabilidad puede simplificar el manejo de una mujer con enfermedad aguda.

Aparte de estas advertencias, el tratamiento de las grávidas con leucemia es similar al de las mujeres no embarazadas. La leucemia mieloide aguda se trata sin demora (Ali, 2015). Después de la quimioterapia de inducción, la terapia de mantenimiento posterior a la remisión es obligatoria para prevenir una recaída, que por lo general se trata con trasplante de células madre. Si está indicado el trasplante alogénico de células madre, se considera el parto prematuro. Con algunas leucemias crónicas puede ser posible retrasar la terapia hasta después del parto (Fey, 2008). Al igual que con el linfoma, la infección y la hemorragia son complicaciones importantes que se deben anticipar en las mujeres con enfermedad activa.

La mayoría de las descripciones del tratamiento de la leucemia en el embarazo son de casos individuales o de series pequeñas (Routledge, 2016; Sanz, 2015). En una revisión anterior de 58 casos, 75% se diagnosticó después del primer trimestre (Reynoso, 1987). La mitad eran leucemias mielógenas agudas con una tasa de remisión de 75% con quimioterapia. Sólo 40% de estos embarazos dio lugar a neonatos vivos (Caligiuri, 1989).

muestran cambios en el contorno, elevación de la superficie, decoloración, sangrado, o ulceración, lo que debería inducir una biopsia (Richtig, 2017). Son más comunes en los blancos de piel clara y se desarrollan con relativa frecuencia en mujeres en edad fértil.

En algunos estudios de población el melanoma es la neoplasia maligna más frecuente que complica el embarazo (Andersson, 2015; Bannister-Tyrrell, 2015). Aun así, la incidencia reportada varía ampliamente de 0.03 a 2.8 por 1 000 nacidos vivos (Eibye, 2013; Smith, 2003). Una explicación es que muchos son tratados como pacientes ambulatorios y, por tanto, no se ingresan en los registros de tumores. Como se señaló anteriormente (p. 1192), el melanoma maligno es uno de los tumores que se sabe hace metástasis en la placenta y el feto. La evaluación placentaria de las metástasis se debe realizar después del parto.

La clasificación por etapas es clínica. La etapa I es un melanoma sin ganglios linfáticos palpables; en la etapa II los ganglios linfáticos son palpables; y en la etapa III hay metástasis a distancia. Para los pacientes con etapa I, el grosor del tumor es el predictor más importante de supervivencia. La clasificación de Clark incluye cinco niveles de participación por profundidad en la epidermis, dermis y grasa subcutánea. La escala de Breslow mide el grosor y el tamaño del tumor, además de la profundidad de la invasión.

El tratamiento quirúrgico primario para el melanoma está determinado por la etapa, e incluye una resección local amplia, a veces con disección extensa de ganglios linfáticos regionales. Schwartz y asociados (2003) recomiendan el mapeo y biopsia del ganglio linfático centinela con el uso del coloide de azufre ^{99m}Tc, que tiene una dosis fetal calculada de 0.014 mSv o mGy. La disección regional de rutina de ganglios mejora las tasas de supervivencia en pacientes no embarazadas con metástasis microscópicas (Cascinelli, 1998). Para las pacientes embarazadas, se ha propuesto un algoritmo que comienza con la resección del tumor primario bajo anestesia local, pero pospone la biopsia del ganglio linfático centinela hasta después del parto (Broer, 2012). Aunque la quimioterapia profiláctica o la inmunoterapia por lo general se evitan durante el embarazo, se consigue administrar si está indicado por la etapa del tumor y el pronóstico materno. En la mayoría de los casos de melanoma metastásico distante, el tratamiento en el mejor de los casos es paliativo. Actualmente el papel del receptor de estrógeno-β en la progresión del melanoma está bajo investigación, y puede ser un objetivo para futuras intervenciones terapéuticas (de Giorgi, 2011).

Etapa por etapa, la supervivencia es equivalente entre mujeres embarazadas y no embarazadas (Driscoll, 2016; Johansson, 2014). En un estudio, la mitad de las mujeres embarazadas tenían lesiones en etapa III o IV (de Haan, 2017). El aborto terapéutico no mejora las tasas de supervivencia materna. La etapa clínica es el determinante más fuerte de la supervivencia, y las mujeres con invasión cutánea profunda o afectación de nódulos regionales tienen el peor pronóstico. Cerca de 60% de las recurrencias se manifestarán dentro de 2 años y 90% en 5 años. Por tanto, la mayoría recomienda evitar el embarazo durante 3 a 5 años después de la resección quirúrgica. La anticoncepción en ese intervalo logra incluir la combinación de anticonceptivos orales, ya que no parecen tener efectos adversos sobre el cáncer (Gandini, 2011). Los embarazos posteriores relacionados en mujeres con melanoma localizado no reducen las tasas de supervivencia del cáncer (Driscoll, 2009).

MELANOMA MALIGNO

Estos se originan con mayor frecuencia a partir de un nevus de piel preexistente y sus melanocitos productores de pigmento. Se deben sospechar los melanomas en las lesiones pigmentadas que

CÁNCER DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Los carcinomas de colon y recto son los terceros más frecuentes en mujeres de todos los grupos de edad en Estados Unidos (American Cancer Society, 2016). Su incidencia en el embarazo está

aumentando debido al aplazamiento en la maternidad (Rogers, 2016). Aun así, los tumores colorrectales son poco comunes antes de los 40 años. Smith y sus colegas (2003) informaron una incidencia aproximada de 1 por 150 000 partos en el Registro de Cáncer de California. La incidencia se aproximó a 1 por cada 35 000 nacimientos en un registro danés (Eibye, 2013). La mayoría —80%— de los carcinomas colorrectales en mujeres embarazadas se originan en el recto. En una revisión, sólo 41 casos en el embarazo fueron cánceres de colon por encima de la reflexión peritoneal (Chan, 1999).

Los síntomas más frecuentes del cáncer colorrectal son dolor abdominal, distensión, náuseas, estreñimiento y sangrado rectal. Si los síntomas de la enfermedad del colon persisten, se realizan exámenes digitales del recto, pruebas de heces para detectar sangre oculta y sigmoidoscopia flexible o colonoscopia. Algunas neoplasias malignas del tracto gastrointestinal se descubren debido a la metástasis en el ovario. Los tumores de Kruckenberg son ovarios cargados de tumores de otro tumor primario, a menudo gastrointestinal y tienen un pronóstico no esperanzador (Glišić, 2006; Kodama, 2016).

El tratamiento del cáncer de colon en mujeres embarazadas refleja las mismas líneas generales que para las mujeres no embarazadas. Sin evidencia de enfermedad metastásica se prefiere la resección quirúrgica, pero la mayoría de las grávidas tienen lesiones avanzadas (Al-Ibrahim, 2014). Durante la primera mitad del embarazo, la histerectomía no es necesaria para realizar la resección del colon o del recto y por tanto el aborto terapéutico no es obligatorio. Durante el embarazo posterior la terapia se puede demorar hasta la maduración fetal; sin embargo, la hemorragia intestinal, la obstrucción o la perforación pueden forzar la intervención quirúrgica (Minter, 2005).

El cáncer gástrico rara vez se asocia con el embarazo y la mayoría de los casos reportados son en el Japón. Hirabayashi y colaboradores (1987) revisaron los resultados en 60 mujeres embarazadas durante un periodo de 70 años desde 1916 hasta 1985. El diagnóstico tardío durante el embarazo es común, y el pronóstico sistemáticamente desfavorable (Lee, 2009). El cáncer de esófago tiene síntomas similares, pero es raro (Sahin, 2015). Es axiomático que los síntomas gastrointestinales superiores persistentes e inexplicables se deben evaluar mediante endoscopia.

TUMORES DIVERSOS

Varias otras neoplasias han sido reportadas en el embarazo, y por lo general son objeto de informes de casos. Los ejemplos incluyen tumores carcinoides, que usualmente son de origen gastrointestinal (Durkin, 1983). Tanto el cáncer pancreático como el hepatocelular son raros durante el embarazo (Kakoza, 2009; Marinoni, 2006; Papoutsis, 2012; Perera, 2011). Otro informe describió un colangiocarcinoma intrahepático masivo disfrazado de síndrome de HELLP (Bladerston, 1998). A excepción del cáncer de tiroides, los tumores malignos de cabeza y cuello son raros (Cheng, 2015). El cáncer de pulmón también es infrecuente (Boussios, 2013). Las neoplasias del sistema nervioso central tuvieron una frecuencia informada de 1 en 10 000 a 28 000 nacimientos (Eibye, 2013; Smith, 2003). El carcinoma de vejiga y del conducto uracal rara vez coinciden con el embarazo (McNally, 2013; Yeaton-Massey, 2013). Por último, se han descrito tumores óseos (Kathiresan, 2011).

REFERENCIAS

- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, *et al.* 2007 management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:S1.
- Abdel-Hady ES, Hemida RA, Gamal A, *et al.* Cancer during pregnancy: perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(2):283.
- Ackermann S, Gehrsitz C, Mehihorn G, *et al.* Management and course of histologically verified cervical carcinoma *in situ* during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1134.
- Al-Adnani M, Kiho L, Scheimberg I, *et al.* Maternal pancreatic carcinoma meta static to the placenta: a case report and literature review. *Pediatr Dev Pathol* 2007;10:61.
- Al-Ibrahim A, Parrish J, Dunn E, *et al.* Pregnancy and maternal outcomes in women with prior or current gastrointestinal malignancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(1):34.
- Alexander A, Harris RM, Grossman D, *et al.* Vulvar melanoma: diffuse melanosis and metastases to the placenta. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(20):293.
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, *et al.* 2016 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Tyroid* 2017;27(3):315.
- Ali S, Jones GL, Culligan DJ, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy. *Br J Haematol* 2015; 170(4):487.
- Alouini S, Rida K, Mathevet P, *et al.* Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2008; 108(3):472.
- Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, *et al.* Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 2010;46(18):3158.
- Amant F, Han SN, Gziri MM, *et al.* Management of cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015a;29(5):741.
- Amant F, Uzan C, Han SN, *et al.* Matched cohort study on patients with cervical cancer diagnosed during pregnancy. *Ann Oncol* 2014;25(suppl 4):iv320.
- Amant F, Vandenbroucke T, Verheeecke M, *et al.* Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med* 2015b; 373: 1824.
- American Cancer Society. Leading sites of new cancer cases and deaths—2016 estimates. 2016. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2016/leading-sites-of-new-cancer-cases-and-deaths-2016-estimate>. Consultado en junio 11, 2017.
- American Cancer Society. What are the key statistics about ovarian cancer? 2017. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/about/key-statistics.html>. Consultado en junio 11, 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Practice Bulletin* No. 96, agosto 2008, Reaffirmed 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical cancer screening and prevention. *Practice Bulletin* núm. 168, octubre 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Committee Opinion* núm. 723, octubre 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. The role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer in women at average risk. *Committee Opinion* núm. 716, septiembre 2017b.
- American College of Radiology. ACR manual on contrast media. Version 10.2. Reston: American College of Radiology; 2016.
- American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013a;100(5):1224.
- American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril* 2016;106(7):1634.
- American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 2013b;99(1):37.
- American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. Recommendations for gamete and embryo donation: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013c;99(1):47.
- Anderson ML, Mari G, Schwartz PE, *et al.* Gynecologic malignancies in pregnancy. In Barnea ER, Jauniaux E, Schwartz PE (eds.). *Cancer and Pregnancy*. London: Springer; 2001.
- Andersson TM, Johansson AL, Fredriksson I, *et al.* Cancer during pregnancy and the postpartum period: a population-based study. *Cancer* 2015;121(12):2072.
- Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, *et al.* Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:535.

- Antoniou AC, Shenton A, Maher ER, *et al.* Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2. *Breast Cancer Res* 2006;8:R72.
- Aslam N, Ong C, Woelfer B, *et al.* Serum CA125 at 11-14 weeks of gestation in women with morphologically normal ovaries. *BJOG* 2000;107:689.
- Averette HE, Mirhashemi R, Moffat FL, *et al.* Pregnancy after breast carcinoma: the ultimate medical challenge. *Cancer* 1999;85:2301.
- Averette HE, Nasser N, Yankow SL, *et al.* Cervical conization in pregnancy: analysis of 180 operations. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:543.
- Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001;2(3):173.
- Azim HA Jr, Azim H, Peccatori FA, *et al.* Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6(6):821.
- Azim HA Jr, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 2014;16(4):427.
- Bannister-Tyrell M, Roberts CL, Hasovits C, *et al.* Incidence and outcomes of pregnancy-associated melanoma in New South Wales 1994-2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015;55(2):116.
- Barnes MN, Barrett JC, Kimberlin DF, *et al.* Burkitt lymphoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;92:675.
- Baxi LV, Grossman LC, Abellar R, *et al.* Hyperreactio luteinalis in pregnancy and hyperandrogenism: a case report. *J Reprod Med* 2014;59(9-10):509.
- Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, *et al.* The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women <or=35 years. *Cancer* 2009;115(6):1174.
- Becker S. Breast cancer in pregnancy: a brief clinical review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;33:79.
- Berg WA, Campassi CI, Loffe OB, *et al.* Cystic lesions of the breast: sonographic pathologic correlation. *Radiology* 2003;227:183.
- Berry DL, Teriault RL, Holmes FA, *et al.* Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999;17:855.
- Bigelow CA, Horowitz NS, Goodman A, *et al.* Management and outcome of cervical cancer diagnosed in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(3):276. e1-276.e6.
- Bishop LA, Patel S, Fries MH, *et al.* A case of recurrent hyperreactio luteinalis in three spontaneous pregnancies. *J Clin Ultrasound* 2016;44(8):502.
- Bladerston KD, Tewari K, Azizi F, *et al.* Intrahepatic cholangiocarcinoma masquerading as the HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) in pregnancy: case report. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:823.
- Bleau N, Patenaude V, Abenhaim HA, *et al.* Risk of venous thromboembolic events in pregnant patients with cancer. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(3):380.
- Boulay R, Podczaski E. Ovarian cancer complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25:3856.
- Boussios S, Han SN, Fruscio R, *et al.* Lung cancer in pregnancy: report of nine cases from an international collaborative study. *Lung Cancer* 2013;82(3):499.
- Boxer LA, Bolyard AA, Kelley ML, *et al.* Use of granulocyte colony-stimulating factor during pregnancy in women with chronic neutropenia. *Obstet Gynecol* 2015;125(1):197.
- Braems G, Denys H, DeWever O, *et al.* Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist* 2011;16(11):1547.
- Brenner B, Avivi I, Lishner M, *et al.* Haematological cancers in pregnancy. *Lancet* 2012;379:580.
- Brent RL. Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. *Teratology* 1999;59:182.
- Brewer M, Kueck An, Runowicz CD, *et al.* Chemotherapy in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:602.
- Broer N, Buonocore S, Goldberg C, *et al.* A proposal for the timing of management of patients with melanoma presenting during pregnancy. *J Surg Oncol* 2012;106(1):36.
- Bulun SE, Moravik MB, Yin P, *et al.* Uterine leiomyoma stem cells: linking progesterone to growth. *Semin Reprod Med* 2015;33(5):357.
- Bumpers HL, Butler KL, Best IM, *et al.* Endometrioma of the abdominal wall. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1709.
- Burman KD, Wartofsky L. Thyroid nodules. *N Engl J Med* 2015;373:2247.
- Caligiuri MA, Mayer RJ. Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol* 1989;16:388.
- Caragacianu DL, Mayer EL, Chun YS, *et al.* Immediate breast reconstruction following mastectomy in pregnant women with breast cancer. *J Surg Oncol* 2016;114(2):140.
- Cardonick E, Dougherty R, Grana G *et al.* Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer* 2010;16:76.
- Cardonick EH, Gringlas MB, Hunter K, *et al.* Development of children born to mothers with cancer during pregnancy comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(5):658.e1.
- Carradice D, Austin N, Bayston K, *et al.* Successful treatment of acute promyelocytic leukaemia during pregnancy. *Clin Lab Haematol* 2002;24:307.
- Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, *et al.* Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomized trial. *Lancet* 1998;351:793.
- Caspi B, Levi R, Appelman Z, *et al.* Conservative management of ovarian cystic teratoma during pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:503.
- Castanon A, Brocklehurst P, Evans H, *et al.* Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e5174.
- Celik C, Acar A, Cicek N, *et al.* Can myomectomy be performed during pregnancy?. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:79.
- Chan YM, Ngai SW, Lao TT, *et al.* Colon cancer in pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 1999;44:733.
- Cheng YK, Zhang F, Tang LL, *et al.* Pregnancy associated nasopharyngeal carcinoma: a retrospective case-control analysis of maternal survival outcomes. *Radiother Oncol* 2015;116(1):125.
- Choi JR, Levine D, Finberg H, *et al.* Luteoma of pregnancy: sonographic findings in two cases. *J Ultrasound Med* 2000;19(12):877.
- Ciavattini A, Clemente N, Delli Carpini G, *et al.* Number and size of uterine fibroids and obstetric outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(4):484.
- Cohen JB, Blum KA. Evaluation and management of lymphoma and leukemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:556.
- Conner SN, Frey HA, Cahill AG, *et al.* Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth. A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014;123:752.
- Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM, *et al.* Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2000;95:764.
- Critchley HOD, Wallace WHB, Shalet SM, *et al.* Abdominal irradiation in childhood: the potential for pregnancy. *BJOG* 1992;99(5):392.
- Curtis KM, Hillis SD, Marchbanks PA, *et al.* Disruption of the endometrial myometrial border during pregnancy as a risk factor for adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(3):543.
- Dahl SK, Tomas MA, Williams DB, *et al.* Maternal virilization due to luteoma associated with delayed lactation. *Fertil Steril* 2008;90(5):2006.e17.
- De Carolis S, Fatigante G, Ferrazzani S, *et al.* Uterine myomectomy in pregnant women. *Fetal Diagn Ter* 2001;16:116.
- De Giorgi V, Gori A, Grazzini M, *et al.* Estrogens, estrogen receptors and melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:739.
- De Haan J, Lok CA, de Groot CJ, *et al.* Melanoma during pregnancy: a report of 60 pregnancies complicated by melanoma. *Melanoma Res* 2017;27(3):218.
- Djavadian D, Braendle W, Jaenicke F, *et al.* Laparoscopic oophorectomy for the treatment of recurrent torsion of the adnexa in pregnancy: case report and review. *Fertil Steril* 2004;82(4):933.
- Doğan S, Özyüncü Ö, Atak Z, *et al.* Fibroids during pregnancy: effects on pregnancy and neonatal outcomes. *J Reprod Med* 2016;61(1-2):52.
- Dorum A, Blom GP, Ekerhovd E, *et al.* Prevalence and histologic diagnosis of adnexal cysts in postmenopausal women: an autopsy study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(1):48.
- Driscoll MS, Grant-Kels JM. Nevi and melanoma in the pregnant woman. *Clin Dermatol* 2009;27(1):116.
- Driscoll MS, Martires K, Bieber AK, *et al.* Pregnancy and melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(4):669.
- Dunton CJ. Management of atypical glandular cells and adenocarcinoma in situ. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008;35(4):623.
- Durkin JW Jr. Carcinoid tumor and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:757.
- Eibye S, Kjaer SK, Mellekjaer L, *et al.* Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006. *Obstet Gynecol* 2013;122:608.
- Elgindy E, Sibai H, Abdelghani A, *et al.* Protecting ovaries during chemotherapy through gonad suppression. A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;126:187.
- El-Hemaidi I, Robinson SE. Management of haematological malignancy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26(1):149.
- El-Messidi A, Patenaude V, Hakeem G, *et al.* Incidence and outcomes of women with Hodgkin's lymphoma in pregnancy: a population-based study on 7.9 million births. *J Perinat Med* 2015;43(6):683.

- Erkanli S, Ayhan A: Fertility-sparing therapy in young women with endometrial cancer: 2010 update. *Int J Gyn Cancer* 2010;20:1170.
- Esim Buyukbayrak E, Karageyim Karsidag AY, Kars B, et al. Cervical polyps: evaluation of routine removal and need for accompanying D&C. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(3):581.
- Euhus DM. Breast disease. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al (eds.). *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
- Eyre TA, Lau IJ, Mackillop L, et al. Management and controversies of classical Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Br J Haematol* 2015;169(5):613.
- Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:113.
- Favero G, Chiantera V, Oleszczuk A, et al. Invasive cervical cancer during pregnancy: laparoscopic nodal evaluation before oncologic treatment delay. *Gynecol Oncol* 2010;118:123.
- Fey MF, Surbek D. Leukaemia and pregnancy. *Recent Results Cancer Res* 2008;178:97.
- FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103.
- Friedman E, Kotsopoulos J, Lubinski J, et al. Spontaneous and therapeutic abortions and the risk of breast cancer among BRCA mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2006;8:R15.
- Fuchs N, Smorgick N, Tovbin Y, et al. Oophorectomy to prevent adnexal torsion: how, when, and for whom? *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17(2):205.
- Gandini S, Iodice S, Koomen E, et al. Hormonal and reproductive factors in relation to melanoma in women: current review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2011;47(17):2607.
- Genta PR, Dias ML, Janiszewski TA, et al. *Streptococcus agalactiae* endocarditis and giant pyomyoma simulating ovarian cancer. *South Med J* 2001;94:508.
- Germain M, Rarick T, Robins E, et al. Management of intermittent ovarian torsion by laparoscopic oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1996;88(4 Pt 2):715.
- Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for diagnosis and management of thyroid nodules—2016 update. *Endocr Pract* 2016;22(5):622.
- Giuntoli RL Jr, Vang RS, Bristow RE: Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(3):492.
- Glišić A, Atanacković J. Krukenberg tumor in pregnancy. The lethal outcome. *Pathol Oncol Res* 2006;12(2):108.
- Goldman NA, Goldberg GL. Late recurrence of squamous cell cervical cancer in an episiotomy site after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2003;101:1127.
- Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2003;102:718.
- Greer BE, Easterling TR, McLennan DA, et al. Fetal and maternal considerations in the management of stage I-B cervical cancer during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1989;34:61.
- Gubbala K, Laios A, Gallos I, et al. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res* 2014;7:69.
- Haas JF. Pregnancy in association with newly diagnosed cancer: a population based epidemiologic assessment. *Int J Cancer* 1984;34:229.
- Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et al. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982;59:735.
- Hagggar FA, Pereira G, Preen D, et al. Adverse obstetric and perinatal outcomes following treatment of adolescent and young adult cancer: a population based cohort study. *PLoS One* 2014;9(12):e113292.
- Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107:1219.
- Hakim C, Padmanabhan V, Vyas AK, et al. Gestational hyperandrogenism in developmental programming. *Endocrinology* 2016;14:en20161801.
- Hannuna KY, Putignani L, Silvestri E, et al. Incidental endometrial adenocarcinoma in early pregnancy: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(9):1580.
- Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S, et al. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;23:1.
- Heller DS, Cracchiolo B, Hameed M, et al. Pregnancy-associated invasive squamous cell carcinoma of the vulva in a 28-year-old, HIV-negative woman: a case report. *J Reprod Med* 2000;45:659.
- Hirabayashi M, Ueo H, Okudaira Y, et al. Early gastric cancer and a concomitant pregnancy. *Am Surg* 1987;53:730.
- Hoffman MS, Sayer RA. A guide to management: adnexal masses in pregnancy. *OBG Management* 2007;19(3):27.
- Högnäs E, Kauppila A, Pukkala E, et al. Cancer risk in women with 10 or more deliveries. *Obstet Gynecol* 2014;123(4):811.
- Homer H, Saridogan E. Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. *Fertil Steril* 2010;94(1):324.
- Hong Y, Li SQ, Hu YL, et al. Survey of human papillomavirus types and their vertical transmission in pregnant women. *BMC Infect Dis* 2013;13: 109.
- Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 2011;365:1304.
- Horowitz NA, Lavi N, Nadir Y, et al. Haematological malignancies in pregnancy: an overview with an emphasis on thrombotic risks. *Tromb Haemost* 2016;116(4):613.
- Hudis CA. Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007;357:39.
- Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstet Gynecol* 2015;125(2):330.
- Irving JA, Clement PB. Nonneoplastic lesions of the ovary. In Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM (eds.). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 6a. ed. New York: Springer; 2011.
- Ives A, Saunders C, Bulsara M, et al. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2006;334(7586):194.
- Jenabi E, Khazaei S. The effect of uterine leiomyoma on the risk of malpresentation and cesarean: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31(1): 87.
- Jernström H, Lubinski J, Lynch HT, et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(14):1094.
- Johansson AL, Andersson TM, Plym A, et al. Mortality in women with pregnancy associated malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(6):1093.
- Kakozza RM, Vollmer CM Jr, Stuart KE, et al. Pancreatic adenocarcinoma in the pregnant patient: a case report and literature review. *J Gastrointest Surg* 2009;13(3):535.
- Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005;6(5):328.
- Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, et al. Expert panel on MR safety. ACR practice guideline for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:501.
- Kaňová N, Bičíková M. Hyperandrogenic states in pregnancy. *Physiol Res* 2011;60(2):243.
- Kao HW, Wu CJ, Chung KT, et al. MR imaging of pregnancy luteoma: a case report and correlation with the clinical features. *Korean J Radiol* 2005; 6(1):44.
- Karaman E, Karaman Y, Alkis I, et al. Maternal serum CA-125 level is elevated in severe preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2014;4(1):29.
- Kathiresan AS, Johnson JN, Hood BJ, et al. Giant cell bone tumor of the thoracic spine presenting in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;118(2 Pt 2):428.
- Kim CH, Abu-Rustum NR, Chi DS, et al. Reproductive outcomes of patients undergoing radical trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):585.
- Kim SS, Klemp J, Fabian C, et al. Breast cancer and fertility preservation. *Fertil Steril* 2011;95(5):1535.
- Knight JC, Elliott JO, Amburgey OL, et al. Effect of maternal retroplacental leiomyomas on fetal growth. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(12):1100.
- Ko EM, Van Le L. Chemotherapy for gynecologic cancers occurring during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2011;66(5):291.
- Kodama M, Moeini A, Machida H, et al. Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by Krukenberg tumor: a systematic review of literature. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294(3):589.
- Korbin CD, Brown DL, Welch WR, et al. Paraovarian cystadenomas and cystadenofibromas: sonographic characteristics in 14 cases. *Radiology* 1998;208(2):459.
- Krishna I, Lindsay M: Breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2013;40:559.
- Kuller JA, Zucker PK, Peng TC, et al. Vulvar leiomyosarcoma in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:164.
- Kuo K, Caughey AB. Optimal timing of delivery for women with breast cancer, according to cancer stage and hormone status: a decision-analytic model. *J Matern Fetal Neonatal Med* September 27, 2017 [Epub ahead of print].
- Lam SJ, Best S, Kumar S, et al. The impact of fibroid characteristics on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(4):395.e1.
- Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016; 14:1.
- Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA Jr, et al. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Cancer Treat Rev* 2015;41(4):301.
- Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, et al. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:96.

- Laughlin SK, Baird DD, Savitz DA, *et al.* Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound-screening study. *Obstet Gynecol* 2009;113(3):630.
- Lee HJ, Lee IK, Kim JW, *et al.* Clinical characteristics of gastric cancer associated with pregnancy. *Dig Surg* 2009;26(1):31.
- Leiserowitz GS, Xing G, Cress R, *et al.* Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol* 2006;101:315.
- Lin YH, Hwang JL, Huang LW, *et al.* Pyomyoma after a cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:571.
- Liu J, Zanotti K. Management of the adnexal mass. *Obstet Gynecol* 2011;117:1413.
- Liu P, Xu L, Sun Y, *et al.* The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. *Epidemiol Infect* 2014;142(8):1567.
- Lodish MB. Clinical review: kinase inhibitors: adverse effects related to the endocrine system. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1333.
- Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, *et al.* Breast cancer diagnosed during pregnancy: adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncol* 2015;1(8):1145.
- Long ME, Dwarica DS, Kastner TM, *et al.* Comparison of dysplastic and benign endocervical polyps. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17(2):142.
- Longo DL. Malignancies of lymphoid cells. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, *et al.* Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2500.
- Lutz MH, Underwood PB Jr, Rozier JC, *et al.* Genital malignancy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:536.
- Luyckx M, Squifet JL, Jadoul P, *et al.* First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril* 2014;102(5):1404.
- Malinowski AK, Sen J, Sermer M, *et al.* Hyperreactio luteinalis: maternal and fetal effects. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(8):715.
- Maor GS, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, *et al.* Maternal and neonatal outcomes of pregnancy associated breast cancer. Abstract Nro. 802, *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S461.
- Mara M, Maskova J, Fucikova Z, *et al.* Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31(1):73.
- Marinoni E, Di Netta T, Caramanico L, *et al.* Metastatic pancreatic cancer in late pregnancy: a case report and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19(4):247.
- Masarie K, Katz V, Balderston K, *et al.* Pregnancy luteomas: clinical presentations and management strategies. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65(9):575.
- Massad LS, Einstein MH, Huh WK, *et al.* 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;121(4):829.
- Matsuo K, Eno ML, Im DD, *et al.* Pregnancy and genital sarcoma: a systematic review of the literature. *Am J Perinatol* 2009;26(7):507.
- McGovern PG, Noah R, Koenigsberg R, *et al.* Adnexal torsion and pulmonary embolism: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54(9):601.
- McNally L, Osmundson S, Barth R, *et al.* Urachal duct carcinoma complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:469.
- Melin J, Heinävaara S, Malila N, *et al.* Adverse obstetric outcomes among early-onset cancer survivors in Finland. *Obstet Gynecol* 2015;126:803.
- Minter A, Malik R, Ledbetter L, *et al.* Colon cancer in pregnancy. *Cancer Control* 2005;12(3):196.
- Mogos MF, Rahman S, Salihu HM, *et al.* Association between reproductive cancer and fetal outcomes: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(7):1171.
- Morice P, Uzan C, Gouy S, *et al.* Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet* 2012;379:558.
- Naqvi M, Kaimal A. Adnexal masses in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2015;58(1):93.
- National Toxicology Program. NTP monograph: developmental effects and pregnancy outcomes associated with cancer chemotherapy use during pregnancy. *NTP Monogr* 2013;2:1.
- Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E *et al.* Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:837.
- Neiger R, Sonek JD, Croom CS, *et al.* Pregnancy-related changes in the size of uterine leiomyomas. *J Reprod Med* 2006;51:671.
- Niskier JA, Shubat M. Stage IB cervical carcinoma and pregnancy: report of 49 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:203.
- Niwa K, Tagami K, Lian Z, *et al.* Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG* 2005;112:317.
- O'Gara P, Shepard J, Yared K, *et al.* Case 39-2009L: a 28-year-old pregnant woman with acute cardiac failure. *N Engl J Med* 2009;361:2462.
- Otake M, Schull WJ, Lee S, *et al.* Threshold for radiation-related severe mental retardation in prenatally exposed A-bomb survivors: a re-analysis. *Int J Radiat Biol* 1996;70:755-63.
- Palani R, Milojkovic D, Apperley JF, *et al.* Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia. *Ann Hematol* 2015;94 Suppl 2:S167.
- Palmer J, Vatish M, Tidy J, *et al.* Epithelial ovarian cancer in pregnancy: a review of the literature. *BJOG* 2009;116:480.
- Papoutsis D, Sindos M, Papantoniou N, *et al.* Management options and prognosis of pancreatic adenocarcinoma at 16 weeks' gestation: a case report. *J Reprod Med* 2012;57:167.
- Parazzini F, Franchi M, Tavani A, *et al.* Frequency of pregnancy related cancer: a population based linkage study in Lombardy, Italy. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(3):613.
- Park JY, Kim DY, Suh DS, *et al.* Reproductive outcomes after laparoscopic radical trachelectomy for early-stage cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2014;25:9.
- Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, *et al.* Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi160.
- Perera D, Kandavar R, Palacios E, *et al.* Pancreatic adenocarcinoma presenting as acute pancreatitis during pregnancy: clinical and radiologic manifestations. *J La State Med Soc* 2011;163:114.
- Pettersson BF, Andersson S, Hellman K, *et al.* Invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: 90 years of experience. *Cancer* 2010;116:2343.
- Pinnix CC, Osborne EM, Chihara D, *et al.* Maternal and fetal outcomes after therapy for Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma diagnosed during pregnancy. *JAMA Oncol* 2016;2(8):1065.
- Pistilli B, Belletini G, Giovannetti E, *et al.* Chemotherapy, targeted agents, antiemetics and growth-factors in human milk: how should we counsel cancer patients about breastfeeding?. *Cancer Treat Rev* 2013;39(3):207.
- Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:483.
- Qidwai II, Caughey AB, Jacoby AF, *et al.* Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2006;107:376.
- Reulen RC, Zeegers MP, Wallace WH, *et al.* Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood cancer in the British Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(8):2239.
- Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA, *et al.* Acute leukemia during pregnancy: the Toronto Leukemia Study Group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 1987;5:1098.
- Richtig G, Byrom L, Kupsa R, *et al.* Pregnancy as driver for melanoma. *Br J Dermatol* 2017;177(3):854.
- Rizack T, Mega A, Legare R, *et al.* Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol* 2009;84(12):830.
- Rodriguez AO, Chew H, Cress R, *et al.* Evidence of poorer survival in pregnancy-associated breast cancer. *Obstet Gynecol* 2008;112(1):71.
- Rogers JE, Dasari A, Eng C, *et al.* The treatment of colorectal cancer during pregnancy: cytotoxic chemotherapy and targeted therapy challenges. *Oncologist* 2016;21(5):563.
- Rosenkranz KM, Lucci A. Surgical treatment of pregnancy associated breast cancer. *Breast Dis* 2006;23:87.
- Routledge DJ, Tower C, Davies E, *et al.* Successful management of acute myeloid leukaemia in a twin pregnancy—a case report. *Br J Haematol* October 21, 2016 [Epub ahead of print].
- Russell P, Robboy SJ. Ovarian cysts, tumor-like, iatrogenic and miscellaneous conditions. In Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, *et al.* (eds.). *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract*. 2a. ed. London: Churchill Livingstone; 2009.
- Sahin M, Kocaman G, Özkan M, *et al.* Resection of esophageal carcinoma during pregnancy. *Ann Torac Surg* 2015;99(1):333.
- Salani R, Billingsley CC, Crafton SM, *et al.* Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(1):7.
- Salvador E, Bienstock J, Blakemore KJ, *et al.* Leiomyomata uteri, genetic amniocentesis, and the risk of second-trimester spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:913.
- Sanz MA, Montesinos P, Casale MF, *et al.* Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 2015;94(8):1357.
- Sarno MA, Mancari R, Azim HA, *et al.* Are monoclonal antibodies a safe treatment for cancer during pregnancy? *Immunotherapy* 2013;5(7):733.
- Schammel DP, Mittal KR, Kaplan K, *et al.* Endometrial adenocarcinoma associated with intrauterine pregnancy: a report of five cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 1998;17:327.
- Schmeler KM, Mayo-Smith WW, Peipert JF, *et al.* Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. *Obstet Gynecol* 2005;105:1098.

- Schwartz JL, Mozurkewich EL, Johnson TM, *et al.* Current management of patients with melanoma who are pregnant, want to get pregnant, or do not want to get pregnant. *Cancer* 2003;97(9):2130.
- Shepherd JH, Spencer C, Herod J, *et al.* Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer—cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *BJOG* 2006;113:719.
- Sherard GB III, Hodson CA, Williams HJ, *et al.* Adnexal masses and pregnancy: a 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:358.
- Sienas L, Wong T, Collins R, *et al.* Contemporary uses of erythropoietin in pregnancy: a literature review. *Obstet Gynecol Surv* 2013;68(8):594.
- Signorelli M, Caspani G, Bonazzi C, *et al.* Fertility-sparing treatment in young women with endometrial cancer or atypical complex hyperplasia: a prospective single-institution experience of 21 cases. *BJOG* 2009;116(1):114.
- Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, *et al.* Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1453.
- Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, *et al.* Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2012;30(3):239.
- Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, *et al.* Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;376:624.
- Sisodia RM, Del Carmen MG, Boruta DM, *et al.* Role of minimally invasive surgery in the management of adnexal masses. *Clin Obstet Gynecol* 2015;58(1):66.
- Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, *et al.* Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2011;21(4):335.
- Smith LH, Danielsen B, Allen ME, *et al.* Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1128.
- Soares SR, Gómez R, Simón C, *et al.* Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update* 2008;14(4):321.
- Spitzer M, Kaushal N, Benjamin F, *et al.* Maternal CA-125 levels in pregnancy and the puerperium. *J Reprod Med* 1998;43:387.
- Stensheim H, Klungsoyr K, Skjaerven R, *et al.* Birth outcomes among offspring of adult cancer survivors: a population-based study. *Int J Cancer* 2013;133(11):2696.
- Stokes LS, Wallace MJ, Godwin RB, *et al.* Quality improvement guidelines for uterine artery embolization for symptomatic leiomyomas. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21(8):1153.
- Stout MJ, Frey HA, Tuuli MG, *et al.* Loop electrosurgical excision procedure and risk of vaginal infections during pregnancy: an observation study. *BJOG* 2015;122(4):545.
- Stout MJ, Odibo AO, Graseck AS, *et al.* Leiomyomas at routine second-trimester ultrasound examination and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 2010;116(5):1056.
- Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, *et al.* Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group núm. 36. *Med Phys* 1995;22(1):63.
- Suzuki H, Matsubara S, Uchida S, *et al.* Ovary hyperstimulation syndrome accompanying molar pregnancy: case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(4):803.
- Suzuki S. Comparison between spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome and hyperreactio luteinalis. *Arch Gynecol Obstet* 2004;269(3):227.
- Szecei PB, Anderson MR, Bjørngaard B, *et al.* Cancer antigen 125 after delivery in women with a normal pregnancy: a prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(12):1295.
- Takushi M, Moromizato H, Sakumoto K, *et al.* Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. *Gynecol Oncol* 2002;87:185.
- Tannus JF, Hertzberg BS, Haystead CM, *et al.* Unilateral luteoma of pregnancy mimicking a malignant ovarian mass on magnetic resonance and ultrasound. *J Magn Reson Imaging* 2009;29(3):713.
- Teh WT, Stern C, Chander S, *et al.* The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed Res Int* 2014;482968, 2014.
- Titus-Ernstoff L, Troisi R, Hatch EE, *et al.* Mortality in women given diethylstilbestrol during pregnancy. *Br J Cancer* 2006;95:107.
- Ungár L, Smith JR, Pálavli L, *et al.* Abdominal radical trachelectomy during pregnancy to preserve pregnancy and fertility. *Obstet Gynecol* 2006;108:811.
- Valachis A, Tsali L, Pesce LL, *et al.* Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:786.
- Van Calsteren K, Hanssens M, Moerman P, *et al.* Successful conservative treatment of endocervical adenocarcinoma stage Ib1 diagnosed early in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(2):250.
- Van der Vange N, Weverling GJ, Ketting BW, *et al.* The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: a matched cohort study. *Obstet Gynecol* 1995;85:1022.
- Van Vliet W, Van Loon AJ, ten Hoor KA, *et al.* Cervical carcinoma during pregnancy: outcome of planned delay in treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;79:153.
- Velentgas P, Daling JR, Malone KE, *et al.* Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1999;85:2424.
- Vercruyse DC, Deprez S, Sunaert S, *et al.* Effects of prenatal exposure to cancer treatment on neurocognitive development, a review. *Neurotoxicology* 2016;54:11.
- Viswanathan S, Ramaswamy B. Pregnancy-associated breast cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54(4):546.
- Wang YC, Su HY, Liu JY, *et al.* Maternal and female fetal virilization caused by pregnancy luteomas. *Fertil Steril* 2005;84:509.e15.
- Webb KE, Sakhel K, Chauhan SP, *et al.* Adnexal mass during pregnancy: a review. *Am J Perinatol* 2015;32(11):1010.
- Weibull CE, Eloranta S, Smedby KE, *et al.* Pregnancy and the risk of relapse in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34(4):337.
- Weinmann S, Naleway A, Swamy G, *et al.* Pregnancy outcomes after treatment for cervical cancer precursor lesions: an observational study. *PLoS One* 2017;12(1):e0165276.
- Weitzman VN, DiLuigi AJ, Maier DB, *et al.* Prevention of recurrent adnexal torsion. *Fertil Steril* 2008;90(5):2018.e1.
- Werner CL, Lo JY, Heffernan, *et al.* Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2010;115:605.
- Whitecar MP, Turner S, Higby MK, *et al.* Adnexal masses in pregnancy: a review of 130 cases undergoing surgical management. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:19.
- Williams SF, Schilsky RL. Neoplastic disorders. In Barron WM, Lindheimer MD (eds.). *Medical Disorders During Pregnancy*. 3a. ed. St. Louis: Mosby; 2001.
- Winther JF, Boice JD Jr, Svendsen AL, *et al.* Spontaneous abortion in a Danish population-based cohort of childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4340.
- Winther JF, Olsen JH, Wu H, *et al.* Genetic disease in the children of Danish survivors of childhood and adolescent cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(1):27.
- Wohlfahrt J, Olsen JH, Melby M, *et al.* Breast cancer risk after childbirth in young women with family history. *Cancer Causes Control* 2002;13:169.
- Woo JC, Yu T, Hurd TC, *et al.* Breast cancer in pregnancy. *Arch Surg* 2003;138:91.
- Yahata T, Numata M, Kashima K, *et al.* Conservative treatment of stage IA1 adenocarcinoma of the cervix during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2008;109(1):49.
- Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Med Clin North America* 2012;96:235.
- Yeaton-Massey A, Brookfield KF, Aziz N, *et al.* Maternal bladder cancer diagnosed at routine first-trimester obstetric ultrasound examination. *Obstet Gynecol* 2013;122:464.
- Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, *et al.* Postpartum regression rates of ante partum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999;93:359.
- Yu SS, Bischoff LA. Thyroid cancer in pregnancy. *Semin Reprod Med* 2016;34(6):351.
- Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, *et al.* Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013a;121:337.
- Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, *et al.* Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013b;137(2):349.
- Zanetta G, Mariani E, Lissoni A, *et al.* A prospective study of the role of ultrasound in the management of adnexal masses in pregnancy. *BJOG* 2003;110:578.
- Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, *et al.* Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:781.
- Zweizig S, Perron J, Grubb D, *et al.* Conservative management of adnexal torsion. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(6 Pt 1):1791.

CAPÍTULO 64

Enfermedades infecciosas

INMUNOLOGÍA MATERNA Y FETAL	1209
INFECCIONES VIRALES	1210
INFECCIONES BACTERIANAS	1220
INFECCIONES POR PROTOZOARIOS	1225
INFECCIONES MICÓTICAS	1228
PRECAUCIONES DE VIAJE DURANTE EL EMBARAZO	1228
BIOTERRORISMO	1228

Según muchas autoridades, la gripe ejerce una influencia muy perniciosa sobre el embarazo. Parece que los efectos de la influenza deben variar con la gravedad de la epidemia y más particularmente con la frecuencia de las complicaciones neumónicas. Como regla general, cualquier condición séptica ofrece un peor pronóstico en el embarazo. Se han informado varios casos de transmisión de las bacterias causantes al feto.

—J. Whitridge Williams (1903)

Las infecciones han sido históricamente una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y fetal en todo el mundo. La conexión vascular materno-fetal única, en algunos casos, sirve para proteger al feto de agentes infecciosos, mientras que en otros proporciona un conducto para su transmisión al feto. El estado serológico materno, la edad gestacional en el momento de la infección, el modo de adquisición y el estado inmunológico de la madre y su feto influyen en el resultado de la enfermedad.

INMUNOLOGÍA MATERNA Y FETAL

■ Cambios inmunológicos inducidos por el embarazo

Incluso después de un estudio intensivo, muchas de las adaptaciones inmunológicas maternas en el embarazo no están bien aclara-

das. Se sabe que el embarazo está asociado con un aumento en las células T CD4+ que secretan citocinas de tipo Th2, por ejemplo, interleucinas (Fragiadakis, 2016). La producción de citocinas tipo Th1, por ejemplo, interferón gamma e interleucina 2, parece estar algo suprimida, lo que lleva a un sesgo Th2 en el embarazo. Este sesgo afecta la capacidad de eliminar rápidamente ciertos patógenos intracelulares durante el embarazo, aunque se desconocen las implicaciones clínicas de esta supresión (Kourtis, 2014; Svensson-Arvelund, 2014). Es importante destacar que la respuesta inmune humoral Th2 permanece intacta. También parece que el antígeno leucocitario humano (HLA) –C expresado por trofoblastos extraplacentarios provoca respuestas del asesino natural decidual (dNK) y las células T CD8+ decidual (Crespo, 2017).

Al describir las infecciones, la *transmisión horizontal* es la propagación de un agente infeccioso de un individuo a otro. La *transmisión vertical* se refiere al paso de la madre a su feto de un agente infeccioso a través de la placenta, durante el trabajo de parto o el parto, o mediante la lactancia materna. Por tanto, la rotura prematura de membranas, el trabajo de parto prolongado y las manipulaciones obstétricas pueden aumentar el riesgo de infección neonatal (Centers for Disease Control and Prevention, 2010). El **cuadro 64-1** detalla las infecciones específicas por modo y tiempo de adquisición. Un término final, la *tasa de ataque secundario*, es la probabilidad de que la infección se desarrolle en un individuo susceptible luego de un contacto conocido con una persona infectada.

■ Inmunología fetal y neonatal

La capacidad inmunológica activa del feto y el neonato se ve comprometida en comparación con la de niños mayores y adultos. Dicho esto, la inmunidad humoral y mediada por células fetales comienza a desarrollarse entre las 9 y las 15 semanas de gestación (Warner, 2010). La respuesta fetal primaria a la infección es la inmunoglobulina M (IgM). La inmunidad pasiva es proporcionada por la IgG transferida a través de la placenta. A las 16 semanas, esta transferencia comienza a aumentar rápidamente, y a las 26 semanas, las concentraciones fetales son equivalentes a las de la madre. Después del nacimiento, la lactancia materna protege contra algunas infecciones, aunque esta protección comienza a disminuir a los 2 meses de edad. Las recomendaciones actuales de la Organización Mundial de la Salud (2013) son amamantar exclusivamente durante los primeros 6 meses de vida con lactancia parcial hasta los 2 años de edad.

CUADRO 64-1 Causas específicas de algunas infecciones fetales y neonatales**Intrauterino**

Transplacentaria

Virus: varicela-zóster, coxsackie, parvovirus humano

B19, rubéola, CMV, HIV, zika

Bacterias: *Listeria*, sífilis, *borrelia*

Protozoos: toxoplasmosis, malaria

Infección ascendente

Bacterias: estreptococos del grupo B, coliformes

Virus: HIV

Intraparto

Exposición materna

Bacterias: gonorrea, clamidia, grupo *Streptococcus* del grupo B, tuberculosis, micoplasmas

Virus: HSV, HVP, HIV, hepatitis B, hepatitis C, zika

Contaminación externa

Bacterias: estafilococos, coliformes

Virus: HSV, varicela zóster.

Neonatal

Transmisión humana: estafilococo, HSV

Respiradores y catéteres: estafilococos, coliformes.

CMV (cytomegalovirus) = citomegalovirus; HIV (human immunodeficiency virus) = virus de inmunodeficiencia humana; VPH (human papillomavirus) = virus del papiloma humano; HSV (herpes simplex virus) = virus del herpes simple.

La infección neonatal, especialmente en sus primeras etapas, puede ser difícil de diagnosticar porque estos recién nacidos a menudo no expresan los signos clínicos clásicos. Si el feto se infectó en el útero, puede haber depresión y acidosis al nacer sin ninguna razón aparente. El neonato puede succionar mal, vomitar o mostrar distensión abdominal. Se puede desarrollar insuficiencia respiratoria, que puede presentarse de manera similar al síndrome de dificultad respiratoria idiopática. El neonato puede estar letárgico o nervioso. La respuesta a la sepsis puede ser hipotermia en lugar de hipertermia y el recuento total de leucocitos y neutrófilos puede estar deprimido.

INFECCIONES VIRALES**■ Citomegalovirus**

Varios virus causan infecciones maternas graves y algunos también pueden causar infecciones fetales devastadoras. De estos, el citomegalovirus (CMV) es un virus de herpes de DNA ubicuo que eventualmente infecta a la mayoría de los humanos. El CMV también es la infección perinatal más común en el mundo desarrollado. Específicamente, se encuentra cierta evidencia de infección fetal en 0.2 a 2.2% de todos los neonatos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017). El virus se secreta en todos los fluidos corporales, y el contacto de persona a persona con saliva, semen, orina, sangre y secreciones nasofaríngeas y cervicales cargadas de virus puede transmitir la infección. El feto puede infectarse por la viremia transplacentaria, o el neonato se infecta durante el parto o durante la lactancia. Por otra parte, la

adquisición se sigue acumulando. Las guarderías infantiles, por ejemplo, son una fuente frecuente. Revello y colaboradores (2008) informaron que la amniocentesis en mujeres cuya sangre es positiva para el DNA del CMV no produce una transmisión fetal iatrogénica.

Hasta 85% de las mujeres de bajos niveles socioeconómicos son seropositivas al momento del embarazo, mientras que sólo la mitad de las mujeres en los grupos de mayores ingresos son inmunes. Tras la infección primaria por CMV y de una manera similar a otras infecciones por herpesvirus, el virus se vuelve latente con la reactivación periódica caracterizada por la eliminación viral. Esto ocurre a pesar de los altos niveles séricos de anticuerpos IgG anti-CMV. Estos anticuerpos no previenen la recurrencia materna, la reactivación o la reinfección, ni mitigan totalmente la infección fetal o neonatal.

Infección materna

Las mujeres que son seronegativas antes del embarazo, pero que desarrollan una infección primaria por CMV durante el embarazo, tienen el mayor riesgo de tener un feto infectado. Se estima que 25% de las infecciones congénitas por CMV en Estados Unidos se deben a una infección materna primaria (Wang, 2011). La mayoría de las infecciones por CMV son clínicamente silenciosas, pero pueden detectarse por seroconversión, y esto puede llegar a ser de 1 a 7% anual (Hyde, 2010). Por el contrario, el diagnóstico de infección no primaria por CMV es un desafío (Picone, 2017).

El embarazo no aumenta el riesgo ni la gravedad de la infección materna por CMV. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero entre 10 y 15% de los adultos infectados tienen un síndrome similar a la mononucleosis, caracterizado por fiebre, faringitis, linfadenopatía y poliartritis. Las mujeres inmunocomprometidas pueden desarrollar miocarditis, neumonitis, hepatitis, retinitis, gastroenteritis o meningoencefalitis. Nigro y asociados (2003) informaron que la mayoría de las mujeres en una cohorte con infección primaria tenían aminotransferasas séricas elevadas o linfocitosis. La enfermedad de reactivación generalmente es asintomática, aunque la eliminación viral es común.

Las tasas de transmisión para la infección primaria son de 30 a 36% en el primer trimestre, de 34 a 40% en el segundo y de 40 a 72% en el tercer trimestre (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017; Picone, 2017). En contraste, la infección materna recurrente infecta al feto en sólo 0.15 a 1% de los casos. La inmunidad adquirida naturalmente durante el embarazo da como resultado una reducción de 70% en el riesgo de infección congénita por CMV en futuros embarazos (Fowler, 2003; Leruez-Ville, 2017). Sin embargo, como se señaló anteriormente, la inmunidad materna no previene las recurrencias y los anticuerpos maternos no previenen la infección fetal (Ross, 2011).

Infección fetal

Los recién nacidos con secuelas aparentes de infección por CMV adquirida en el útero se describen como teniendo *infección por CMV sintomática*. La infección congénita es un síndrome que puede incluir restricción del crecimiento, microcefalia, calcificaciones intracraneales, coriorretinitis, retraso mental y motor, déficits neurológicos, hepatoesplenomegalia, ictericia, anemia hemolítica y púrpura trombocitopénica (Cheeran, 2009). Un ejemplo de calcificaciones periventriculares se muestra en la [figura 64-1](#). De los aproximadamente 40 000 neonatos infectados nacidos cada año, sólo de 5 a 10% demuestran este síndrome (Fowler, 1992). Por tanto, la mayoría de los bebés infectados son asintomáticos al nacer, pero algunos desarrollan secuelas de inicio tardío. Las complicacio-



FIGURA 64-1 Vista coronal de la ecografía craneal de un neonato con infección congénita por citomegalovirus que muestra múltiples calcificaciones periventriculares.

nes pueden incluir pérdida de la audición, deficiencias neurológicas, coriorretinitis, retraso psicomotor y problemas de aprendizaje. Las infecciones en los gemelos biciales muy probablemente no son concordantes (Egaña-Ugrinovic, 2016).

Diagnóstico prenatal

Actualmente, la Sociedad de Medicina Materno-Fetal (2016) no recomienda la evaluación serológica prenatal para CMV. En la **figura 64-2** se muestra un algoritmo para el tratamiento. Las mujeres embarazadas deben someterse a una prueba de detección del CMV si presentan una enfermedad similar a la mononucleosis o si se sospecha una infección congénita basada en hallazgos ecográficos anormales. La infección primaria se diagnostica mediante pruebas de IgG específicas de CMV de sueros pareados en la fase aguda y la convalecencia. El IgM de CMV no refleja con precisión el momento de la seroconversión porque los niveles de anticuerpos IgM pueden elevarse durante más de un año (Stagno, 1985). Además, el IgM de CMV se puede encontrar con la reactivación de la enfermedad o reinfección con una nueva cepa. Por tanto, la prueba de avidéz específica de IgG de CMV es valiosa para confir-

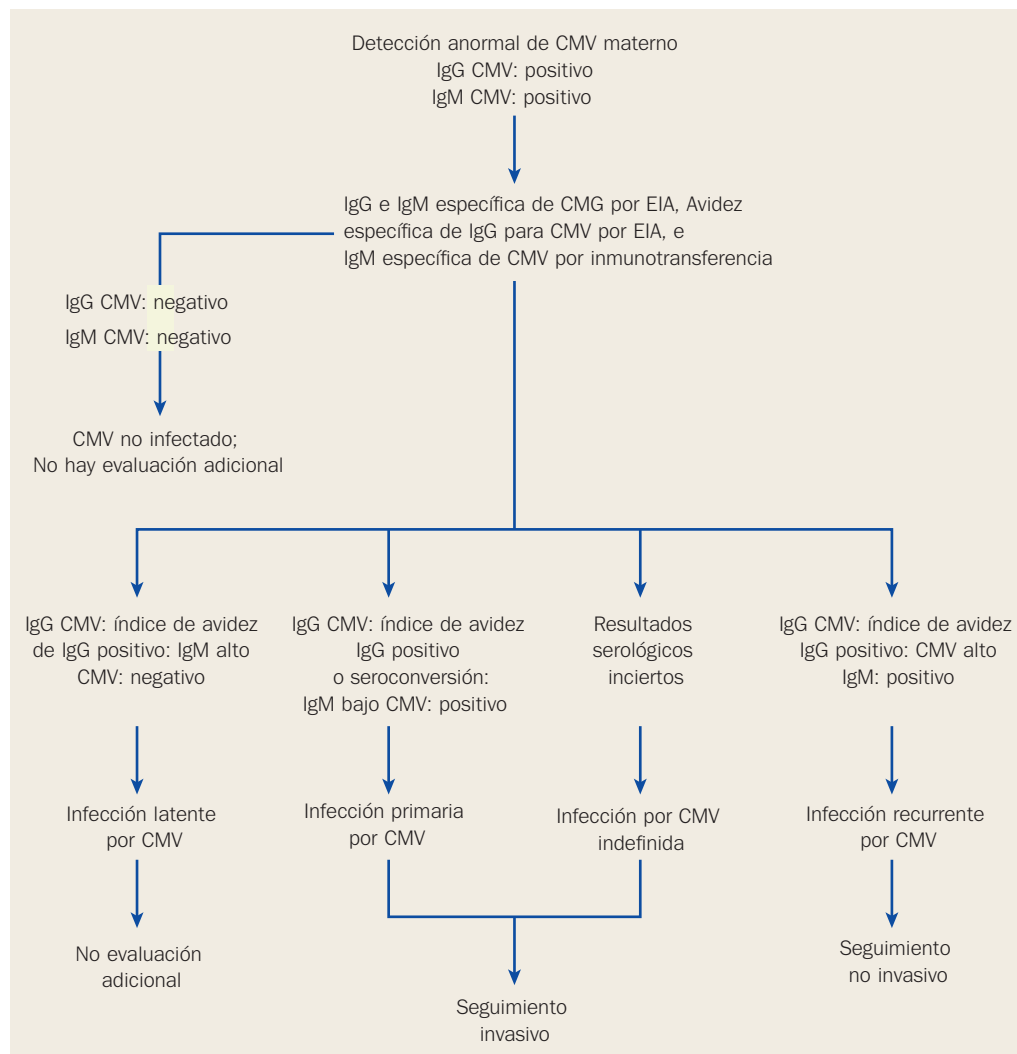


FIGURA 64-2 Algoritmo para la evaluación de la sospecha de infección primaria por citomegalovirus materno (CMV) en el embarazo. EIA = inmunoensayo enzimático; IgG = inmunoglobulina G; IgM = inmunoglobulina M.

mar la infección primaria por CMV. La alta avidez de IgG anti-CMV indica una infección materna primaria >6 meses antes de la prueba (Kanengisser-Pines, 2009). Finalmente, el cultivo viral puede ser útil, aunque se requiere un mínimo de 21 días antes de que los hallazgos se consideren negativos.

Se pueden observar varias anomalías fetales asociadas con la infección por CMV con ecografía, tomografía computarizada o imágenes de resonancia magnética. En algunos casos, se encuentran en el momento de la exploración ecográfica prenatal de rutina, pero en otros son parte de una evaluación específica en mujeres con infección por CMV. Los hallazgos incluyen microcefalia, ventriculomegalia y calcificaciones cerebrales; ascitis, hepatomegalia, esplenomegalia e intestino hiperecogénico; hidropesía y oligohidramnios (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2016). Los hallazgos ecográficos anormales vistos en combinación con hallazgos positivos en sangre fetal o líquido amniótico predicen un riesgo aproximado de 75% de infección congénita sintomática (Enders, 2001).

La prueba de amplificación de ácido nucleico del CMV (NAAT) del líquido amniótico se considera el estándar de oro para el diagnóstico de infección fetal. Las sensibilidades varían de 70 a 99% y dependen del momento de la amniocentesis. La sensibilidad es más alta cuando la amniocentesis se realiza al menos 6 semanas después de la infección materna y después de las 21 semanas de gestación (Azam, 2001; Guerra, 2000). Un resultado negativo de la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa del fluido amniótico (PCR) no excluye la infección fetal y puede ser necesario repetirla si la sospecha de una infección fetal es alta.

Tratamiento y prevención

El tratamiento de la mujer embarazada inmunocompetente con CMV primario o recurrente se limita al tratamiento sintomático. Si se confirma una infección primaria reciente por CMV se debe ofrecer un análisis de líquido amniótico. El asesoramiento sobre el resultado fetal depende de la edad gestacional durante la cual se documenta la infección primaria. A pesar de la alta tasa de infección con infección primaria en la primera mitad del embarazo, la mayoría de los fetos se desarrollan normalmente. Sin embargo, la interrupción del embarazo puede ser una opción para algunos.

Actualmente, no hay tratamientos comprobados disponibles para la infección por CMV (Society for Maternal - Fetal Medicine, 2016). Leruez-Ville y sus colaboradores (2016) informaron recientemente que el tratamiento oral con valaciclovir, 8 g diarios, aparentemente mitigó los resultados adversos en ocho de los 11 fetos afectados tratados a partir de la mediana de la gestación de 25.9 semanas. Kimberlin y sus colegas (2015) demostraron previamente que el valganciclovir intravenoso administrado durante 6 semanas a neonatos con enfermedad sintomática del sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*) previno el deterioro de la audición a los 6 meses y posiblemente más tarde. La inmunización pasiva con globulina hiperinmune específica de CMV puede reducir el riesgo de infección congénita por CMV cuando se administra a mujeres embarazadas con enfermedad primaria (Nigro, 2005, 2012; Visentin, 2012). La red de unidades de medicina materno-fetal actualmente está llevando a cabo un ensayo aleatorio diseñado para abordar esto.

No existe una vacuna contra el CMV, aunque se están realizando varios ensayos clínicos (Arvin, 2004; Schleiss, 2016). La prevención de la infección congénita se basa en evitar la infección primaria materna, especialmente a principios del embarazo. Se han promovido medidas básicas como la buena higiene y el lavado de manos, especialmente para mujeres con niños pequeños en guarderías (Fowler, 2000). El CMV puede transmitirse sexualmen-

te entre parejas infectadas, pero ningún dato aborda la eficacia de las estrategias preventivas.

■ Virus de la varicela zóster

Infección materna

El virus de la varicela-zóster (VZV, *varicella-zoster virus*) es herpesvirus de doble cadena que se adquiere predominantemente durante la infancia, y 90% de los adultos tiene pruebas serológicas con evidencia de inmunidad (Whitley, 2015). La incidencia de varicela adulta disminuyó en 82% después de la introducción de la vacunación contra la varicela y esto ha provocado una disminución en las tasas maternas y fetales de varicela (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017). En Estados Unidos, entre 2003 y 2010, la incidencia de varicela materna entre los 7.7 millones de ingresos por embarazo fue de 1.21 por 10 000 (Zhang, 2015).

La infección primaria, varicela o *chickenpox*, se transmite por contacto directo con una persona infectada, aunque se ha informado transmisión respiratoria. El periodo de incubación es de 10 a 21 días y una mujer no inmune tiene un riesgo de 60 a 95% de infectarse después de la exposición (Whitley, 2015). La varicela primaria se presenta con un pródromo similar a la gripe de 1 a 2 días, seguido de lesiones vesiculares pruríticas que se forman una costra después de 3 a 7 días. La infección tiende a ser más grave en adultos (Marin, 2007). Los pacientes afectados luego son contagiosos desde 1 día antes del inicio de la erupción hasta que las lesiones se vuelven costras.

La mortalidad se debe principalmente a la neumonía por VZV, que se cree que es más grave durante la edad adulta y particularmente durante el embarazo. Aunque alguna vez se pensó que la incidencia era mayor, sólo entre 2 y 5% de las embarazadas infectadas desarrollan neumonitis (Marin, 2007; Zhang, 2015). Los factores de riesgo para la neumonía por VZV incluyen fumar y tener más de 100 lesiones cutáneas. Las tasas de mortalidad materna por neumonía han disminuido de 1 a 2% (Chandra, 1998).

Los síntomas de la neumonía por VZV generalmente aparecen de 3 a 5 días en el curso de la enfermedad. La fiebre, la taquipnea, la tos seca, la disnea y el dolor pleurítico son característicos. Los infiltrados nodulares son similares a otras neumonías virales (capítulo 51, p. 994). Aunque la resolución de la neumonitis es paralela a la de las lesiones cutáneas, la fiebre y la función pulmonar comprometida pueden persistir durante semanas.

Si la varicela primaria se reactiva años más tarde, causa *herpes zóster* o *culebrilla* (Whitley, 2015). Esto se presenta como una erupción vesicular dermatomal unilateral asociada con dolor severo. El zóster no parece ser más frecuente o grave en mujeres embarazadas. El síndrome de varicela congénita rara vez se desarrolla en casos de herpes zóster materno (Ahn, 2016; Enders, 1994). El zóster es contagioso si las ampollas se rompen, aunque menos que con la varicela primaria.

Infección fetal y neonatal

En mujeres con varicela durante la primera mitad del embarazo, el feto puede desarrollar el *síndrome de varicela congénita*. Algunas características incluyen coriorretinitis, microftalmia, atrofia cortical cerebral, restricción del crecimiento, hidronefrosis, hipoplasia de las extremidades y lesiones cutáneas cicatriciales como se muestra en la **figura 64-3** (Ahn, 2016; Auriti, 2009). Enders y colaboradores (1994) evaluaron a 1 373 mujeres embarazadas con varicela. Cuando la infección materna se desarrolló antes de las 13 semanas, sólo dos de 472 embarazos (0.4%) tuvieron neonatos con síndrome de varicela congénita. El riesgo más alto fue entre 13 y 20 semanas, durante el cual siete de los 351 fetos expuestos (2%)



FIGURA 64-3 Atrofia de la extremidad inferior con defectos óseos y cicatrización en un feto infectado durante el primer trimestre por varicela. (Reproducido con permiso de Paryani SG, Arvin AM. Infección intrauterina con el virus de la varicela zóster después de la varicela materna. *N Engl J Med* 1986 June 12;314(24):1542-1546.)

tuvieron evidencia de varicela congénita. Después de 20 semanas de gestación, los investigadores no encontraron evidencia clínica de infección congénita. Ahn y sus colegas (2016) describieron recientemente hallazgos similares. Dicho esto, los informes esporádicos han descrito anomalías del CNS y lesiones cutáneas en fetos que desarrollaron varicela congénita en las semanas 21 a 28 de gestación (Lamont, 2011a; Marin, 2007).

Si el feto o el recién nacido están expuestos a una infección activa justo antes o durante el parto y, por tanto, antes de que se forme el anticuerpo materno, el recién nacido se enfrenta a una seria amenaza. Las tasas de ataque varían de 25 a 50%, y las tasas de mortalidad se acercan a 30%. En algunos casos, los neonatos desarrollan enfermedades viscerales y del CNS diseminadas, que suelen ser fatales. Por este motivo, la *inmunoglobulina de varicela-zóster* (VZIG, *varicella-zoster immune globulin*) se debe administrar a los recién nacidos de madres que tienen evidencia clínica de varicela 5 días antes y hasta 2 días después del parto.

Diagnóstico

La varicela materna suele diagnosticarse clínicamente. La infección puede ser confirmada por NAAT de líquido vesicular, que es muy sensible. El virus también se puede aislar raspando la base de la vesícula durante la infección primaria y realizando un frotis de Tzanck, un cultivo de tejidos o un análisis directo de anticuerpos fluorescentes. La varicela congénita se puede diagnosticar mediante el análisis NAAT del líquido amniótico, aunque un resultado positivo no se correlaciona bien con el desarrollo de infección congénita (Mendelson, 2006). Una evaluación ecográfica anatómica detallada realizada al menos 5 semanas después de la infección materna puede revelar anomalías, pero la sensibilidad es baja (Mandelbrot, 2012).

Tratamiento

Exposición viral materna. Varios aspectos de la exposición al VZV materno y la infección en el embarazo afectan el tratamiento. Las

grávidas expuestas con antecedentes negativos de varicela deben someterse a pruebas serológicas de VZV. Al menos 70% de estas mujeres serán seropositivas y, por tanto, inmunes. Las mujeres embarazadas expuestas que son susceptibles (seronegativas) deben recibir inmunoglobulina contra la varicela zóster (VariZIG). Aunque es mejor administrarlo dentro de las 96 horas de exposición, su uso está aprobado por hasta 10 días para prevenir o atenuar la infección por varicela (Centers for Disease Control and Prevention, 2012, 2013d). La inmunización pasiva parece ser altamente efectiva (Jespersen, 2016). En mujeres con antecedentes conocidos de varicela, VariZIG no está indicado.

Infección materna. *Cualquier paciente diagnosticado con infección primaria por varicela o herpes zóster debe ser aislado de las mujeres embarazadas.* Debido a que la neumonía por VZV a menudo se presenta con pocos síntomas, muchos recomiendan una radiografía de tórax. La mayoría de las mujeres sólo requieren atención de apoyo, pero las que requieren líquidos intravenosos (IV) y especialmente las que tienen neumonía son hospitalizadas. La terapia con aciclovir intravenoso se administra a mujeres que requieren hospitalización: 500 mg/m² o 10 a 15 mg/kg cada 8 horas.

Vacunación. Se recomienda una vacuna atenuada contra virus vivos para adolescentes no embarazadas y adultos sin antecedentes de varicela. Dos dosis de *Varivax* se administran con 4 a 8 semanas de diferencia y la tasa de seroconversión es de 98% (Marin, 2007). Es importante destacar que la inmunidad inducida por la vacuna disminuye con el tiempo y la tasa de infección más adelante se aproxima a 5% a los 10 años (Chaves, 2007).

La vacuna no se recomienda para mujeres embarazadas o para aquellas que puedan quedar embarazadas dentro de un mes después de cada dosis de vacuna. Dicho esto, un registro de más de 1 000 embarazos expuestos a la vacuna no informa casos de síndrome de varicela congénita u otras malformaciones congénitas asociadas (Marin, 2014; Wilson, 2008). El virus de la vacuna atenuada no se secreta en la leche materna. Por tanto, la vacunación posparto no debe retrasarse debido a la lactancia materna (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016c).

■ Virus de la gripe

Estas infecciones respiratorias son causadas por miembros de la familia Orthomyxoviridae. La *influenza A* y *B* forman un género de estos virus de RNA y ambos causan enfermedades epidémicas en humanos (Cohen, 2015b). Los virus de la influenza A se subclasifican aún más por los antígenos de superficie hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Los brotes de influenza ocurren anualmente y la epidemia más reciente fue de 2016 a 2017 causada por una cepa de influenza A/H₃N₂ (Shang, 2016).

Infección materna y fetal

La fiebre, la tos seca y los síntomas sistémicos caracterizan esta infección, que por lo general no es potencialmente mortal en adultos sanos. Sin embargo, las mujeres embarazadas parecen ser más susceptibles a las complicaciones graves, en particular la afectación pulmonar (Cohen, 2015b; Mertz, 2017; Rasmussen, 2012). La infección grave tiene una tasa de mortalidad materna de 1% (Duryea, 2015). De 2009 a 2010, la infección generalizada por influenza A afectó a las mujeres embarazadas y causó 12% de las muertes relacionadas con el embarazo (Callaghan, 2015).

Ninguna evidencia firme vincula el virus de la influenza A y las malformaciones congénitas (Irving, 2000; Zerbo, 2017). A la inversa, Lynberg y sus colegas (1994) informaron tasas más altas de defectos del tubo neural en neonatos nacidos de mujeres con influenza al inicio del embarazo. Esto fue posiblemente asociado

CUADRO 64-2 Métodos de prueba de virus de influenza A y B para pacientes ambulatorios

Método ^a	Tiempo de prueba
Cultivo de células virales	3-10 d
Cultivo celular rápido	1-3 d
Ensayo de anticuerpo fluorescente directa (DFA, <i>direct fluorescent antibody</i>) o indirecto (IFA, <i>indirect fluorescent antibody</i>)	1-4 h
RT-PCR y otros ensayos moleculares	1-6 h
Pruebas de diagnóstico rápido de influenza (RIDT, <i>Rapid influenza diagnostic tests</i>)	<30 min

^a hisopo nasofaríngeo o de garganta.
RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*) = reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa.
Datos de los Centers for Disease Control and Prevention, 2017e.

con hipertermia. La viremia es poco frecuente y el pasaje transplacentario es raro (Rasmussen, 2012). Se ha informado muerte fetal, partos prematuros y aborto en el primer trimestre, pero generalmente se correlacionan con la gravedad de la infección materna (Centers for Disease Control and Prevention, 2011; Fell, 2017; Meijer, 2015).

La influenza puede detectarse en frotis nasofaríngeos usando ensayos de detección rápida de antígenos virales (cuadro 64-2). La reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) es la prueba más sensible y específica, aunque no está ampliamente disponible (Cohen, 2015b). En contraste, las pruebas de diagnóstico rápido de influenza (RIDT) son las menos indicativas, con sensibilidades de 40 a 70%. Las decisiones de administrar medicamentos antivirales para el tratamiento de la influenza o la quimioprofilaxis deben basarse en los síntomas clínicos y los factores epidemiológicos. Específicamente, el inicio de la terapia no debe demorarse en espera de los resultados de las pruebas (Centers for Disease Control and Prevention, 2017e).

Tratamiento

Dos clases de medicamentos antivirales están disponibles actualmente. Los *inhibidores de la neuraminidasa* son altamente efectivos para el tratamiento de la influenza A y B temprana. Estos incluyen el *oseltamivir* (Tamiflu), que se toma por vía oral para el tratamiento y para la quimioprofilaxis; *zanamivir* (Relenza), que se inhala para el tratamiento; y *peramivir* (Rapivab), que se administra por vía intravenosa.

Los *adamantanos* incluyen amantadina y rimantadina, que se utilizaron durante años para el tratamiento y la quimioprofilaxis de la influenza A. En 2005, se informó que la resistencia de la influenza A a la adamantina superaba 90% en Estados Unidos. Por tanto, actualmente no se recomienda su uso. Es posible que estos medicamentos vuelvan a ser efectivos para las cepas posteriormente mutadas. Los patrones de resistencia están disponibles en cdc.gov/flu.

La experiencia con todos estos agentes antivirales en mujeres embarazadas es limitada (Beau, 2014; Beigi, 2014; Dunstan, 2014). Son medicamentos de categoría C de la Administración de Alimentos y Medicamentos y, por tanto, se utilizan cuando los

beneficios potenciales superan los riesgos. En Parkland Hospital, comenzamos el tratamiento oral de oseltamivir dentro de las 48 horas posteriores al inicio de los síntomas: 75 mg dos veces al día durante 5 días. La administración temprana puede reducir la duración de las estadias en el hospital (Meijer, 2015; Oboho, 2016). La profilaxis con oseltamivir, 75 mg por vía oral una vez al día durante 7 días, también se recomienda para exposiciones significativas. Los medicamentos antibacterianos se agregan cuando se sospecha una neumonía bacteriana secundaria (capítulo 51, p. 993).

Vacunación

Las vacunas efectivas son formuladas anualmente. La vacunación contra la influenza durante la temporada de influenza, pero de manera óptima en octubre o noviembre, es recomendada por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (2013a) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b) para todas las mujeres que estarán embarazadas durante la temporada de influenza. Esto es especialmente importante para aquellas afectadas por trastornos médicos crónicos como diabetes, enfermedades del corazón, asma o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). La vacuna inactivada previene la enfermedad clínica en 70 a 90% de los adultos sanos. Es importante destacar que no hay evidencia de teratogenicidad u otros eventos adversos maternos o fetales (Chambers, 2016; Fell, 2017; Kharbanda, 2017; Polyzos, 2015; Sukumaran, 2015). Además, para las madres vacunadas durante el embarazo, varios estudios encontraron tasas más bajas de influenza en sus bebés hasta los 6 meses de edad (Nunes, 2017; Steinhoff, 2012; Zaman, 2008). La inmunogenicidad de la vacuna de la influenza estacional inactivada trivalente en mujeres embarazadas es similar a la de la persona no embarazada. Una vacuna viva atenuada contra el virus de la influenza está disponible para uso intranasal, pero no se recomienda para mujeres embarazadas (Cohen, 2015b).

Virus de las paperas

Esta infección infrecuente en adultos es causada por un paramixovirus RNA. Debido a la inmunización infantil, hasta 90% de los adultos son seropositivos (Rubin, 2012). El virus infecta principalmente las glándulas salivales, pero también puede afectar las gónadas, las meninges, el páncreas y otros órganos. Se transmite por contacto directo con secreciones respiratorias, saliva o a través de fómites. La mayoría de la transmisión ocurre antes y dentro de los 5 días de la aparición de la parotiditis y se recomienda el aislamiento de las pacientes durante este tiempo (Kutty, 2010). El tratamiento es sintomático y las paperas durante el embarazo no son más graves que en las adultas no embarazadas.

Las mujeres que desarrollan paperas en el primer trimestre pueden tener un mayor riesgo de aborto espontáneo. La infección en el embarazo no se asocia con malformaciones congénitas y la infección fetal es rara (McLean, 2013).

La cepa de la vacuna Jeryl-Lynn atenuada viva es parte de la vacuna MMR: sarampión, paperas y rubéola. Esta vacuna está contraindicada en el embarazo según los CDC (McLean, 2013). No se han reportado malformaciones atribuibles a la vacunación MMR en el embarazo, pero se debe evitar el embarazo durante los 30 días posteriores a la vacunación contra las paperas. La vacuna se puede administrar a mujeres susceptibles después del parto y la lactancia materna no es una contraindicación.

Virus del sarampión

Este es un virus de la familia Paramyxoviridae RNA altamente contagioso que solo infecta a los humanos. En áreas endémicas,

los brotes anuales de sarampión, también llamados rubéola, ocurren a fines del invierno y comienzos de la primavera, la transmisión se produce principalmente por gotitas respiratorias y la tasa de ataque secundario entre los contactos supera 90% (Rainwater-Lovett, 2015). Los resurgimientos en el sarampión se han vinculado a grupos de individuos elegibles para vacunación pero no vacunados (Fiebelkorn, 2010; Phadke, 2016). La fiebre, la coriza, la conjuntivitis y la tos son los síntomas típicos. La erupción maculopapular eritematosa característica se desarrolla en la cara y el cuello y luego se extiende a la espalda, el tronco y las extremidades. Las *manchas de Koplik* son pequeñas lesiones blancas con eritema circundante dentro de la cavidad oral. Las secuelas neurológicas inmediatas o tardías del sarampión pueden manifestarse de varias formas, lo que dificulta el diagnóstico (Buchanan, 2012; Chiu, 2016). El diagnóstico de la infección aguda se realiza con mayor frecuencia mediante pruebas serológicas de anticuerpos IgM, aunque hay pruebas de RT-PCR disponibles. El tratamiento es de apoyo.

Las mujeres embarazadas sin evidencia de inmunidad contra el sarampión deben recibir inmunoprofilaxis pasiva con inmunoglobulina, 400 mg/kg por vía intravenosa (Centers for Disease Control and Prevention, 2017d). La vacunación activa no se realiza durante el embarazo, sin embargo, las mujeres susceptibles pueden vacunarse de forma rutinaria después del parto y la lactancia materna no está contraindicada (Ohji, 2009).

El virus no parece ser teratogénico (Siegel, 1973). Sin embargo, las tasas de aborto espontáneo, parto prematuro y recién nacidos con bajo peso al nacer aumentan con el sarampión materno (Rasmussen, 2015). Si una mujer desarrolla sarampión poco antes del nacimiento, el riesgo de que se desarrolle una infección grave en el neonato es considerable, especialmente en un recién nacido prematuro.

■ Virus de la rubéola

Este togavirus RNA causa la rubéola, también llamada sarampión alemán, que es de menor importancia en ausencia de embarazo. *La infección por rubéola en el primer trimestre, sin embargo, presenta un riesgo significativo de aborto y malformaciones congénitas graves.* La transmisión se produce a través de las secreciones nasofaríngeas, y la tasa de transmisión es de 80% para las personas susceptibles. La incidencia máxima es a fines del invierno y la primavera en áreas endémicas (Lambert, 2015).

La rubéola materna suele ser una enfermedad febril leve con una erupción maculopapular generalizada que comienza en la cara y se extiende al tronco y las extremidades. Dicho esto, de 25 a 50% de las infecciones son asintomáticas. Otros síntomas pueden incluir artralgias o artritis, linfadenopatía de cabeza y cuello y conjuntivitis. El periodo de incubación es de 12 a 23 días. La viremia generalmente precede a los signos clínicos aproximadamente una semana y los adultos son infecciosos durante la viremia y hasta 7 días después de que aparece la erupción. Hasta la mitad de las infecciones maternas son subclínicas a pesar de la viremia que puede causar una infección fetal devastadora (McLean, 2013).

Diagnóstico

El virus de la rubéola se puede aislar de la orina, la sangre, la nasofaringe y el líquido cefalorraquídeo hasta 2 semanas después del inicio de la erupción. El diagnóstico se suele hacer, sin embargo, con análisis serológico. En un estudio, 6% de las mujeres no inmunes se convirtieron al virus de la rubéola durante el embarazo (Hutton, 2014). El anticuerpo IgM específico puede detectarse utilizando un inmunoensayo ligado a enzimas durante 4 a 5 días después del inicio de la enfermedad clínica, pero el anticuerpo puede persistir hasta 6 semanas después de la aparición de la erupción. Es

importante destacar que la reinfección por el virus de la rubéola puede dar lugar a niveles bajos transitorios de IgM. Con esto, la infección fetal rara vez puede ocurrir, pero no se han descrito efectos fetales adversos. Las concentraciones séricas de anticuerpos IgG alcanzan un máximo de 1 a 2 semanas después del inicio de la erupción. Esta rápida respuesta de anticuerpos puede complicar el serodiagnóstico a menos que las muestras se recolecten inicialmente unos días después del inicio de la erupción. Si, por ejemplo, la primera muestra se obtuviera 10 días después de la erupción, la detección de anticuerpos IgG no lograría diferenciar entre una enfermedad muy reciente y una inmunidad preexistente contra la rubéola. La prueba de avididad de IgG se realiza junto con las pruebas serológicas anteriores. Los anticuerpos IgG de alta avididad indican una infección de al menos 2 meses en el pasado.

Efectos fetales

El virus de la rubéola es uno de los teratógenos más completos y los efectos de la infección fetal son peores durante la organogénesis (Adams Waldorf, 2013). Las mujeres embarazadas con rubéola y erupción durante las primeras 12 semanas de gestación tienen un feto afectado con infección congénita en hasta 90% de los casos (Miller, 1982). A las 13 a 14 semanas de gestación, esta incidencia es de 50% y al final del segundo trimestre, es de 25%. Los defectos son raros después de las 20 semanas de gestación. Las características del síndrome de rubéola congénita susceptible de diagnóstico prenatal son defectos del tabique cardíaco, estenosis pulmonar, microcefalia, cataratas, microftalmía y hepatoesplenomegalia (Yazigi, 2017). Otras anomalías incluyen sordera neurosensorial, discapacidad intelectual, púrpura neonatal y enfermedad ósea radiolúcida. *Los recién nacidos que nacen con rubéola congénita pueden eliminar el virus durante muchos meses y, por tanto, ser una amenaza para otros bebés y adultos susceptibles que los contactan.* Los informes de morbilidades tardías asociadas con el síndrome de rubéola congénita pueden incluir una panencefalitis progresiva rara, diabetes mellitus insulino dependiente y trastornos de la tiroides (Sever, 1985; Webster, 1998).

Tratamiento y prevención

No existe un tratamiento específico para la rubéola. Se recomiendan precauciones para las gotitas de saliva durante 7 días después del inicio de la erupción. La inmunización pasiva posterior a la exposición con inmunoglobulina policlonal puede ser beneficiosa si se administra dentro de los 5 días posteriores a la exposición (Young, 2015).

Aunque las grandes epidemias de rubéola prácticamente han desaparecido en Estados Unidos debido a la inmunización, hasta 10% de las mujeres en Estados Unidos son susceptibles. Grupos de brotes durante la década de 1990 involucraron principalmente a personas nacidas fuera de Estados Unidos, ya que la rubéola congénita todavía es común en los países en desarrollo (Centers for Disease Control and Prevention, 2013f). Para erradicar la rubéola y prevenir el síndrome de rubéola congénita por completo, se recomienda un enfoque integral para inmunizar a la población adulta (Grant, 2015).

La vacuna MMR debe ofrecerse a mujeres no embarazadas en edad fértil que no tienen pruebas de inmunidad cada vez que entran en contacto con el sistema de salud. La vacunación de todo el personal hospitalario susceptible que pueda estar expuesto a pacientes con rubéola o que puedan tener contacto con mujeres embarazadas es importante. La vacunación contra la rubéola se debe evitar 1 mes antes o durante el embarazo porque la vacuna contiene virus vivos atenuados. No hay evidencia observada que vincule

la vacuna y las malformaciones inducidas, aunque el riesgo teórico general es de hasta 2.6% (McLean, 2013; Swamy, 2015). La vacunación con MMR no es una indicación para la interrupción del embarazo.

El examen serológico prenatal para la rubéola está indicado para todas las mujeres embarazadas. A las mujeres que no son inmunes se les ofrece la vacuna MMR después del parto.

■ Virus respiratorios

Más de 200 virus respiratorios antigénicamente distintos causan el resfriado común, la faringitis, la laringitis, la bronquitis y la neumonía. El rinovirus, el coronavirus y el adenovirus son las principales causas del resfriado común. El rinovirus y el coronavirus que contienen RNA generalmente producen una enfermedad trivial autolimitada caracterizada por rinorrea, estornudos y congestión. El adenovirus que contiene DNA es más probable que produzca tos y afectación del tracto respiratorio inferior, incluida la neumonía.

Los posibles efectos teratogénicos de los virus respiratorios son controvertidos. En un estudio de casos y controles que utiliza datos del Registro Finandés de Malformaciones Congénitas, 393 grávidas con un resfriado común tenían un riesgo cuatro a cinco veces mayor de anencefalia fetal (Kurppa, 1991). En otro estudio poblacional de nacimientos en California de 1989 a 1991, los riesgos atribuibles bajos para los defectos del tubo neural se asociaron con muchas enfermedades en el inicio del embarazo (Shaw, 1998). Adams y sus colegas (2012) realizaron estudios de PCR viral de líquido amniótico en 1 191 mujeres que se sometieron a una amniocentesis para el cariotipo fetal. La PCR viral fue positiva en 6.5%, siendo el adenovirus el virus identificado más frecuentemente. Hubo una asociación con la restricción del crecimiento fetal, hidropesía no inmune, anomalías de pie/mano y defectos del tubo neural. La infección por adenovirus es una causa conocida de miocarditis infantil. Towbin (1994) y Forsnes (1998) y sus asociados utilizaron pruebas de PCR para identificar y relacionar el adenovirus con la miocarditis fetal y la hidropesía no inmune.

■ Hantavirus

Estos virus de RNA son miembros de la familia *Bunyaviridae*. Se asocian con un reservorio en roedores y la transmisión implica la inhalación del virus excretado en la orina y las heces de roedores. Se han notificado brotes de hantavirus, incluidos el virus Sin Nombre y el virus de Seúl, en Estados Unidos, el más reciente a principios de 2017 (Centers for Disease Control and Prevention, 2017b). Los hantavirus son un grupo heterogéneo de virus con tasas bajas y variables de transmisión transplacentaria. Howard y sus colaboradores (1999) informaron que el *síndrome pulmonar por Hantavirus* causaba muerte materna, muerte fetal y parto prematuro. No encontraron evidencia de transmisión vertical del virus Sin Nombre causante.

■ Enterovirus

Estos virus son un subgrupo principal de picornavirus RNA que incluyen coxsackievirus, poliovirus y echovirus. Son tróficos para el epitelio intestinal, pero también pueden causar infecciones maternas, fetales y neonatales generalizadas que pueden incluir el CNS, la piel, el corazón y los pulmones. La mayoría de las infecciones maternas son subclínicas, pero pueden ser fatales para el feto-neonato (Tassin, 2014). La hepatitis A es un enterovirus que se describe en el capítulo 55 (p. 1063).

Las infecciones por *coxsackievirus* con los grupos A y B suelen ser asintomáticas. Las infecciones sintomáticas, generalmente con

el grupo B, incluyen meningitis aséptica, enfermedad similar a polio, enfermedad de boca, mano y pie, erupciones cutáneas, enfermedad respiratoria, pleuritis, pericarditis y miocarditis. Ningún tratamiento o vacuna está disponible (Cohen, 2015a). El coxsackievirus puede transmitirse por las secreciones maternas al feto en el momento del parto hasta en la mitad de las madres que se seroconvierten durante el embarazo (Modlin, 1988). También se ha informado el pasaje transplacentar (Ornoy, 2006).

Las tasas de malformación congénita pueden aumentar levemente en los fetos de mujeres embarazadas que tenían evidencia serológica de virus coxsackievirus (Brown, 1972). La viremia puede causar hepatitis fetal, lesiones cutáneas, miocarditis y encefalomiелitis, todas las cuales pueden ser fatales. Algunos han reportado tasas más altas de anomalías cardíacas y de recién nacidos de bajo peso al nacer, prematuros y pequeños para la edad gestacional (Chen, 2010; Koro'lkova, 1989). La infección materno-fetal se ha asociado con el depósito masivo de fibrina perivitelosa y la muerte fetal (Yu, 2015). Finalmente, se ha descrito una asociación poco frecuente entre la infección materna por el coxsackievirus y la diabetes insulínica dependiente en los hijos (Viskari, 2012).

Los *poliovirus* causan infecciones altamente contagiosas que son subclínicas o leves. El virus es trófico para el CNS y puede causar poliomiелitis paralítica (Cohen, 2015a). Siegel (1955) demostró que las mujeres embarazadas no sólo eran más susceptibles a la polio, sino que también tenían una tasa de mortalidad más alta. Se ha observado transmisión perinatal, especialmente cuando se desarrolló una infección materna en el tercer trimestre (Bates, 1955). La vacuna de polio subcutánea inactivada se recomienda para las mujeres embarazadas susceptibles que deben viajar a áreas endémicas o que se encuentran en otras situaciones de alto riesgo. La vacuna oral viva contra la polio se ha utilizado para la vacunación masiva durante el embarazo sin efectos fetales dañinos (Harjulehto, 1989).

■ Parvovirus

Este virus B19 causa *eritema infeccioso, o quinta enfermedad*. Es un pequeño virus de DNA monocatenario que se replica en células de rápida proliferación, como los precursores de eritroblastos (Brown, 2015). Esto puede llevar a la anemia, que es su efecto fetal primario. Sólo los individuos con el antígeno P de la membrana de los eritrocitos globosidos son susceptibles. En mujeres con anemia hemolítica grave, por ejemplo, la enfermedad de células falciformes, la infección-enfermedad por parvovirus puede causar una crisis aplásica.

El modo principal de transmisión del parvovirus es el contacto respiratorio o de mano a boca, y la infección es común en los meses de primavera. La tasa de infección materna es más alta en las mujeres con niños en edad escolar y en trabajadoras de las guarderías, pero no en las maestras. Una persona infectada desarrolla viremia de 4 a 14 días después de la exposición y una persona inmunocompetente por lo demás ya no es infecciosa al inicio de la erupción. Para la edad adulta, sólo 40% de las mujeres son susceptibles. La tasa anual de seroconversión es de 1 a 2%, pero es >10% durante los periodos de epidemia (Brown, 2015). La tasa de ataque secundario se acerca a 50%.

Infección materna

En 20 a 30% de los adultos, la infección es asintomática. Los síntomas de fiebre, dolor de cabeza y gripe pueden comenzar en los últimos días de la fase virémica. Varios días después, una erupción de color rojo brillante con eritrodermia afecta la cara y le da una apariencia de mejilla abofeteada. La erupción se convierte como en la y se extiende al tronco y las extremidades. Los adultos a

menudo tienen erupciones más leves y desarrollan poliartralgia simétrica que puede persistir varias semanas. Mayama y colaboradores (2014) describieron a una mujer embarazada en la que la infección por B19 estaba asociada con una linfocitosis hemofagocítica. Ninguna evidencia sugiere que la infección por parvovirus se altere por el embarazo. Con la recuperación, el anticuerpo IgM se genera de 7 a 10 días después de la infección y la producción persiste durante 3 a 4 meses. Varios días después de que se produce la IgM, el anticuerpo IgG es detectable y persiste durante toda la vida con la inmunidad natural (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017).

Infección fetal

Existe una transmisión vertical al feto en hasta un tercio de las infecciones maternas por parvovirus (de Jong, 2011; Lamont, 2011b). La infección fetal se ha asociado con aborto, hidropesías no inmunes y muerte fetal (Lassen, 2012; Mace, 2014; McClure, 2009). Según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017), la tasa de pérdida fetal con infección por parvovirus demostrada serológicamente es de 8 a 17% antes de las 20 semanas de gestación y de 2 a 6% después de mediado del embarazo. Actualmente, no hay datos que apoyen la evaluación de madres asintomáticas y fetos nacidos muertos por la infección por parvovirus.

La hidropesía se desarrolla en aproximadamente 1% de los fetos de mujeres infectadas con parvovirus (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017; Pasquini, 2016; Puccetti, 2012). Aun así, es el agente infeccioso más frecuente de hidropesía no inmunes en fetos autopsiados (Rogers, 1999). La hidropesía generalmente se debe a una infección en la primera mitad de la gestación. En un informe, más del 80% de los casos de hidropesía se encontraron en el segundo trimestre, con una edad gestacional media de 22 a 23 semanas (Yaegashi, 2000). Al menos 85% de los casos de infección fetal se desarrollaron dentro de las 10 semanas de la infección materna y el intervalo medio fue de 6 a 7 semanas. El periodo crítico para la infección materna que conduce a hidropesía fetal se estimó entre las 13 y las 16 semanas de gestación que coincidió con el periodo en el que la hemopoyesis hepática fetal es mayor.

Diagnóstico y tratamiento

En la **figura 64-4** se ilustra un algoritmo para el diagnóstico de la infección materna por parvovirus. El diagnóstico generalmente se realiza mediante pruebas serológicas maternas para anticuerpos IgG e IgM específicos (Bonvicini, 2011; Brown, 2015). El DNA viral puede detectarse mediante PCR en suero materno durante el pródromo y persistir durante meses o años después de la infección. La infección fetal se diagnostica mediante la detección de DNA viral de B19 en líquido amniótico o anticuerpos IgM en suero fetal obtenido por cordocentesis (de Jong, 2011; Weiffenbach, 2012). Las cargas virales fetales y maternas no predicen la morbilidad y mortalidad fetales (de Haan, 2007).

La mayoría de los casos de hidropesía asociada a parvovirus se desarrollan en las primeras 10 semanas después de la infección. Por tanto, la ecografía seriada cada 2 semanas debe realizarse en mujeres con infección reciente (ver figura 64-4). Como se discutió en el capítulo 10 (p. 214), la interrogación Doppler de la arteria cerebral media (MCA) también se puede usar para predecir la anemia fetal (Chauvet, 2011). La toma de muestras de sangre fetal se justifica en la hidropesía para evaluar el grado de anemia fetal. La miocarditis fetal comórbida puede inducir hidropesía con grados menores de anemia.

Dependiendo de la edad gestacional, la transfusión fetal para la hidropesía puede mejorar el resultado en algunos casos (Enders, 2004). Se han reportado tasas de mortalidad de hasta 3% en

fetos hidróticos sin transfusiones. Con la transfusión, 94% de los casos de hidropesía se resuelven en 6 a 12 semanas y la tasa de mortalidad general es <10%. La mayoría de los fetos sólo requieren una transfusión porque la hemopoyesis se reanuda a medida que se resuelve la infección. La trombocitopenia fetal concurrente empeora el pronóstico (Melamed, 2015).

Pronóstico a largo plazo

Los informes que describen los resultados del desarrollo neurológico en los fetos transfundidos para la anemia inducida por la infección B19 son conflictivos. En una revisión de 24 fetos hidróticos transfundidos, se observó un desarrollo neurológico anormal en 5 de los 16 sobrevivientes (32) de 6 meses a 8 años (Nagel, 2007). Los resultados no se relacionaron con la gravedad de la anemia fetal o la acidemia y estos investigadores plantearon la hipótesis de que la infección en sí indujo daño cerebral. En otro estudio de 28 niños tratados con transfusión intrauterina, 11% tenía un deterioro del desarrollo neurológico durante la evaluación a una edad promedio de 5 años (de Jong, 2012). A la inversa, Dembinski (2003) no encontró un retraso significativo en el desarrollo neurológico a pesar de la anemia fetal grave.

Prevención

Actualmente, no hay vacuna contra el parvovirus disponible, y ninguna evidencia sugiere que el tratamiento antiviral prevenga la infección materna o fetal. Las decisiones para evitar entornos laborales de alto riesgo son complejas y requieren una evaluación de los riesgos de exposición. Las mujeres embarazadas deben ser informadas de que los riesgos de infección son aproximadamente de 5% en el caso de un contacto casual y poco frecuente; 20% para exposición laboral intensa y prolongada, como para maestros; y 50% para una interacción cercana y frecuente, como en el hogar. Los trabajadores de guarderías y escuelas no necesitan evitar a los niños infectados porque la infectividad es mayor antes de la enfermedad clínica. Finalmente, los niños infectados no requieren aislamiento.

■ Virus del Nilo Occidental

Este flavivirus RNA transmitido por mosquitos es un neuropatógeno humano. Se ha convertido en la causa más común de encefalitis viral transmitida por artrópodos en Estados Unidos (Centers for Disease Control and Prevention, 2017; Krow-Lucal, 2017). Las infecciones por el virus del Nilo Occidental se suelen adquirir a través de las picaduras de mosquitos a fines del verano o quizá a través de una transfusión de sangre. El periodo de incubación es de 2 a 14 días y la mayoría de las personas tienen síntomas leves o no presentan síntomas. Menos del 1% de los adultos infectados desarrollan meningoencefalitis o parálisis flácida aguda (Granwehr, 2004). Los síntomas de presentación pueden incluir fiebre, cambios en el estado mental, debilidad muscular y coma (Stewart, 2013).

El diagnóstico de la infección por el virus del Nilo Occidental se basa en los síntomas clínicos y en la detección de IgG e IgM virales en el suero e IgM en el líquido cefalorraquídeo. No se conoce ningún tratamiento antiviral efectivo y el tratamiento es de apoyo. La estrategia principal para prevenir la exposición en el embarazo es el uso de repelente para insectos que contenga N, N-diethyl-m-toluamida (DEET). Esto se considera seguro para el uso entre las mujeres embarazadas (Wylie, 2016). También se recomienda evitar las actividades al aire libre y el agua estancada y usar ropa protectora.

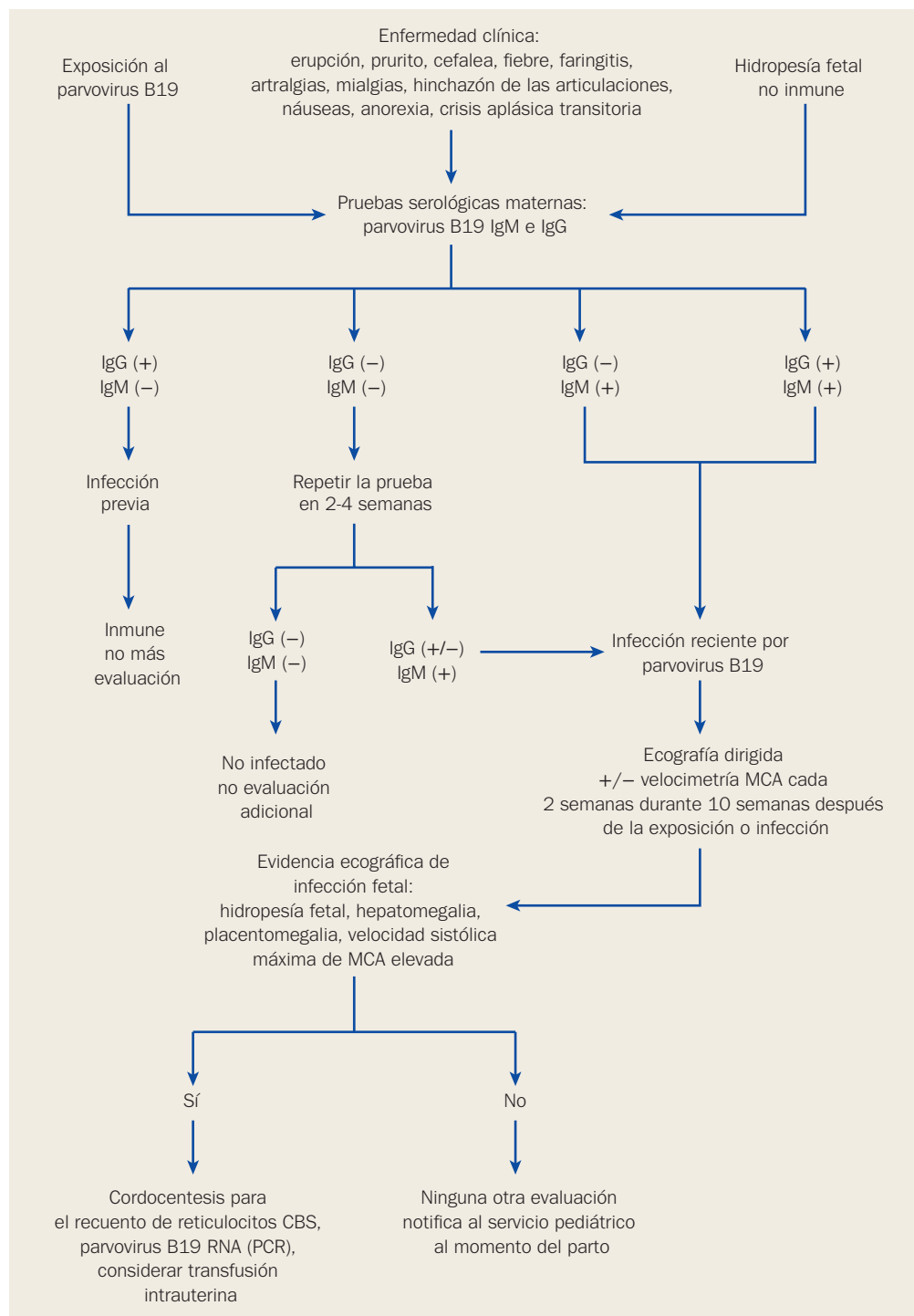


FIGURA 64-4 Algoritmo para la evaluación y el tratamiento de la infección por parvovirus B19 humano en el embarazo. CBC (*complete blood count*) = hemograma completo; IgG (*immunoglobulin G*) = inmunoglobulina G; IgM (*immunoglobulin M*) = inmunoglobulina M; MCA (*middle cerebral artery*) = arteria cerebral media; PCR (*polymerase chain reaction*) = reacción en cadena de la polimerasa; ARN (*ribonucleic Acid*) = ácido ribonucleico.

Los efectos adversos de la viremia del Nilo Occidental en el embarazo no están claros. Los datos en animales sugieren que los embriones son susceptibles y se reportó un caso de coriorretinitis y leucomalacia severa del lóbulo temporal y occipital por la infección fetal humana a las 27 semanas de gestación (Alpert, 2003; Julander, 2006). En 77 infecciones maternas del virus del Nilo Occidental reportadas inicialmente al Registro de Embarazo, hubo

cuatro abortos espontáneos, dos abortos electivos y 72 nacidos vivos, el 6% de los cuales fueron prematuros (O'Leary, 2006). Se demostró que tres de estos 72 recién nacidos tenían infección por el virus del Nilo Occidental y no se pudo establecer de manera concluyente que la infección se adquiriera de forma congénita. De las tres malformaciones principales posiblemente asociadas con la infección viral, ninguna fue confirmada definitivamente. Pridjian

y sus colegas (2016) llegaron a conclusiones similares quienes analizaron los datos del Registro de virus del Nilo Occidental de los CDC. La transmisión del virus del Nilo Occidental a través de la lactancia materna es rara.

■ Infecciones por coronavirus

Estos son virus de RNA monocatenario que prevalecen en todo el mundo. En el 2002, se observó por primera vez en China una cepa especialmente virulenta de coronavirus: *el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV)*. Se extendió rápidamente por toda Asia, Europa y América del Norte y del Sur. La tasa de letalidad se acercó a 10% en la población no embarazada y llegó a 25% en mujeres embarazadas (Lam, 2004; Wong, 2004). Aunque no se han confirmado casos adicionales desde 2004, el CDC (2013b) ahora enumera SARS-CoV como un “agente selecto” que tiene el potencial de representar una amenaza grave para la salud y seguridad públicas.

Otro novedoso coronavirus regional con una alta tasa de letalidad se detectó en el 2012: el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) (Arabi, 2017). Aunque la experiencia con el MERS-CoV es escasa en el embarazo, se ha informado que la infección causa muertes maternas y perinatales (Assiri, 2016).

■ Virus del Ébola

Como miembro de la familia Filoviridae RNA, el virus del Ébola se transmite por contacto directo de persona a persona (Kuhn, 2015). La infección produce una fiebre hemorrágica grave con inmunosupresión pronunciada y coagulopatía intravascular diseminada. El tratamiento es de apoyo y la tasa de mortalidad se acerca a 50%.

Hay pocos datos sobre la infección viral del Ébola en el embarazo (Beigi, 2017; Money, 2015; Oduyebo, 2015). El CDC concluye que las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de enfermedad grave y muerte (Jamieson, 2014). Dicho esto, ninguna evidencia sugiere que las mujeres embarazadas sean más susceptibles a la infección por el virus del Ébola. Un informe describió la infección por trofoblastos (Muehlenbachs, 2017).

■ Virus Zika

Este virus RNA de la familia Flaviviridae ha sido reconocido recientemente como el primer teratógeno principal transmitido por mosquitos (Rasmussen, 2016). Aunque el virus Zika se transmite principalmente por la picadura del mosquito, también es posible la transmisión sexual y el virus puede detectarse en los fluidos corporales durante los meses posteriores a la infección aguda (Hills, 2016; Joguet, 2017; Paz-Bailey, 2017).

Infección materno-fetal

Con recuerdos de la epidemia de rubéola en la década de 1960, en los adultos, la infección por Zika puede ser asintomática o causar síntomas leves de erupción, fiebre, cefalea, artralgia y conjuntivitis que duran unos días. El virus suele detectarse en la sangre en el momento del inicio de los síntomas y puede persistir durante días o meses en las mujeres embarazadas (Driggers, 2016; Meaney-Delman, 2016). Los anticuerpos IgM séricos generalmente se vuelven detectables dentro de las primeras dos semanas después de la aparición de los síntomas y siguen siendo una mediana de cuatro meses (Oduyebo, 2017). En raras ocasiones, el síndrome de Guillain-Barré puede desarrollarse después de una infección (Da Silva, 2017; Parra, 2016).

El feto puede estar gravemente infectado ya sea que la madre sea sintomática o no. Honein y sus colaboradores (2017) describen una tasa de infección fetal general de 6%. En un informe de 134 mujeres con resultados positivos de RT-PCR, la mortalidad

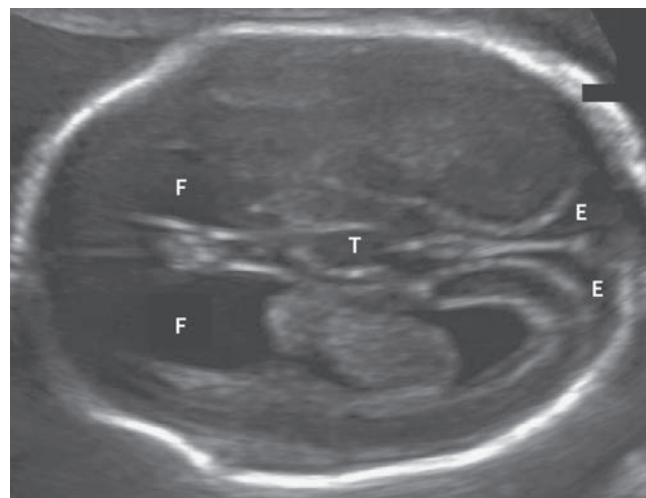


FIGURA 64-5 Vista transversal ecográfica del cráneo de un feto con infección congénita por Zika. Los hallazgos mostrados incluyen una delgada corteza cerebral, aumento del espacio extraaxial (E), ventrículos dilatados (F, T) y ausencia de cavum septum pellucidum. (Reproducido con permiso de Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, y otros. Infección por el virus Zika con viremia materna prolongada y anomalías cerebrales fetales. *N Engl J Med* 2016 Jun 2;374 (22):2142-2151.)

fetal fue de 7% (Brasil, 2016). Entre los nacidos vivos, la tasa de defectos de nacimiento fetales varía desde 5% (entre las mujeres con posible infección por Zika) hasta 15% entre las embarazadas con infección confirmada por laboratorio en el primer trimestre (Reynolds, 2017). En los fetos más gravemente afectados, se ha descrito un síndrome congénito de Zika que incluye microcefalia, lisencefalia, ventriculomegalia, calcificaciones intracraneales, anomalías oculares y contracturas congénitas (Honein, 2017; Moore, 2017; Soares de Oliveira-Szejnfeld, 2016). Los hallazgos ecográficos de un feto infectado con Zika se muestran en la [figura 64-5](#).

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de esta infección en mujeres embarazadas se realiza mediante la detección del RNA del virus Zika en sangre u orina o mediante pruebas serológicas. La detección del RNA del virus Zika por PCR confirma la infección. Las pruebas serológicas para los anticuerpos IgM de Zika pueden reaccionar de forma cruzada con otros flavivirus. Por tanto, un resultado positivo de una prueba es seguido por otra prueba que contiene anticuerpos neutralizantes específicos del virus (Oduyebo, 2017). Las recomendaciones y la interpretación de las pruebas han evolucionado para las mujeres embarazadas que son sintomáticas y aquellas que están asintomáticas pero tienen un riesgo de exposición constante. Este riesgo incluye vivir o viajar a un área con transmisión local activa. Se han descrito programas de detección a gran escala para identificar a mujeres con alto riesgo de infección por Zika asociada con los viajes (Adhikari, 2017).

Actualmente, no hay un tratamiento específico o vacuna disponible para la infección por Zika, aunque se están desarrollando varias vacunas candidatas (Beigi, 2017; Organización Mundial de la Salud, 2017). La profilaxis incluye redes protectoras y repelentes de insectos para controlar el mosquito vector y evitar el contacto sexual con parejas recientemente expuestas. Los CDC han establecido una línea directa para el embarazo (770-488-7100) y el

Registro de Embarazos con Zika de Estados Unidos (ZikaPregnancy@cdc.gov) para médicos con inquietudes relacionadas con el tratamiento de mujeres con infección o exposición al Zika.

INFECCIONES BACTERIANAS

■ Grupo A *Streptococcus*

Las infecciones causadas por *Streptococcus pyogenes* son importantes en las mujeres embarazadas. Este organismo es la causa bacteriana más frecuente de la faringitis aguda y se asocia con varias infecciones sistémicas y cutáneas. *S. pyogenes* produce numerosas toxinas y enzimas responsables de su toxicidad local y sistémica. Las cepas productoras de exotoxinas pirógenas generalmente se asocian con enfermedades graves (Shinar, 2016; Wessels, 2015). En la mayoría de los casos, la faringitis estreptocócica, la escarlatina y la erisipela no son potencialmente mortales. El tratamiento, generalmente con penicilina, es similar en mujeres embarazadas y no embarazadas.

En Estados Unidos, *S. pyogenes* con poca frecuencia causa una infección puerperal. Aun así, sigue siendo la causa más común de infección y muerte materna postparto en todo el mundo y la incidencia de estas infecciones está aumentando (Deutscher, 2011; Hamilton, 2013; Wessels, 2015). Las infecciones puerperales se discuten en detalle en el capítulo 37. A principios de la década de 1990, surgió el síndrome de choque tóxico estreptocócico, que se manifiesta por hipotensión, fiebre y evidencia de fallo multiorgánico con bacteriemia asociada. La sepsis puerperal por infección estreptococcica del grupo A se complica seriamente en 20% de los casos (Shinar, 2016). La tasa de letalidad se aproxima a 30% y las tasas de morbilidad y mortalidad mejoran con el reconocimiento temprano. El tratamiento incluye clindamicina más terapia con penicilina y, a menudo, desbridamiento quirúrgico (capítulo 47, p. 924). Ninguna vacuna para el estreptococo del grupo A está disponible comercialmente.

■ *Estreptococo* grupo B

El *Streptococcus agalactiae* es un organismo del grupo B que se puede encontrar colonizando el tracto gastrointestinal y genitourinario de 10 a 25% de las mujeres embarazadas (Kwatra, 2016). A lo largo del embarazo, el estreptococo del grupo B (GBS) se aísla de manera transitoria, intermitente o crónica. Aunque es muy probable que el organismo siempre esté presente en estas mismas mujeres, su aislamiento no siempre es homólogo.

Infección materna y perinatal

El espectro de los efectos del GBS materno y fetal varía desde la colonización asintomática hasta la septicemia. *S. agalactiae* se ha relacionado con resultados adversos del embarazo que incluyen parto prematuro, rotura prematura de membranas, corioamnionitis clínica y subclínica e infecciones fetales (Randis, 2014). El GBS también puede causar bacteriuria materna, pielonefritis, osteomielitis, mastitis posparto e infecciones puerperales. Sigue siendo la principal causa infecciosa de morbilidad y mortalidad entre los bebés en Estados Unidos (Centers for Disease Control and Prevention, 2010; Schrag, 2016).

La sepsis neonatal ha recibido la mayor atención debido a sus consecuencias devastadoras y las medidas preventivas eficaces disponibles. La infección <7 días después del nacimiento se define como una *enfermedad de aparición temprana* y se observa en 0.21/1 000 nacidos vivos (Centers for Disease Control and Prevention, 2015). Muchos investigadores utilizan un umbral de <72 horas de vida como el más compatible con la adquisición de la enfer-

medad durante el parto (Stoll, 2011). Nosotros y otros también hemos encontrado una muerte intraparto inesperada por infecciones de GBS (Nan, 2015). Tudela y asociados (2012) informaron que los recién nacidos con infección por GBS de inicio temprano a menudo tenían evidencia clínica de infección fetal durante el trabajo de parto o en el parto.

En muchos neonatos, la septicemia involucra signos de una enfermedad grave que generalmente se desarrolla dentro de las 6 a 12 horas del nacimiento. Estos incluyen dificultad respiratoria, apnea e hipotensión. Por tanto, al principio, la infección neonatal debe diferenciarse del síndrome de dificultad respiratoria causado por una producción insuficiente de surfactante (capítulo 34, p. 636). La tasa de mortalidad por enfermedad de inicio temprano ha disminuido a aproximadamente 4%, y los recién nacidos prematuros se ven afectados de manera dispar.

La *enfermedad de inicio tardío* causada por el GBS se observa en 0.32 por 1 000 nacidos vivos y generalmente se manifiesta como meningitis 1 semana a 3 meses después del nacimiento (Centers for Disease Control and Prevention, 2015). La tasa de mortalidad, aunque apreciable, es menor para la meningitis de aparición tardía que para la sepsis de aparición temprana. Desafortunadamente, no es infrecuente que los bebés supervivientes de enfermedades tanto tempranas como tardías presenten secuelas neurológicas devastadoras.

Profilaxis de las infecciones perinatales

A medida que las infecciones neonatales por GBS evolucionaron a partir de la década de 1970 y antes de la quimioprofilaxis intraparto generalizada, las tasas de sepsis de inicio temprano variaron de 2 a 3 por 1 000 nacidos vivos. Para el año 2010, estos resultados llevaron a una política del cultivo rectovaginal de detección universal para el GBS a las 35 a 37 semanas de gestación, seguida de profilaxis antibiótica intraparto para mujeres identificadas como portadoras. Estos resultados estimularon el desarrollo de criterios de identificación de laboratorio ampliados para GBS; algoritmos actualizados para la detección y la quimioprofilaxis intraparto en mujeres con temprana rotura prematura de membranas, parto prematuro o alergia a la penicilina; y describió nuevas dosis para la quimioprofilaxis con penicilina G. Después de estos cambios, la incidencia de sepsis neonatal por GBS de inicio temprano disminuyó a 0.21 casos por 1 000 nacidos vivos para 2015 (Centers for Disease Control and Prevention, 2015).

Así, durante las últimas tres décadas, se han propuesto varias estrategias para prevenir la adquisición perinatal de infecciones por GBS. Estas estrategias no se han comparado en ensayos aleatorios y son pautas basadas en el cultivo o basadas en el riesgo (Ohlsson, 2014). Estos métodos se han adoptado en Estados Unidos, pero no todos los países europeos tienen directrices (Di Renzo, 2015).

Prevención basada en cultivo. Las pautas de la CDC (2010) para GBS recomiendan un enfoque basado en cultivo, que también fue adoptado por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016e). Como se muestra en la [figura 64-6](#), esta estrategia está diseñada para identificar a las mujeres a las que se les debe administrar profilaxis antimicrobiana intraparto. Las mujeres se someten a exámenes de detección de colonización por GBS a las 35 a 37 semanas de gestación, y se administran antimicrobianos intraparto a mujeres con cultivos rectovaginales positivos para GBS. El caldo de enriquecimiento selectivo seguido de subcultivo mejora la detección. Además, se están desarrollando técnicas más rápidas como sondas de DNA y NAAT (Helali, 2012). Un hermano anterior con enfermedad invasiva por GBS y la identificación de bacteriuria por GBS en el embarazo actual también se consideran indicaciones de profilaxis.

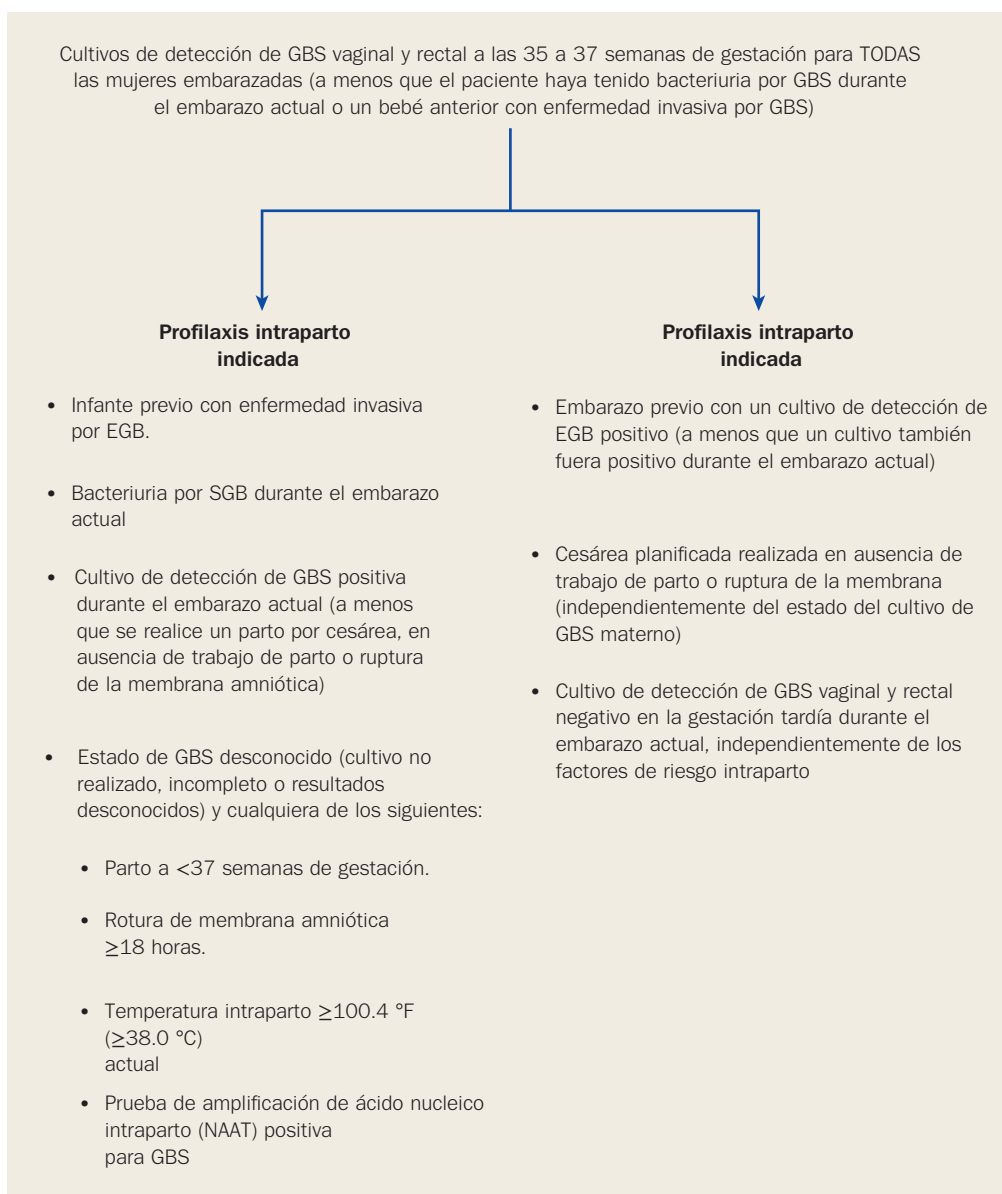


FIGURA 64-6 Indicaciones para la profilaxis intraparto para prevenir la enfermedad estreptocócica perinatal del grupo B (GBS) bajo una estrategia de detección prenatal universal basada en cultivos combinados vaginales y rectales obtenidos a las 35 a 37 semanas de gestación. (Tomado de los Centers for Disease Control and Prevention, 2010.)

Prevención basada en el riesgo. Este enfoque se recomienda para las mujeres en trabajo de parto y cuyo cultivo de GBS no se conoce. Se basa en los factores de riesgo asociados con la transmisión GBS intraparto. La quimioprofilaxis intraparto se administra a mujeres que presentan cualquiera de los siguientes síntomas: parto <37 semanas, rotura de membranas ≥18 horas o temperatura intraparto ≥100.4 °F (≥38.0 °C). Las mujeres con GBS durante el embarazo actual y las mujeres con un bebé previo con enfermedad invasiva de GBS de inicio temprano también reciben quimioprofilaxis.

En el Hospital Parkland en 1995 y antes de las directrices de consenso, adoptamos y seguimos utilizando el enfoque basado en el riesgo para el tratamiento intraparto de mujeres con alto riesgo. Es importante destacar que además, todos los recién nacidos a término que no recibieron profilaxis intraparto se trataron en la sala de parto con penicilina G acuosa, de 50 000 a 60 000 unidades por vía intramuscular. Las tasas de sepsis por GBS de inicio temprano disminuyeron a 0.4 a 0.66 por 1 000 nacidos vivos (Sta-

fford, 2012; Wendel, 2002). La sepsis de inicio temprano no GBS disminuyó de 0.66 a 0.24 por 1 000 nacidos vivos (Stafford, 2012). Por tanto, este enfoque tiene resultados similares a los informados por el CDC (2010) para la prevención basada en cultivo.

Vacuna GBS

Las concentraciones de anticuerpos capsulares específicos de serotipo se correlacionan clínicamente con la enfermedad neonatal por GBS. Se han probado vacunas que producen anticuerpos, pero ninguna está disponible clínicamente (Donders, 2016; Kobayashi, 2016; Madhi, 2016).

Profilaxis antimicrobiana intraparto

Los antimicrobianos preventivos administrados 4 o más horas antes del parto son altamente efectivos (Fairlie, 2013). Independientemente del método de detección, la penicilina sigue siendo el agente de primera línea para la profilaxis, y la ampicilina es una alternativa

CUADRO 64-3 Regímenes para la profilaxis antimicrobiana intraparto para la enfermedad perinatal por GBS

Régimen	Tratamiento
Recomendado	Penicilina G, dosis inicial de 5 millones de unidades IV, luego de 2.5 a 3.0 millones de unidades IV cada 4 horas hasta el parto
Alternativa	Ampicilina, dosis inicial de 2 g IV, luego 1 g IV cada 4 horas o 2 g cada 6 horas hasta el parto
Alérgica a la penicilina	
Pacientes sin alto riesgo de anafilaxia.	Cefazolina, dosis inicial de 2 g IV, luego 1 g IV cada 8 horas hasta el parto
Pacientes con alto riesgo de anafilaxia y con GBS susceptible a la clindamicina	Clindamicina, 900 mg IV cada 8 horas hasta el parto
Pacientes con alto riesgo de anafilaxia y con GBS resistentes a la clindamicina o susceptibilidad desconocida	Vancomicina, 1 g IV cada 12 horas hasta el parto

GBS = estreptococo del grupo B; IV = intravenoso.
Datos del Verani, 2010.

aceptable (cuadro 64-3). A las mujeres con alergia a la penicilina y sin antecedentes de anafilaxia se les administra cefazolina (Briody, 2016). Aquellos con alto riesgo de anafilaxia deben realizarse pruebas de susceptibilidad antimicrobiana para excluir la resistencia a la clindamicina. Los aislamientos sensibles a la clindamicina pero resistentes a la eritromicina deben realizarse una prueba de la zona D para evaluar la resistencia inducible a la clindamicina. Si se confirma la resistencia a la clindamicina, se debe administrar vancomicina. La eritromicina ya no se usa en pacientes alérgicos a la penicilina.

En la figura 64-7 se muestran recomendaciones adicionales para el tratamiento del parto prematuro espontáneo, amenaza de parto prematuro o tempranas roturas prematuras de membranas. Las

mujeres que se someten a cesárea antes del parto con membranas intactas no necesitan quimioprofilaxis intraparto por GBS, independientemente del estado de colonización por GBS o de la edad gestacional.

■ Staphylococcus aureus resistente a la meticilina

Staphylococcus aureus es un organismo piógeno grampositivo y es considerado el más virulento de las especies estafilocócicas. Coloniza principalmente las fosas nasales, la piel, los tejidos genitales y la orofaringe. Aproximadamente 20% de los individuos normales

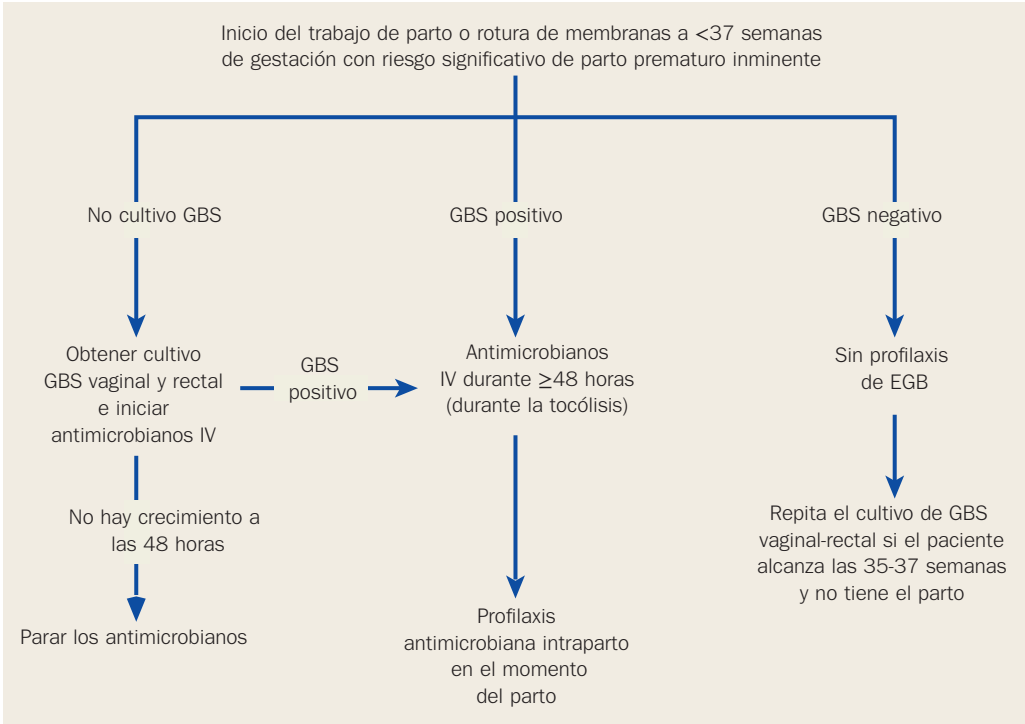


FIGURA 64-7 Muestra de algoritmo para profilaxis para mujeres con enfermedad por estreptococos del grupo B (GBS) y amenaza de parto prematuro. Este algoritmo no es un curso exclusivo del tratamiento y las variaciones que incorporan circunstancias individuales o preferencias institucionales pueden ser apropiadas. IV = intravenoso. (Adaptado de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2016a.)

son portadores persistentes, 30 a 60% son portadores intermitentes y 20 a 50% son no portadores (Gorwitz, 2008). La colonización se considera el mayor factor de riesgo de infección (Marzec, 2016; Sheffield, 2013). El *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA) coloniza sólo 2% de los adultos, pero contribuye significativamente a la carga de la atención médica (Gorwitz, 2008). Las infecciones por MRSA se asocian con un mayor costo y mayores tasas de mortalidad en comparación con las de *S. aureus* (MSSA) sensible a la meticilina (Beigi, 2009; Butterly, 2010).

El SARM adquirido en la comunidad (CA-MRSA) se diagnostica cuando se le identifica en un entorno ambulatorio o dentro de las 48 horas de la hospitalización en una persona sin factores de riesgo tradicionales. Dichos factores de riesgo incluyen una infección previa por MRSA, hospitalización, diálisis o cirugía en el último año y catéteres o dispositivos permanentes (Dantes, 2013). Las infecciones por MRSA asociadas al hospital (HA-MRSA) son nosocomiales. La mayoría de los casos de MRSA en mujeres embarazadas son CA-MRSA.

MRSA y embarazo

La colonización anovaginal con *S. aureus* se identifica en 10 a 25% de las pacientes obstétricas (Top, 2010). Las infecciones de piel y tejidos blandos son la presentación más común de MSRA en las mujeres embarazadas (figura 64-8). Se han notificado casos de mastitis y abscesos mamarios en hasta una cuarta parte de los casos de MSRA que complican el embarazo (Laibl, 2005; Lee, 2010). Los abscesos perineales, las infecciones de la herida en sitios como las incisiones abdominales y de episiotomía y la corioamnionitis también se asocian con MRSA (Pimentel, 2009; Thurman, 2008). Finalmente, se ha informado osteomielitis (Nguyen, 2015; Tanamai, 2016).

Se ha informado un aumento en las infecciones por CA-MRSA en las unidades de cuidados intensivos neonatales y en las salas de recién nacidos. En estos entornos, la infección se asocia con frecuencia con infecciones de la piel maternas y de los profesionales de la salud y la leche materna infectada. La transmisión vertical es rara (Jiménez-Truque, 2012; Pinter, 2009).

Tratamiento

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América ha publicado las pautas para el tratamiento de las infecciones por MSRA (Liu,



FIGURA 64-8 Esta paciente anteparto presentó múltiples microabscesos pequeños para los cuales el cultivo identificó *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. (Usado con permiso del Dr. Stephan Shivvers.)

2011). Las infecciones superficiales no complicadas se manejan principalmente mediante el drenaje y el cuidado local de las heridas. Aunque históricamente no se enfatizó, la evidencia reciente sugiere beneficios de la terapia con antibióticos además de la incisión y el drenaje de abscesos más pequeños (Daum, 2017; Forcade, 2012). Las infecciones superficiales graves, especialmente aquellas que no responden a la atención local o aquellas en pacientes con comorbilidades médicas, se tratan con antibióticos apropiados para MRSA. La celulitis purulenta debe tratarse empíricamente para CA-MRSA hasta que los resultados del cultivo estén disponibles.

La mayoría de las cepas de CA-MRSA son sensibles al trimetoprim-sulfametoxazol y a la clindamicina (Miller, 2015; Talan, 2016). La rifampicina desarrolla rápidamente resistencia y no debe usarse como monoterapia. El linezolid, aunque es eficaz contra el MSRA, es costoso y hay poca información sobre su uso en el embarazo. La doxiciclina, la minociclina y la tetraciclina, aunque son eficaces para las infecciones por MSRA, no deben usarse durante el embarazo. La vancomicina sigue siendo el tratamiento de primera línea para las infecciones graves por MSRA en pacientes hospitalizados.

El control y la prevención de HA-MRSA y CA-MRSA se basan en la higiene adecuada de las manos y la prevención del contacto piel a piel o el contacto con los apósitos para heridas. La descolonización debe considerarse sólo en los casos en que un paciente desarrolla infecciones superficiales recurrentes a pesar de las medidas de higiene óptimas o si se produce una transmisión continua entre los hogares o los contactos cercanos (Liu, 2011). Las medidas de descolonización incluyen el tratamiento nasal con mupirocina, baños de gluconato de clorhexidina y terapia oral con rifampicina si las medidas anteriores han fallado. La descolonización de rutina no es efectiva en la población obstétrica general. Para las mujeres con infección por CA-MRSA probada por cultivo durante el embarazo, agregamos vancomicina de dosis única a la profilaxis perioperatoria de betalactámico de rutina para partos por cesárea y laceraciones perineales de orden superior. La lactancia materna en estas mujeres no está prohibida, pero se recomienda una higiene y atención óptimas para los pequeños cortes de la piel.

■ Listeriosis

La *Listeria monocytogenes* es una causa poco frecuente pero probablemente no diagnosticada de sepsis neonatal (Kylat, 2016). Este bacilo grampositivo intracelular facultativo puede aislarse de las heces de 1 a 5% de los adultos. Se piensa que casi todos los casos de listeriosis son transmitidos por los alimentos. Los brotes han sido causados por verduras crudas, ensalada de col, sidra de manzana, melones, leche, queso fresco estilo mexicano, pescado ahumado y alimentos procesados como paté, hummus, salchichas y carnes frías en rebanadas (Centers for Disease Control and Prevention, 2013e).

Las infecciones por *Listeria* son más comunes en mujeres embarazadas, pacientes inmunocomprometidos y personas muy mayores o jóvenes. Se estima que la incidencia de estas infecciones en el embarazo es hasta 100 veces mayor que en la población general (Kourtis, 2014; Rouse, 2016). En 1 651 casos reportados desde el 2009 al 2011, los CDC encontraron que 14% estaba en mujeres embarazadas (Silk, 2013). No está claro por qué las mujeres embarazadas aún representan un número significativo de estos casos reportados. Una hipótesis es que las mujeres embarazadas son susceptibles debido a la disminución de la inmunidad mediada por células (Baud, 2011).

Infección materna y fetal

La listeriosis durante el embarazo puede ser asintomática o puede causar una enfermedad febril que se confunde con influenza, pielo-

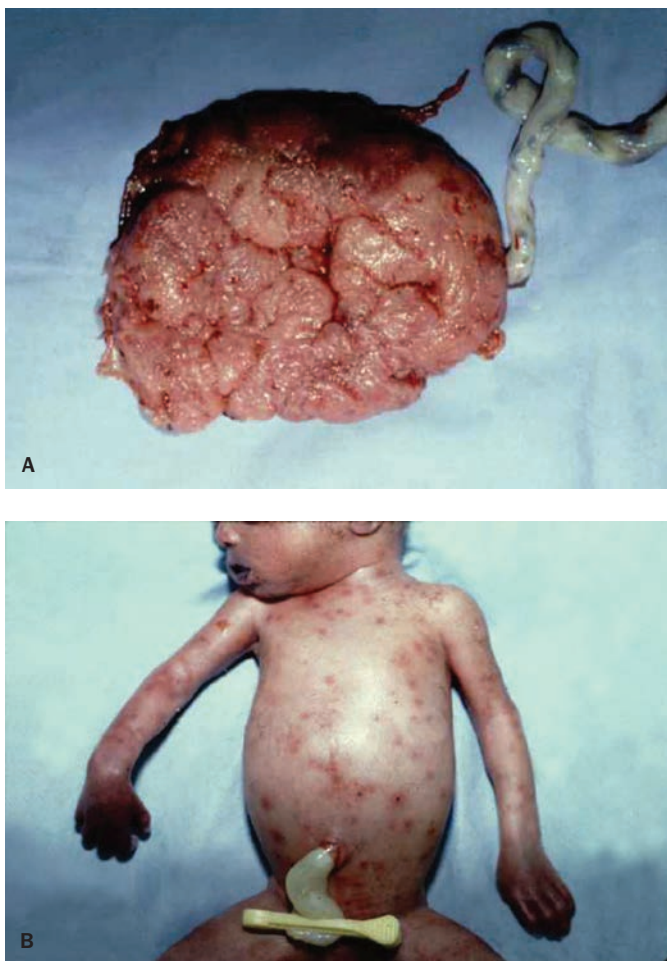


FIGURA 64-9 La placenta pálida (A) y el bebé muerto (B) resultaron de la listeriosis materna.

nefritis o meningitis (Centers for Disease Control and Prevention, 2013e). El diagnóstico usualmente no es aparente hasta que los hemocultivos son positivos. La infección oculta o clínica también puede estimular el parto. El líquido amniótico descolorido, pardusco o teñido con meconio es común con la infección fetal, incluso en gestaciones prematuras. La listeriosis materna causa una infección fetal que, de manera característica, produce lesiones granulomatosas diseminadas con *microabscesos* (figura 64-9). La corioamnionitis es común, y las lesiones placentarias incluyen múltiples macroabscesos bien demarcados. Las infecciones neonatales de inicio temprano y tardío son similares a la sepsis por estreptococo del grupo B. En una revisión de 222 casos, la infección provocó un aborto o muerte fetal en 20% y la sepsis neonatal se desarrolló en 68% de los recién nacidos sobrevivientes (Mylonakis, 2002). En un gran estudio prospectivo de cohorte, 24% de las madres experimentaron pérdida fetal, pero ninguna después de las 29 semanas de gestación (Charlier, 2017). Sin embargo, se ha informado una tasa de mortalidad neonatal de 21% (Sapuan, 2017).

El tratamiento con ampicilina más gentamicina generalmente se recomienda debido al sinergismo contra las especies de *Listeria* (Rouse, 2016). El Trimethoprim-sulfamethoxazole puede administrarse a mujeres alérgicas a la penicilina. El tratamiento materno en la mayoría de los casos también es eficaz para la infección fetal (Chan, 2013). No hay vacuna disponible. La prevención consiste en lavar los vegetales crudos, cocinar todos los alimentos crudos y evi-

tar los alimentos relacionados que se mencionaron anteriormente (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016d).

■ Salmonelosis

Las infecciones por especies de *Salmonella* continúan siendo una causa importante de enfermedades transmitidas por los alimentos (Peques, 2012). Seis serotipos, incluidos los subtipos de *Salmonella typhimurium* y *enteritidis*, representan la mayoría de los casos en Estados Unidos. La gastroenteritis no tifoidea por *Salmonella* se contrae a través de alimentos contaminados. Los síntomas que incluyen diarrea no sanguinolenta, dolor abdominal, fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos comienzan de 6 a 48 horas después de la exposición. El diagnóstico se realiza mediante estudios de las heces (capítulo 54, p. 1048). Las soluciones cristaloides intravenosas se dan para la rehidratación. Los antimicrobianos no se administran en infecciones no complicadas porque no suelen acortar la enfermedad y pueden prolongar el estado de portador convaleciente. Si la gastroenteritis se complica con la bacteriemia, los antimicrobianos se administran como se explica a continuación. Raros informes de casos han relacionado la bacteriemia por *Salmonella* con el aborto (Coughlin, 2002).

La fiebre tifoidea causada por *Salmonella typhi* sigue siendo un problema de salud mundial, aunque no es común en Estados Unidos. La infección se transmite por ingestión oral de alimentos, agua o leche contaminados. En mujeres embarazadas, la enfermedad es más probable que ocurra durante las epidemias o en aquellas con infección por HIV (Hedriana, 1995). En años anteriores, la fiebre tifoidea anteparto dio lugar al aborto, el parto prematuro y la muerte materna o fetal (Dildy, 1990).

El tratamiento preferido son las fluoroquinolonas y las cefalosporinas de tercera generación. Para la fiebre entérica (tifoidea), las pruebas de sensibilidad antimicrobiana son importantes debido al desarrollo de cepas resistentes a los medicamentos (Crump, 2015). Las vacunas contra la fiebre tifoidea no parecen tener efectos dañinos cuando se administran a mujeres embarazadas y se administran en una epidemia o antes de viajar a áreas endémicas.

■ Shigelosis

La disentería bacilar causada por *Shigella* es una causa relativamente común y altamente contagiosa de diarrea exudativa inflamatoria en adultos. La shigelosis es más común en niños que asisten a guarderías y se transmite por vía fecal-oral. Las manifestaciones clínicas varían desde diarrea leve hasta disentería severa, heces con sangre, calambres abdominales, tenesmo, fiebre y toxicidad sistémica. Aunque la shigelosis puede ser autolimitada, la atención cuidadosa al tratamiento de la deshidratación es esencial en los casos graves. ¡Hemos atendido a mujeres embarazadas en las que la diarrea secretora excedía 10 L/día! La terapia antimicrobiana es imperativa y el tratamiento efectivo durante el embarazo incluye fluoroquinolonas, ceftriaxona o azitromicina. La resistencia a los antimicrobianos está emergiendo rápidamente y las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos pueden ayudar a guiar la terapia adecuada (Centers for Disease Control and Prevention, 2016). La shigelosis puede estimular las contracciones uterinas y causar un parto prematuro (Parisot, 2016).

■ Enfermedad de Hansen

También conocida como lepra, esta infección crónica es causada por *Mycobacterium leprae* y es rara en este país. El diagnóstico se confirma por PCR. El tratamiento con múltiples fármacos con dapsona, rifampicina y clofazimina se recomienda para el tratamiento y generalmente es seguro durante el embarazo (Gimovs-

ky, 2013; Ozturk, 2017). Duncan (1980) informó una incidencia excesiva de recién nacidos con bajo peso al nacer entre las mujeres infectadas. La placenta no está involucrada y aparentemente la infección neonatal se adquiere por transmisión de piel a piel o por pequeñas gotas (Duncan, 1984). La transmisión vertical es común en madres no tratadas (Moschella, 2004).

■ Enfermedad de Lyme

La enfermedad de Lyme, causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, es la enfermedad transmitida por vectores más comúnmente informada en Estados Unidos (Centers for Disease Control and Prevention, 2017c). La borreliosis de Lyme sigue a las picaduras de garrapatas del género *Ixodes*. Hay tres etapas (Steere, 2015). La infección temprana, etapa 1, causa una lesión cutánea local distintiva, *eritema migratorio*, que puede estar acompañada por un síndrome similar a la gripe y adenopatía regional. Si no se trata, la infección diseminada (etapa 2) sigue en días o semanas. La afectación multisistémica es frecuente, pero predominan las lesiones cutáneas, artralgias, mialgias, carditis y meningitis. Si aún no se trata después de varias semanas o meses, la infección tardía o persistente (etapa 3) se manifiesta en quizá la mitad de los pacientes. Se adquiere inmunidad natural y la enfermedad entra en una fase crónica en aproximadamente 1%. Algunos pacientes permanecen asintomáticos, pero otros en la fase crónica desarrollan diversas manifestaciones cutáneas, articulares o neurológicas (Shapiro, 2014).

El diagnóstico clínico es importante porque las pruebas serológicas y de PCR tienen muchos escollos (Steere, 2015). Se recomienda la prueba serológica de IgM e IgG en la infección temprana y se realiza una electrotransferencia o prueba de Western blot para su confirmación. Idealmente, la evaluación serológica aguda y convaleciente se completa si es posible, sin embargo, las tasas de falsos positivos y negativos son altas.

El tratamiento óptimo de la enfermedad de Lyme fue publicado por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (Sánchez, 2016). Para la infección temprana, se recomienda el tratamiento con doxiciclina, amoxicilina o cefuroxima durante 14 días, aunque generalmente se evita la doxiciclina en el embarazo. Se administra un ciclo de 14 a 28 días de IV ceftriaxona, cefotaxima o penicilina G para infecciones tempranas complicadas que incluyen meningitis, carditis o infecciones diseminadas. La artritis crónica y el síndrome de enfermedad post-Lyme se tratan con regímenes orales o intravenosos prolongados, sin embargo, los síntomas responden mal al tratamiento (Steere, 2015).

Ninguna vacuna está disponible comercialmente. Evitar las áreas con enfermedad de Lyme endémica y mejorar el control de las garrapatas en esas áreas es la prevención más efectiva. El autoexamen con la eliminación de las garrapatas dentro de las 36 horas posteriores al contacto reduce el riesgo de infección (Hayes, 2003). Para las picaduras de garrapatas reconocidas dentro de las 72 horas, una dosis oral única de doxiciclina de 200 mg puede reducir el desarrollo de la infección.

Varios informes describen la enfermedad de Lyme en el embarazo, aunque faltan grandes series. Se ha confirmado la transmisión transplacentaria, pero no se han identificado de manera concluyente efectos congénitos de la borreliosis materna (Shapiro, 2014; Walsh, 2006). El tratamiento oportuno de la infección materna temprana debe prevenir la mayoría de los resultados adversos del embarazo (Mylonas, 2011).

■ Tuberculosis

El diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis durante el embarazo se analizan en detalle en el capítulo 51 (p. 995).

INFECCIONES POR PROTOZOARIOS

■ Toxoplasmosis

El parásito intracelular obligado *Toxoplasma gondii* tiene un ciclo de vida con dos etapas distintas (Kim, 2015). La etapa *felina* tiene lugar en el gato, el huésped definitivo y su presa. Los oocistos no esporulados se excretan en las heces. En el estadio no felino, los quistes tisulares que contienen bradicitos u ooquistes son ingeridos por el huésped intermedio, incluidos los humanos. El ácido gástrico digiere los quistes para liberar bradizoitos, que infectan el epitelio del intestino delgado. Aquí, se transforman en taquizoitos que se dividen rápidamente, los cuales pueden infectar todas las células dentro del mamífero huésped. Las defensas inmunes humorales y mediadas por células eliminan la mayoría de estas, pero se desarrollan quistes en los tejidos. Su persistencia de por vida es la forma crónica de toxoplasmosis.

La infección humana se adquiere al comer carne cruda o poco cocida infectada con quistes tisulares o por contacto con ooquistes de heces de gato contaminada en la cama, suelo o agua. La infección previa se confirma mediante pruebas serológicas y su prevalencia depende de la localización geográfica y el genotipo del parásito. En Estados Unidos, la seroprevalencia en personas de 10 a 19 años es de 5 a 30%, y esto puede superar 60% en las personas mayores de 50 años (Kim, 2015). Por tanto, un segmento importante de mujeres embarazadas en este país es susceptible a la infección. La incidencia de infección prenatal que resulta en el nacimiento de un recién nacido con toxoplasmosis congénita varía de 0.8 por 10 000 nacidos vivos en Estados Unidos a 10 por 10 000 en Francia (Cook, 2000). Entre 400 y 4 000 casos de toxoplasmosis congénita se diagnostican anualmente en Estados Unidos (Jones, 2014).

Infección materna y fetal

La mayoría de las infecciones maternas agudas son subclínicas y sólo se detectan mediante pruebas serológicas prenatales o neonatales. En algunos casos, los síntomas maternos pueden incluir fatiga, fiebre, dolor de cabeza, dolor muscular y a veces, una erupción maculopapular y una linfadenopatía cervical posterior. En adultos inmunocompetentes, la infección inicial confiere inmunidad, y la infección antes del embarazo casi elimina cualquier riesgo de transmisión vertical. Sin embargo, la infección en mujeres inmunocomprometidas puede ser grave y la reactivación puede causar encefalitis, retinocoroiditis o lesiones masivas. La infección materna se asocia con una tasa de parto prematuro cuatro veces mayor antes de las 37 semanas (Freeman, 2005).

La incidencia y la gravedad de la toxoplasmosis fetal dependen de la edad gestacional en el momento de la infección materna. Los riesgos de infección fetal aumentan con la edad gestacional. Un metaanálisis estimó que el riesgo era de 15% a las 13 semanas, de 44% a las 26 semanas y de 71% a las 36 semanas (SYROCOT Study Group, 2007). A la inversa, la gravedad de la infección fetal es mucho mayor al comienzo del embarazo y es más probable que estos fetos tengan hallazgos clínicos de infección (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017).

Es importante destacar que la mayoría de los fetos infectados nacen sin estigmas evidentes de toxoplasmosis. Los neonatos clínicamente afectados suelen tener una enfermedad generalizada que se expresa como bajo peso al nacer, hepatoesplenomegalia, ictericia y anemia. Algunos tienen principalmente enfermedades neurológicas con calcificaciones intracraneales y con hidrocefalia o microcefalia (Dhombres, 2017). Muchos eventualmente desarrollan coriorretinitis y exhiben discapacidades de aprendizaje. Esta tríada clásica —coriorretinitis, calcificaciones intracraneales e hi-

drocefalia— suele ir acompañada de convulsiones. Los neonatos infectados con signos clínicos están en riesgo de complicaciones a largo plazo (Abdoli, 2014; Wallon, 2014).

Detección y diagnóstico

Con el anticuerpo IgG confirmado antes del embarazo, no existe riesgo de que el feto se infecte de forma congénita. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) no recomienda el examen prenatal para la toxoplasmosis en áreas de baja prevalencia, incluidos Estados Unidos. La detección debe realizarse en mujeres embarazadas inmunocomprometidas, incluidas aquellas con infección por HIV. En áreas de alta prevalencia de toxoplasmosis, por ejemplo, Francia y Austria, el examen de rutina ha resultado en una disminución de la enfermedad congénita (Kim, 2015; Wallon, 2013).

Las mujeres embarazadas con sospecha de toxoplasmosis deben ser examinadas. El parásito rara vez se detecta en tejidos o fluidos corporales. La IgG antitoxoplasma se desarrolla dentro de 2 a 3 semanas después de la infección, alcanza un pico de 1 a 2 meses y generalmente persiste durante toda la vida, a veces con titulaciones altas. Aunque los anticuerpos IgM aparecen 10 días después de la infección y generalmente se vuelven negativos dentro de 3 a 4 meses, pueden permanecer detectables durante años. Por tanto, los anticuerpos IgM no se usan solos para diagnosticar la toxoplasmosis aguda (Dhokal, 2015). Los mejores resultados se obtienen con el Perfil Serológico de Toxoplasma realizado en el Instituto de Investigación de la Fundación Médica de Palo Alto (www.toxolab@pamf.org). La avidez de IgG por el toxoplasma aumenta con el tiempo. Por tanto, si se encuentra un resultado de IgG de alta avidez, se excluye la infección en los 3 a 5 meses anteriores. Hay disponibles múltiples pruebas que permiten que los resultados de alta avidez confirmen la infección latente con un valor predictivo positivo de 100% (Villard, 2013).

Se sospecha de toxoplasmosis congénita cuando la ecografía revela hallazgos como hidrocefalia, calcificaciones intracraneales o hepáticas, ascitis, engrosamiento de la placenta, intestino hiperecogénico y restricción del crecimiento. El diagnóstico prenatal de la toxoplasmosis congénita se realiza mediante la amplificación por PCR del DNA del toxoplasma en líquido amniótico (Filisetti, 2015; Montoya, 2008). La sensibilidad de la PCR varía con la edad gestacional y es más baja antes de las 18 semanas (Romand, 2001).

Tratamiento

Ningún ensayo clínico aleatorizado ha evaluado el beneficio y la eficacia del tratamiento para disminuir el riesgo de infección congénita. Una revisión sistemática de los datos de 1 438 embarazos tratados encontró evidencia débil del tratamiento temprano para reducir los riesgos congénitos de toxoplasmosis (SYROCOT Study Group, 2007). El tratamiento se ha asociado con una reducción en las tasas de secuelas neurológicas graves y muerte neonatal (Cortina-Borja, 2010).

El tratamiento prenatal se basa en dos regímenes: espiramicina sola o una combinación de pirimetamina-sulfonamida administrada combinada con ácido fólico (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017). Estos dos regímenes también se han utilizado de forma consecutiva (Hotop, 2012). Hay poca evidencia que apoye el uso de un régimen específico (Montazeri, 2017; Valentini, 2015). Dicho esto, la mayoría de los expertos usarán espiramicina en mujeres con infección aguda en las primeras etapas del embarazo para reducir la transmisión vertical. Debido a que no atraviesa la placenta, la espiramicina no se puede usar para tratar una infección fetal. La pirimetamina-sulfadiazina con ácido fólico se selecciona para la infección materna después de las 18 semanas de gestación o si se sospecha una infección fetal.

Prevención

No existe una vacuna para la toxoplasmosis, por lo que es necesario evitar la infección para prevenir la infección congénita. Los esfuerzos incluyen: 1) cocinar la carne a temperaturas seguras; 2) pelar o lavar bien las frutas y verduras; 3) limpiar todas las superficies de preparación de alimentos y los utensilios que hayan estado en contacto con carne cruda, aves, mariscos o frutas y verduras sin lavar; 4) usar guantes al cambiar la arena para gatos o delegar este deber y 5) evitar alimentar a los gatos con carne cruda o poco hecha y mantener a los gatos dentro de la casa. Aunque se recomiendan estos pasos preventivos, no hay datos que respalden su efectividad (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017; Di Mario, 2015).

Malaria

Esta infección por protozoos sigue siendo una crisis de salud mundial y causa 2 000 muertes por día en todo el mundo (White, 2015). La malaria ha sido efectivamente erradicada en Europa y en la mayor parte de América del Norte y las tasas de mortalidad en todo el mundo han disminuido en más de 25%. En Estados Unidos, la mayoría de los casos de malaria son importados, algunos en personal militar que regresa (Mace, 2017). Transmitidas por mosquitos *Anopheles* infectados, seis especies de *Plasmodium* causan enfermedades en los seres humanos: *falciparum*, *vivax*, dos especies de *oval*, *malariae* y *knowlesi*.

Malaria y embarazo

Las mujeres embarazadas tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones por malaria (Kourtis, 2014). Los anticuerpos contra el antígeno de superficie del parásito VAR2CSA median la acumulación placentaria de eritrocitos infectados y conducen a los efectos nocivos de la malaria (Mayor, 2015). A través de este mecanismo, parte de la inmunidad se acumula con la paridad y se denomina *inmunidad antipalúdica específica del embarazo*. Irónicamente, el tratamiento de la malaria amortigua esta inmunidad y el resurgimiento en el embarazo se ha documentado en Mozambique (Mayor, 2015).

Infección materna y fetal

Los hallazgos clínicos son fiebre, escalofríos y síntomas parecidos a la gripe, como dolores de cabeza, mialgia y malestar, que pueden ocurrir a intervalos. Los síntomas son menos severos con las recurrencias. La malaria puede estar asociada con anemia e ictericia y las infecciones por *falciparum* pueden causar insuficiencia renal, coma y muerte. Dicho esto, muchos adultos sanos pero infectados en áreas endémicas son asintomáticos debido a la inmunidad parcial. Las mujeres embarazadas, aunque a menudo asintomáticas, se dice que tienen más probabilidades de desarrollar síntomas tradicionales (Desai, 2007).

Las infecciones por malaria durante el embarazo, ya sean sintomáticas o asintomáticas, se asocian con tasas más altas de morbilidad y mortalidad perinatal (Menéndez, 2007; Nosten, 2007). Los resultados adversos incluyen muerte fetal, parto prematuro, bajo peso al nacer y anemia materna. Los dos últimos se documentan con mayor frecuencia (Machado Filho, 2014; McClure, 2013). La infección materna está asociada con una tasa de 14% de recién nacidos con bajo peso al nacer en todo el mundo (Eisele, 2012). Estos resultados perinatales adversos se correlacionan con altos niveles de parasitemia placentaria (Rogerson, 2007). Esto último ocurre cuando se acumulan eritrocitos, monocitos y macrófagos parasitados en las áreas vasculares de la placenta (figura 64-10). Las infecciones por *P. falciparum* son las peores y la infección temprana aumenta el riesgo de aborto. La incidencia de ma-

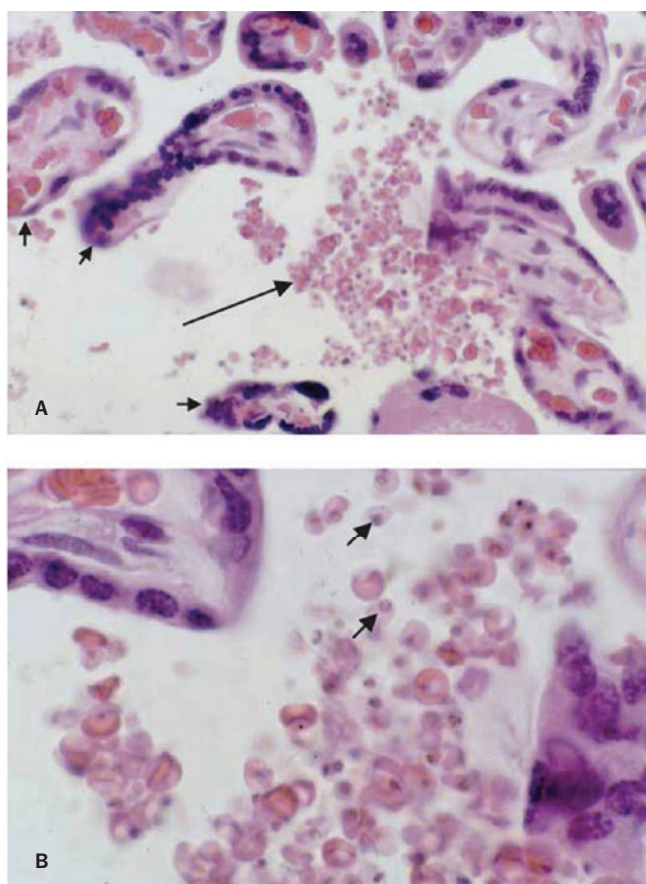


FIGURA 64-10 Fotomicrografía de la malaria placentaria. **A.** Se observan múltiples glóbulos rojos infectados (*flecha larga y negra*) en el espacio intervilloso de esta placenta. Se muestran varias vellosidades cortadas en sección transversal y tres están resaltadas (*flechas cortas*). **B.** Mayor aumento de la imagen (A). Se observan múltiples eritrocitos infectados y se identifican dos (*flechas*).

laria aumenta significativamente en los dos últimos trimestres y en el posparto (Diagne, 2000). A pesar de esto, la malaria congénita ocurre en <5% de los recién nacidos de madres infectadas

Diagnóstico y tratamiento

La identificación de parásitos mediante la evaluación microscópica de un frotis de sangre gruesa y delgada sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico. Sin embargo, en mujeres con bajas densidades de parásitos, la sensibilidad de la microscopia es baja. Los antígenos específicos de la malaria ahora se están utilizando para las pruebas de diagnóstico rápido. No sólo su sensibilidad sigue siendo un problema en el embarazo, sino que estas pruebas no están disponibles de forma rutinaria (Kashif, 2013; White, 2015).

Para el tratamiento, los fármacos antipalúdicos más utilizados no están contraindicados en el embarazo. La Organización Mundial de la Salud recomienda que todos los pacientes infectados que viven o viajan desde áreas endémicas se traten con un régimen basado en artemisinina para la malaria por *P. falciparum* sin complicaciones (Tarning, 2016). El CDC (2013c) recomienda el uso de atovaquone-proguanil o artemeter-lumefantrine sólo si otras opciones de tratamiento no están disponibles o no se toleran.

El CDC (2013c) recomienda que las mujeres embarazadas diagnosticadas con malaria no complicada causada por *P. vivax*, malaria, ovals y *P. falciparum* sensible a la cloroquina deben tratarse con cloroquina o hidroxicloroquina. Para las mujeres infectadas con *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos, un agente de primera línea para personas no embarazadas es artemeter-lumefantrine. Otra opción principal es artesunato más mefloquina o artesunato más dihidroartemisinina-piperacina (White, 2015). El Grupo de estudio PREGACT (2016) comparó recientemente cuatro medicamentos a base de artemisinina en 3 428 mujeres embarazadas con paludismo falciparum y no informó efectos adversos maternos ni perinatales graves. Los regímenes de tratamiento de segunda línea son artesunato; quinina más tetraciclina, doxiciclina o clindamicina; o atovaquona-proguanil. El *P. vivax* resistente a la cloroquina se debe tratar con mefloquina. *P. vivax* o *P. ovale* sensibles a la cloroquina deben tratarse con cloroquina durante el embarazo y luego con la primaquina posparto. Se ha informado la resistencia a todos los medicamentos antimaláricos, incluidos los compuestos a base de artemisinina recientemente agregados.

Los regímenes de tratamiento para las infecciones de malaria no complicadas y graves en el embarazo se detallan en: www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment. El CDC también mantiene una línea directa para la malaria para recomendaciones de tratamiento (855-856-4713).

Prevención y quimiopprofilaxis

El control y la prevención de la malaria dependen de la quimiopprofilaxis cuando se viaja o vive en áreas endémicas. El control de vectores también es importante. La malla tratada con insecticida, los insecticidas piretroides y el repelente de insectos a base de DEET disminuyen las tasas de malaria en las áreas endémicas. Estos son bien tolerados en el embarazo (Menéndez, 2007). Si es necesario viajar, se recomienda la quimiopprofilaxis.

La profilaxis con cloroquina e hidroxicloroquina es segura y bien tolerada durante el embarazo. La profilaxis reduce las tasas de infección placentaria de 20 a 4% en mujeres asintomáticas infectadas en áreas sin resistencia a la cloroquina (Cot, 1992). Para los viajeros a áreas con *P. falciparum* resistente a la cloroquina, se recomienda la profilaxis con mefloquina (Freedman, 2016). Una evaluación comparó la profilaxis durante el embarazo con sulfadoxina-pirimetamina o dihidroartemisinina-piperacina y descubrió que esta última es más efectiva (Kakuru, 2016). La primaquina y la doxiciclina están contraindicadas en el embarazo y los datos son insuficientes para el uso de atovaquona/proguanil. Los últimos regímenes de quimiopprofilaxis para el embarazo se pueden obtener en el sitio web de salud de los viajeros de los CDC en: www.cdc.gov/malaria/travelers/drugs.html. El CDC también publica información de salud para viajes internacionales (The Yellow Book) en: www.cdc.gov/yellowbook. Para las mujeres que viven en áreas endémicas, se encontró que el tratamiento preventivo intermitente es superior a la detección intermitente con tratamiento (Desai, 2015).

■ Amebiasis

Aproximadamente 10% de la población mundial está infectada con *Entamoeba histolytica* y la mayoría son asintomáticos (Andrade, 2015). Sin embargo, la disentería amebiana puede tomar un curso fulminante durante el embarazo, con fiebre, dolor abdominal y heces con sangre. El pronóstico es peor si se complica por un absceso hepático. El diagnóstico se realiza mediante la identificación de quistes o trofozoitos de *E. histolytica* dentro de una muestra de heces. La terapia es similar a la de las mujeres no embarazadas y el metronidazol o tinidazol son los fármacos preferidos para la

colitis amebiana y la enfermedad invasiva. Las infecciones no invasivas pueden tratarse con yodoquinol o paromomicina.

INFECCIONES MICÓTICAS

La infección micótica diseminada, generalmente neumonitis, durante el embarazo es poco frecuente con coccidiomicosis, blastomicosis, criptococosis o histoplasmosis. Su identificación y tratamiento se consideran en el capítulo 51 (p. 995).

PRECAUCIONES DE VIAJE DURANTE EL EMBARAZO

Las viajeras embarazadas enfrentan riesgos médicos generales, obstétricos y potencialmente peligrosos. Varias fuentes proporcionan información sobre viajes (Freedman, 2016). La Federación Internacional de Medicina Tropical tiene información completa disponible en www.iftm-hp.org y la Sociedad Internacional de Medicina de Viajes publica información en www.istm.org/bodyofknowledge. Además, *The Yellow Book*, mencionado anteriormente, por los CDC tiene una amplia información sobre viajes relacionados con el embarazo y la lactancia materna.

BIOTERRORISMO

El concepto de bioterrorismo implica la liberación deliberada de bacterias, virus u otros agentes infecciosos para causar enfermedades o la muerte. Estos agentes naturales a menudo se alteran para aumentar su infectividad o su resistencia a la terapia médica. Los proveedores de atención médica deben estar alertas ante aumentos significativos en el número de personas con enfermedades febriles acompañadas de síntomas respiratorios o con erupciones que no se asocian fácilmente con enfermedades comunes. Se recomienda a los clínicos que se comuniquen con el departamento de salud de su estado o con los CDC para obtener información y recomendaciones actuales. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016a) ha abordado la preparación ante desastres para los obstetras. Proporciona tanto consideraciones generales como recomendaciones para la preparación del hospital y problemas específicos de obstetricia.

■ Viruela

El virus de la viruela causa la viruela y se considera un arma seria. El virus es altamente transmisible y tiene una tasa de letalidad general de 30%. El último caso de viruela en Estados Unidos se reportó en 1949 y en todo el mundo se reportó en Somalia en 1977. Nishiura (2006) ha revisado la morbilidad y mortalidad perinatal y materna severas causadas por la viruela. La tasa de letalidad de la viruela en el embarazo es de 61% si la mujer embarazada no está vacunada. Las tasas de muerte fetal, aborto, trabajo de parto prematuro y parto y muerte neonatal aumentan significativamente en los embarazos complicados por esta infección.

Debido a que la vacuna contra la viruela actualmente disponible se fabrica con el virus de la vacuna viva, el embarazo debe retrasarse durante 4 semanas en los receptores. En general, no se administra a mujeres embarazadas debido al riesgo de la vaccinia fetal, una complicación rara pero grave. Sin embargo, la vacunación involuntaria contra la viruela durante el embarazo no se ha asociado de manera convincente con malformaciones fetales o nacimientos prematuros (Badell, 2015). Además, no se han notificado casos de vaccinia fetal con la exposición a la vacuna contra

la viruela de segunda generación. El Registro de Vacuna contra la Viruela en el Embarazo sigue activo, y las mujeres vacunadas aún están inscritas: DOD.NHRC-birthregistry@mail.mil.

■ Ántrax

El *Bacillus anthracis* es una bacteria aerobia formadora de esporas y grampositiva. Puede causar tres tipos principales de ántrax clínico: inhalatorio, cutáneo y gastrointestinal (Centers for Disease Control and Prevention, 2017a). Los ataques de ántrax bioterroristas de 2001 involucraron ántrax por inhalación (Inglesby, 2002). Las esporas se inhalan y se depositan en los alvéolos. Están engullidos por macrófagos y germinan en los ganglios linfáticos mediastínicos. El periodo de incubación suele ser inferior a 1 semana, pero puede durar hasta 2 meses. En el plazo de 1 a 5 días desde el inicio de los síntomas, la segunda etapa es anunciada por la aparición brusca de dificultad respiratoria grave y fiebre alta. La mediastinitis y la linfadenitis torácica hemorrágica son frecuentes. Las radiografías de tórax muestran un mediastino ensanchado. Las tasas de letalidad con ántrax por inhalación son altas, incluso con antibióticos agresivos y terapia de apoyo (Holty, 2006).

El ántrax que afecta a las mujeres embarazadas y su tratamiento fueron revisados por Meaney-Delman y colaboradores (2012, 2013). Ellos reportaron datos sobre 20 mujeres embarazadas y en posparto. La tasa de mortalidad general fue de 80%, con una tasa de pérdida fetal o neonatal de 60%. Es de destacar que la mayoría de los casos fueron publicados antes de la llegada de los antibióticos.

Los regímenes para la profilaxis contra el ántrax después de la exposición se administran durante 2 meses. Los CDC recomiendan que las mujeres embarazadas y lactantes asintomáticas con exposición documentada a *B. anthracis* reciban profilaxis posterior a la exposición con ciprofloxacina, 500 mg por vía oral dos veces al día durante 60 días (Hendricks, 2014; Meaney-Delman, 2013). La amoxicilina, 500 mg por vía oral tres veces al día, puede sustituirse si se demuestra que la cepa es sensible. En el caso de la alergia a la ciprofloxacina y la alergia o resistencia a la penicilina, se administra doxiciclina, 100 mg por vía oral dos veces al día, durante 60 días. Los riesgos del ántrax superan con creces cualquier riesgo fetal de la doxiciclina (Meaney-Delman, 2013).

La vacuna contra el ántrax es un producto inactivado, libre de células que requiere tres inyecciones durante 28 días. La vacunación generalmente se evita en el embarazo porque los datos de seguridad son limitados. La vacunación involuntaria de mujeres embarazadas con la vacuna no se ha relacionado con un aumento significativo en las tasas de malformación fetal o aborto involuntario (Conlin, 2015; Ryan, 2008). La vacuna contra el ántrax es un complemento esencial de la profilaxis antimicrobiana posterior a la exposición, incluso en el embarazo.

■ Otros agentes bioterroristas

Otros agentes de bioterrorismo de categoría A incluyen *Francisella tularensis* (tularemia, *Clostridium botulinum*), botulismo, *Yersinia pestis* (plaga) y fiebres hemorrágicas virales (p. ej., Ébola, Marburg, Lassa y Machupo). Las pautas para estos agentes biológicos están evolucionando y se detallan en el sitio web de CDC Bioterrorism: emergency.cdc.gov/bioterrorism/index.asp.

REFERENCIAS

- Abdoli A, Dalimi A, Arbabi M, et al. Neuropsychiatric manifestations of latent toxoplasmosis on mothers and their offspring. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(13):1368.
- Adams LL, Gungor S, Turan S, et al. When are amniotic fluid viral PCR studies indicated in prenatal diagnosis? *Prenat Diagn* 2012;32(1):88.

- Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction* 2013;146(5):R151.
- Adhikari EH, Nelson DF, Johnson KA, *et al.* Infant outcomes among women with Zika virus infection during pregnancy: results of a large prenatal Zika screening program. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:292.e1.
- Ahn KH, Park YJ, Hong SC, *et al.* Congenital varicella syndrome: a systematic review. *J Obstet Gynaecol* 2016;36(5):563.
- Alpert SG, Ferguson J, Noël LP. Intrauterine West Nile virus: ocular and systemic findings. *Am J Ophthalmol* 2003;136(4):733.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Hospital disaster preparedness for obstetricians and facilities providing maternity care. *Committee Opinion* No. 555, March 2013, Reaffirmed 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Influenza vaccination during pregnancy. *Committee Opinion* núm. 608, September 2014, Reaffirmed 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Integrating immunizations into practice. *Committee Opinion* núm. 661, abril 2016c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of pregnant women with presumptive exposure to *Listeria monocytogenes*. *Committee Opinion* núm. 614, diciembre, 2014, Reaffirmed 2016d.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Committee Opinion* núm. 485, abril 2011, Reaffirmed 2016e.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Cytomegalovirus, parvovirus B9, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Practice Bulletin* núm. 151, junio 2015, Reaffirmed 2017.
- Andrade RM, Reed SL. Amebiasis and infection with free-living amebae. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York, McGraw-Hill; 2015. p. 1363.
- Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, *et al.* Middle East respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2017;376(6):584.
- Arvin AM, Fast P, Myers M, *et al.* Vaccine development to prevent cytomegalovirus disease: report from the National Vaccine Advisory Committee. *Clin Infect Dis* 2004;39:233.
- Assiri A, Abedi GR, Al Masri M, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus infection during pregnancy: a report of 5 cases from Saudi Arabia. *Clin Infect Dis* 2016;63(7):951.
- Auriti C, Piersigilli F, De Gasperi MR, *et al.* Congenital varicella syndrome: still a problem? *Fetal Diagn Ther* 2009;25(2):224.
- Azam AZ, Vial Y, Fawer CL, *et al.* Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2001;97:443.
- Badell ML, Meaney-Delman D, Tuuli MG, *et al.* Risks associated with small-pox vaccination in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125(6):1439.
- Bates T. Poliomyelitis in pregnancy, fetus and newborn. *Am J Dis Child* 1955;90:189.
- Baud D, Greub G. Intracellular bacteria and adverse pregnancy outcomes. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1312.
- Beau AB, Hurault-Delarue C, Vial T, *et al.* Safety of oseltamivir during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database. *BJOG* 2014;121(7):895.
- Beigi RH. Emerging infectious diseases in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2017;129(5):896.
- Beigi RH, Bunge K, Song Y, *et al.* Epidemiologic and economic effects of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in obstetrics. *Obstet Gynecol* 2009;113:983.
- Beigi RH, Venkataramanan R, Caritis SN. Oseltamivir for influenza in pregnancy. *Semin Perinatol* 2014;38(8):503.
- Bonvicini F, Puccetti C, Salfi NC, *et al.* Gestational and fetal outcomes in B19 maternal infection: a problem of diagnosis. *J Clin Microbiol* 2011;49(10):3514.
- Brasil P, Pereira JP, Moreira ME, *et al.* Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med* 2016;375(24):2321.
- Briody VA, Albright CM, Has P, *et al.* Use of cefazolin for group B streptococci prophylaxis in women reporting a penicillin allergy without anaphylaxis. *Obstet Gynecol* 2016;127(3):577.
- Brown GC, Karunas RS. Relationship of congenital anomalies and maternal infection with selected enteroviruses. *Am J Epidemiol* 1972;95:207.
- Brown KE. Parvovirus infections. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York, McGraw-Hill; 2015.
- Buchanan R, Bonthius DJ. Measles virus and associated central nervous system sequelae. *Semin Pediatr Neurol* 2012;19:107.
- Butterly A, Schmidt U, Wiener-Kronish J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization, its relationship to nosocomial infection, and efficacy of control methods. *Anesthesiology* 2010;113:1453.
- Callaghan WM, Creanga AA, Jamieson DJ. Pregnancy related mortality resulting from influenza in the United States during the 2009-2010 pandemic. *Obstet Gynecol* 2015;126(3):486.
- Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococci disease. Revised guidelines from the CDC. *MMWR* 2010;59(10):1.
- Centers for Disease Control and Prevention. Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1)—United States, abril 2009-agosto 2010. *MMWR* 2011;60(35):1193.
- Centers for Disease Control and Prevention. FDA approval of an extended period for administering VarizIG for postexposure prophylaxis of varicella. *MMWR* 2012;61(12):212.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2013–2014. *MMWR* 2013a;62(7):1.
- Centers for Disease Control and Prevention. Severe acute respiratory syndrome (SARS). 2013b. Available at: <https://www.cdc.gov/sars/index.html>. Consultado octubre 7, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of malaria: guidelines for clinicians (United States). Part 3: Alternatives for pregnant women and treatment of severe malaria. 2013c. Available at: http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/clinicians3.html. Consultado octubre 7, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of VarizIG—United States. *MMWR* 2013d;62(28):574.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: listeria illnesses, deaths, and outbreaks—United States, 2009–2011. *MMWR* 2013e;62(22):148.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rubella and congenital rubella syndrome control and elimination—global progress, 2000–2012. *MMWR* 2013f;62(48):983.
- Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core surveillance (ABCs): group B Streptococcus, 2015. Available at: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gbs15.pdf>. Consultado octubre 6, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. Shigella—shigellosis. 2016. Disponible en: <https://www.cdc.gov/shigella/general-information.html>. Consultado octubre 7, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. Anthrax. 2017a. Available at: <https://www.cdc.gov/anthrax/index.html>. Consultado en octubre 7, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. Hantavirus. 2017b. Available at: <https://www.cdc.gov/hantavirus/>. Consultado en octubre 7, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. Lyme disease: data and statistics. 2017c. Disponible en: <https://www.cdc.gov/lyme/stats/index.html>. Consultado en octubre 7, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. Measles (rubeola): for health-care professionals. 2017d. Disponible en: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html>. Consultado en octubre 7, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza (flu): guidance for clinicians on the use of rapid influenza diagnostic tests. 2017e. Disponible en: http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/clinician_guidance_ridt.htm. Consultado en octubre 7, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. West Nile virus. 2017f. Disponible en: <https://www.cdc.gov/westnile/index.html>. Consultado en octubre 7, 2017.
- Chambers CD, Johnson DL, Xu R, *et al.* Safety of the 2010–11, 2011–12, 2012–13, and 2013–14 seasonal influenza vaccines in pregnancy: birth defects, spontaneous abortion, preterm delivery, and small for gestational age infants, a study from the cohort arm of VAMPSS. *Vaccine* 2016;34(37):4443.
- Chan BT, Hohmann E, Barshak MB, *et al.* Treatment of listeriosis in first trimester of pregnancy. *Emerg Infect Dis* 2013;19:839.
- Chandra PC, Patel H, Schiavello HJ, *et al.* Successful pregnancy outcome after complicated varicella pneumonia. *Obstet Gynecol* 1998;92:680.
- Charlier C, Perrodeau E, Leclercq A, *et al.* Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:510.
- Chauvet A, Dewilde A, Thomas D, *et al.* Ultrasound diagnosis, management and prognosis in a consecutive series of 27 cases of fetal hydrops following maternal parvovirus B19 infection. *Fetal Diagn Ther* 2011;30(1):41.
- Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, *et al.* Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 2007;356:1121.
- Cheeran MC, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev* 2009;22(1):99.

- Chen YH, Lin HC, Lin HC. Increased risk of adverse pregnancy outcomes among women affected by herpangina. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(1):49.e1.
- Chiu MH, Meatherall B, Nikolic A, *et al*. Subacute sclerosing panencephalitis in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2016;16(3):366.
- Cohen JL. Enterovirus, parechovirus and reovirus infection. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al* (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York, McGraw-Hill; 2015a.
- Cohen YZ, Dolin R. Influenza. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al* (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York, McGraw-Hill; 2015b.
- Conlin AM, Bukowinski AT, Gumbs GR, *et al*. Analysis of pregnancy and infant health outcomes among women in the National Smallpox Vaccine in Pregnancy Registry who received anthrax vaccine adsorbed. *Vaccine* 2015;33(36):4387.
- Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, *et al*. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *BMJ* 2000;321:14.
- Cortina-Borja MTan HK, Wallon M, *et al*. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med* 2010;7(10):1.
- Cot M, Roisin A, Barro D, *et al*. Effect of chloroquine chemoprophylaxis during pregnancy on birth weight: results of a randomized trial. *Am J Trop Med Hyg* 1992;46:21.
- Coughlin LB, McGuigan J, Haddad NG, *et al*. Salmonella sepsis and miscarriage. *Clin Microbiol Infect* 2002;9:866.
- Crespo AC, Van der Zwan A, Ramalho-Santos J, *et al*. Cytotoxic potential of decidual NK cells and CD8+ T cells awakened by infections. *J Reprod Immunol* 2017;119:85.
- Crump JA, Sjolund-Karlsson M, Gordon MA, *et al*. Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive salmonella infections. *Clin Microbiol Rev* 2015;28(4):901.
- Da Silva IRE, Frontera JA, Bispo de Filippis AN, *et al*. Neurologic complications associated with the Zika virus in Brazilian adults. *JAMA Neurol* 2017;74(10):1190.
- Dantes R, Mu Y, Belflower R, *et al*. National burden of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, United States, 2011. *JAMA Intern Med* 2013;173(21):1970.
- Daum RS, Miller LG, Immergluck L. A placebo-controlled trial of antibiotics for smaller skin abscesses. *N Engl J Med* 2017;376:2345.
- De Haan TR, Beersman MF, Oepkes D, *et al*. Parvovirus B19 infection in pregnancy: maternal and fetal viral load measurements related to clinical parameters. *Prenat Diagn* 2007;27:46.
- De Jong EP, Lindenburg IT, Van Klink JM, *et al*. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:204.e1.
- De Jong EP, Walther FJ, Kroes AC, *et al*. Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management. *Prenat Diagn* 2011;31(5):419.
- Dembinski J, Eis-Hübinger AM, Maar J, *et al*. Long term follow up of serostatus after maternofetal parvovirus B19 infection. *Arch Dis Child* 2003;88:219.
- Desai M, Gutman J, L'anziva A, *et al*. Intermittent screening and treatment or intermittent preventive treatment with dihydroartemisinin-piperaquine versus intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for the control of malaria during pregnancy in western Kenya: an open-label, three-group, randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2015;386(10012): 2507.
- Desai M, ter Kuile F, Nosten F, *et al*. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007;7:93.
- Deutscher M, Lewis M, Zell ER, *et al*. Incidence and severity of invasive *Streptococcus pneumoniae*, group A *Streptococcus*, and group B *Streptococcus* infections among pregnant and postpartum women. *Clin Infect Dis* 2011;53(2):114.
- Dhakal R, Gajurel K, Pomares C, *et al*. Significance of a positive toxoplasma immunoglobulin M test result in the United States. *J Clin Microbiol* 2015;53(11):3601.
- Dhombres F, Friszer S, Maurice P, *et al*. Prognosis of fetal parenchymal cerebral lesions without ventriculomegaly in congenital toxoplasmosis infection. *Fetal Diagn Ther* 2017;41(1):8.
- Diagne N, Rogier C, Sokhna CS, *et al*. Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period. *N Engl J Med* 2000;343:598.
- Dildy GA III, Martens MG, Faro S, *et al*. Typhoid fever in pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 1990;35:273.
- Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, *et al*. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD006171.
- Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, *et al*. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(7):766.
- Donders GG, Halperin SA, Devlieger R, *et al*. Maternal immunization with an investigational trivalent group B streptococcal vaccine: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2016;127(2):213.
- Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, *et al*. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *N Engl J Med* 2016;374(22):2142.
- Duncan ME. Babies of mothers with leprosy have small placentae, low birth weights and grow slowly. *BJOG* 1980;87:461.
- Duncan ME, Fox H, Harkness RA, *et al*. The placenta in leprosy. *Placenta* 1984;5:189.
- Dunstan HJ, Mill AC, Stephens S, *et al*. Pregnancy outcome following maternal use of zanamivir or oseltamivir during the 2009 influenza A/H1N1 pandemic: a national prospective surveillance study. *BJOG* 2014;121(7):901.
- Duryea EL, Sheffield JS. Influenza: threat to maternal health. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015;42(2):355.
- Egaña-Ugrinovic G, Goncé A, Garcia L, *et al*. Congenital cytomegalovirus infection among twin pairs. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(21):3439.
- Eisele TP, Larsen DA, Anglewicz PA, *et al*. Malaria prevention in pregnancy, birthweight, and neonatal mortality: a meta-analysis of 32 national cross-sectional datasets in Africa. *Lancet Infect Dis* 2012;12:942.
- Enders G, Bäder U, Lindemann L, *et al*. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn* 2001;21:362.
- Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, *et al*. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994;343:1548.
- Enders M, Weidner A, Zoellner I, *et al*. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 2004;24:513.
- Fairlie T, Zell ER, Schrag S. Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset Group B streptococcal disease. *Obstet Gynecol* 2013;121(3):570.
- Fell DB, Savitz DA, Kramer MS, *et al*. Maternal influenza and birth outcomes: systematic review of comparative studies. *BJOG* 2017;124(1):48.
- Fiebelkorn AP, Redd SB, Gallagher K, *et al*. Measles in the United States during the postelimination era. *J Infect Dis* 2010;202(10):1520.
- Filisetti D, Year H, Villard O, *et al*. Contribution of neonatal amniotic fluid testing to diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2015;53(5):1719.
- Forcade NA, Wiederhold NP, Ryan L, *et al*. Antibacterials as adjuncts to incision and drainage for adults with purulent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) skin infections. *Drugs* 2012;72:339.
- Forsnes EV, Eggleston MK, Wax JR. Differential transmission of adenovirus in a twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;91:817.
- Fowler KB, Stagno S, Pass RF, *et al*. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992;326:663.
- Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2003;289:1008.
- Fowler SL. A light in the darkness: predicting outcomes for congenital cytomegalovirus infections. *J Pediatr* 2000;137:4.
- Fragiadakis GK, Baca QJ, Gherardini PF, *et al*. Mapping the fetomaternal peripheral immune system at term pregnancy. *J Immunol* 2016;197(11):4482.
- Freedman DO, Chen LH, Kozarsky PE. Medical considerations before international travel. *N Engl J Med* 2016;375(3):247.
- Freeman K, Oakley L, Pollak A, *et al*. Association between congenital toxoplasmosis and preterm birth, low birthweight and small for gestational age birth. *BJOG* 2005;112:31.
- Gimovsky AC, Macri CJ. Leprosy in pregnant woman, United States. *Emerg Infect Dis* 2013;19:10.
- Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001–2004. *J Infect Dis* 2008;197:1226.
- Grant GB, Reef SE, Dabbagh A, *et al*. Global progress toward rubella and congenital rubella syndrome control and elimination—2004–2014. *MMWR* 2015;64(37):1052.
- Granwehr BP, Lillibridge KM, Higgs S, *et al*. West Nile virus: where are we now? *Lancet Infect Dis* 2004;4:547.
- Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, *et al*. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:476.
- Hamilton SM, Stevens DL, Bryant AE. Pregnancy-related Group A streptococcal infections: temporal relationship between bacterial acquisition,

- infection onset, clinical findings, and outcome. *Clin Infect Dis* 2013;57:870.
- Harjulehto T, Aro T, Hovi T, *et al.* Congenital malformations and oral polio-virus vaccination during pregnancy. *Lancet* 1989;1:771.
- Hayes EB, Piesman J. How can we prevent Lyme disease? *N Engl J Med* 2003;348:2424.
- Hedriana HL, Mitchell JL, Williams SB. Salmonella typhi chorioamnionitis in a human immunodeficiency virus-infected pregnant woman. *J Reprod Med* 1995;40:157.
- Helali NE, Giovangrandi Y, Guyot K, *et al.* Cost and effectiveness of intra-partum Group B streptococcus polymerase chain reaction screening for term deliveries. *Obstet Gynecol* 2012;119(4):822.
- Hendricks KA, Wright ME, Shadomy SV, *et al.* Centers for Disease Control and Prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults. *Emerg Infect Dis* 2014;20(2):1.
- Hills SL, Russell K, Hennessey M, *et al.* Transmission of Zika virus through sexual contact with travelers to areas of ongoing transmission—Continental United States. *MMWR* 2016;65(8):215.
- Holty JE, Bravata DM, Liu H, *et al.* Systemic review: a century of inhalational anthrax cases from 1900 to 2005. *Ann Intern Med* 2006;144:270.
- Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, *et al.* Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. *JAMA* 2017;317(1):59.
- Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2012;54(11):1545.
- Howard MJ, Doyle TJ, Koster FT, *et al.* Hantavirus pulmonary syndrome in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1999;29:1538.
- Hutton J, Rowan P, Greisinger A, *et al.* Rubella monitoring in pregnancy as a means for evaluating a possible reemergence of rubella. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(5):534.e1.
- Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Rev Med Virol* 2010;20:311.
- Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA, *et al.* Anthrax as a biological weapon, 2002. *JAMA* 2002;287:2236.
- Irving WL, James DK, Stephenson T, *et al.* Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG* 2000;107:1282.
- Jamieson DJ, Uyeke TM, Callaghan WM, *et al.* What obstetrician-gynecologists should know about Ebola: a perspective from the Centers for Disease Control and Prevention. *Obstet Gynecol* 2014;124(5):1005.
- Jespersen C, Helmuth IG, Krause TG. Varicella-zoster immunoglobulin treatment in pregnant women in Denmark from 2005 to 2015: descriptive epidemiology and follow-up. *Epidemiol Infect* August 18, 2016 [Epub ahead of print].
- Jimenez-Truque N, Tedeschi S, Saye EJ, *et al.* Relationship between maternal and neonatal *Staphylococcus aureus* colonization. *Pediatrics* 2012;129:e1252.
- Joguët G, Mansuy JM, Matusali G, *et al.* Effect of acute Zika virus infection on sperm and virus clearance in body fluids: a prospective observational study. *Lancet Infect Disease* August 21, 2017 [Epub ahead of print].
- Jones JL, Parise ME, Fiore AE. Neglected parasitic infections in the United States: toxoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg* 2014;90(5):794.
- Julander JG, Winger QA, Rickards LF, *et al.* West Nile virus infection of the placenta. *Virology* 2006;347:175.
- Kakuru A, Jagannathan P, Muhindo MK, *et al.* Dihydroartemisinin-Piperaquine for the prevention of malaria in pregnancy. *N Engl J Med* 2016;374(10):928.
- Kanengisser-Pines B, Hazan Y, Pines G, *et al.* High cytomegalovirus IgG avidity is a reliable indicator of past infection in patients with positive IgM detected during the first trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 2009;37:15.
- Kashif AH, Adam GK, Mohammed AA, *et al.* Reliability of rapid diagnostic test for diagnosing peripheral and placental malaria in an area of unstable malaria transmission in Eastern Sudan. *Diagn Pathol* 2013;8:59.
- Kharbanda EO, Vasquez-Benitez G, Romitti PA, *et al.* First trimester influenza vaccination and risks for major structural birth defects in offspring. *J Pediatr* 2017;187:234.
- Kim K, Kasper LH. Toxoplasma infections. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York, McGraw-Hill; 2015.
- Kimberlin DW, Sanchez PJ, Ahmed A, *et al.* Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015;372(10):933.
- Kobayashi M, Schrag SJ, Alderson MR, *et al.* WHO consultation on group B streptococcus vaccine development: report from a meeting held on 27-28 April 2016. *Vaccine* diciembre 22, 2016 [Epub ahead of print].
- Koro'lkova EL, Lozovskaia LS, Tadtava LI, *et al.* The role of prenatal coxsackie virus infection in the etiology of congenital heart defects in children. *Kardiologiia* 1989;29:68.
- Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med* 2014;370(23):2211.
- Krow-Lucal E, Lindsey NP, Lehman J, *et al.* West Nile virus and other nationally notifiable diseases—United States. *MMWR* 2017;66(2):51.
- Kuhn JH. Ebolavirus and marburgvirus infections. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York, McGraw-Hill; 2015.
- Kurppa K, Holmberg PC, Kuosma E, *et al.* Anencephaly and maternal common cold. *Teratology* 1991;44:51.
- Kutty PK, Kyaw MH, Dayan GH, *et al.* Guidance for isolation precautions for mumps in the US: a review of the scientific basis for policy change. *Clin Infect Disease* 2010;50(112):169.
- Kwatra G, Cunningham MC, Merrill E, *et al.* Prevalence of maternal colonization with group B streptococcus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16(9):1076.
- Kylat RI, Bartholomew A, Cramer N, *et al.* Neonatal listeriosis: uncommon or misdiagnosed? *J Neonatal Perinatal Med* 2016;9(3):313.
- Laibl VR, Sheffield JS, Roberts S, *et al.* Clinical presentation of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:461.
- Lam CM, Wong SF, Leung TN, *et al.* A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG* 2004;111:771.
- Lambert N, Strebel P, Orenstein W. Rubella. *Lancet* 2015;385:2297.
- Lamont RF, Sobel JD, Carrington D, *et al.* Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG* 2011a;118:1155.
- Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, *et al.* Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG* 2011b;118(2):175.
- Lassen J, Jensen AK, Bager P, *et al.* Parvovirus B19 infection in the first trimester of pregnancy and risk of fetal loss: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2012;176(9):803.
- Lee IW, Kang L, Hsu HP, *et al.* Puerperal mastitis requiring hospitalization during a nine-year period. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:332.e1.
- Leruez-Ville M, Ghout I, Bussi eres L, *et al.* In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(4):462.e1.
- Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, *et al.* Risk factors for congenital cytomegalovirus infection following primary and nonprimary maternal infection: a prospective neonatal screening study using polymerase chain reaction in saliva. *Clin Infect Dis* 2017;65(3):398.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, *et al.* Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:e18.
- Lynberg MC, Khoury MJ, Lu X, *et al.* Maternal flu, fever, and the risk of neural tube defects: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1994;140:244.
- Mace KE, Arguin PM. Malaria Surveillance—United States, 2014. *MMWR* 2017;66(12):1.
- Mace G, Sauvan M, Castaigne V, *et al.* Clinical presentation and outcome of 20 fetuses with parvovirus B19 infection complicated by severe anemia and/or fetal hydrops. *Prenat Diagn* 2014;34(11):1023.
- Machado Filho AC, Da Costa EP, da Costa EP, *et al.* Effects of vivax malaria acquired before 20 weeks of pregnancy on subsequent changes in fetal growth. *Am J Trop Med Hyg* 2014;90(2):371.
- Madhi SA, Cutland CL, Jose L, *et al.* Safety and immunogenicity of an investigational maternal trivalent group B streptococcus vaccine in healthy women and their infants: a randomised phase 1b/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16(8):923.
- Mandelbrot L. Fetal varicella—diagnosis, management, and outcome. *Prenat Diagn* 2012;32(6):511.
- Marin M, G uris D, Chaves SS, *et al.* Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007;56(4):1.
- Marin M, Willis ED, Marko A, *et al.* Closure of varicella-zoster virus-containing vaccines pregnancy registry—United States. *MMWR* 2014;22:63.
- Marzec NS, Bessesen MT. Risk and outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia among patients admitted with and without MRSA nares colonization. *Am J Infection Control* 2016;44:405.
- Mayama M, Yoshihara M, Kokabu T, *et al.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with a parvovirus B19 infection during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;124(Pt 2 Suppl 1):438.

- Mayor A, Bardajf A, Macete E, *et al.* Changing trends in *P. falciparum* burden, immunity, and disease in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;373(17):1607.
- McClure EM, Goldenberg RL. Infection and stillbirth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14(4):182.
- McClure EM, Goldenberg RL, Dent AE, *et al.* A systematic review of the impact of malaria prevention in pregnancy on low birth weight and maternal anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;121:103.
- McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, *et al.* Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2013;62(4):1.
- Meaney-Delman D, Oduyebo T, Polen KN, *et al.* Prolonged detection of Zika virus RNA in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2016;128(4):724.
- Meaney-Delman D, Rasmussen SA, Beigi RH, *et al.* Prophylaxis and treatment of anthrax in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2013;122(4):885.
- Meaney-Delman D, Zotti ME, Rasmussen SA, *et al.* Anthrax cases in pregnant and postpartum women. *Obstet Gynecol* 2012;120(6):1439.
- Meijer WJ, Van Noortwijk AG, Bruinse HW, *et al.* Influenza virus infection in pregnancy: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(8):797.
- Melamed N, Whittle W, Kelly EN, *et al.* Fetal thrombocytopenia in pregnancies with fetal human parvovirus-B19 infection. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:793.e1.
- Mendelson E, Aboundy Y, Smetana Z, *et al.* Laboratory assessment and diagnosis of congenital viral infections: rubella, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), parvovirus B19 and human immunodeficiency virus (HIV). *Reprod Toxicol* 2006;21:350.
- Menéndez C, D'Alessandro U, ter Kuile FO: Reducing the burden of malaria in pregnancy by preventive strategies. *Lancet Infect Dis* 2007;7:126.
- Mertz Z, Geraci J, Winkup J, *et al.* Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine* 2017;35(4):521.
- Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982;2:781.
- Miller LG, Daum RS, Creech CB, *et al.* Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N Engl J Med* 2015;372(12):1093.
- Modlin F. Perinatal echovirus and group B coxsackievirus infections. *Clin Perinatol* 1988;15:233.
- Money D, Infectious Disease Committee Members, Yudin MH, *et al.* SOBC committee opinion on the management of a pregnant woman exposed to or infected with Ebola virus disease in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(2):182.
- Montazeri M, Sharif M, Sarvi S, *et al.* A systematic review of in vitro and in vivo activities of anti-toxoplasma drugs and compounds (2006-2016). *Front Microbiol* 2017;8(25):1.
- Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008;47:554.
- Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, *et al.* Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatr* 2017;171(3):288.
- Moschella SL. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:417.
- Muehlenbachs A, De la Rosa Vazquez O, Bausch DG, *et al.* Ebola virus disease in pregnancy: clinical, histopathologic, and immunohistochemical findings. *J Infect Dis* 2017;215(1):64.
- Mylonakis E, Paliou M, Hohmann EL, *et al.* Listeriosis during pregnancy. *Medicine* 2002;81:260.
- Mylonas I. Borreliosis during pregnancy: a risk for the unborn child? *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011;11(7):891.
- Nagel HT, de Haan TR, Vandenbussche FP, *et al.* Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 2007;109(1):42.
- Nan C, Dangor Z, Cutland CL. Maternal group B streptococcus-related stillbirth: a systematic review. *BJOG* 2016;122(11):1437.
- Nguyen LN, Lopes C, Folk JJ. vertebral osteomyelitis in pregnancy from a methicillin-resistant Staphylococcus aureus vulvar abscess. A case report. *J Reprod Med* 2015;60(7-8):362.
- Nigro G, Adler SP, La Torre R, *et al.* Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005;353:1350.
- Nigro G, Adler SP, Parruti G, *et al.* Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy—a case-control study of the outcome in children. *J Infect Dis* 2012;205:215.
- Nigro G, Anceschi MM, Cosmi EV, *et al.* Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *BJOG* 2003;110:572.
- Nishiura H: Smallpox during pregnancy and maternal outcomes. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1119.
- Nosten F, McGready R, Mutabingwa T. Case management of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007;7:118.
- Nunes MC, Cutland CL, Jones S, *et al.* Efficacy of maternal influenza vaccination against all-cause lower respiratory tract infection hospitalizations in young infants: results from a randomized control trial. *Clin Infect Dis* May 29, 2017 [Epub ahead of print].
- O'Leary DR, Kuhn S, Kniss KL, *et al.* Birth outcomes following West Nile virus infection of pregnant women in the United States: 2003-2004. *Pediatrics* 2006;117:e537.
- Obobo IK, Reed C, Gargiullo P, *et al.* Benefit of early initiation of influenza antiviral treatment to pregnant women hospitalized with laboratory-confirmed influenza. *J Infect Dis* 2016;214(4):507.
- Oduyebo T, Pineda D, Lamin M, *et al.* A pregnant patient with Ebola virus disease. *Obstet Gynecol* 2015;126(6):1273.
- Oduyebo T, Polen KD, Walke HT, *et al.* Update: interim guidance for health care providers caring for pregnant women with possible Zika virus exposure—United States (including U.S. Territories), July 2017. *MMWR* 2017;66(29):781.
- Ohji G, Satoh H, Satoh H, *et al.* Congenital measles caused by transplacental infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(2):166.
- Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(6):CD007467.
- Ornoy A, Tenenbaum A. Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses. *Reprod Toxicol* 2006;21:446.
- Ozturk Z, Tatliparmak A. Leprosy treatment during pregnancy and breastfeeding: a case report and brief review of literature. *Dermatol Ther* 2017;30(1):1.
- Pariset M, Jolivet A, Boukhari R, *et al.* Shigellosis and pregnancy in French Guiana: obstetric and neonatal complications. *Am J Trop Med Hyg* 2016;95(1):26.
- Parra B, Lizarazo J, Jimenez-Arango JA, *et al.* Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. *N Engl J Med* 2016;375(16):1513.
- Paryani SG, Arvin AM. Intrauterine infection with varicella zoster virus after maternal varicella. *N Engl J Med* 1986;314:1542.
- Pasquini L, Seravilli V, Sisti G, *et al.* Prevalence of a positive TORCH and parvovirus B19 screening in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Prenat Diagn* 2016;36(3):290.
- Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, *et al.* Persistence of Zika virus in body fluids—preliminary report. *N Engl J Med* February 14, 2017 [Epub ahead of print].
- Peques DA, Miller SI. Salmonellosis. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, *et al.* (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York, McGraw-Hill.
- Phadke VK, Bednarczyk RA, Salmon DA, *et al.* Association between vaccine refusal and vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA* 2016;315(11):1149.
- Picone O, Grangeot-Keros L, Senat M, *et al.* Cytomegalovirus non-primary infection during pregnancy. Can serology help with diagnosis? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(2):224.
- Pimentel JD, Meier FA, Samuel LP. Chorioamnionitis and neonatal sepsis from community-acquired MRSA. *Emerg Infect Dis* 2009;15:2069.
- Pinter DM, Mandel J, Hulten KG, *et al.* Maternal-infant perinatal transmission of methicillin-resistant and methicillin-sensitive Staphylococcus aureus. *Am J Perinatol* 2009;26:145.
- Polyzos KA, Konstantelias AA, Pitsa CE, *et al.* Maternal influenza vaccination and risk for congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;126(5):1075.
- PREGACT Study Group, Pekyi D, Ampromfi AA, *et al.* Four artemisinin-based treatments in African pregnant women with malaria. *N Engl J Med* 2016;374(1):913.
- Pridjian G, Sirois PA, McRae S, *et al.* Prospective study of pregnancy and newborn outcomes in mothers with West Nile illness during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2016;106(8):716.
- Puccetti C, Contoli M, Bonvicini F, *et al.* Parvovirus B19 in pregnancy: possible consequences of vertical transmission. *Prenat Diagn* 2012;32(9):897.
- Rainwater-Lovett K, Moss WJ. Measles (rubeola). In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York, McGraw-Hill; 2015.
- Randis TM, Gieber SE, Hooven TA. Group B streptococcus beta-hemolysin/cytolysin breaches maternal-fetal barriers to cause preterm birth and IUFD in vivo. *J Infect Dis* 2014;210:65.

- Rasmussen SA, Jamieson DJ. What obstetric health care providers need to know about measles and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;126(1):163.
- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, *et al.* Zika virus and birth defects—reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med* 2016;374(20):1981.
- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM: Effects of influenza on pregnant women and infants. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(3 Suppl):S3.
- Revello MG, Furione M, Zavattoni M, *et al.* Human cytomegalovirus (HCMV) DNAemia in the mother at amniocentesis as a risk factor for iatrogenic HCMV infection of the fetus. *J Infect Dis* 2008;197:593.
- Reynolds MR, Jones AM, Peterson EE, *et al.* Vital signs: Update on Zika virus-associated birth defects and evaluation of all U.S. infants with congenital Zika virus exposure—U.S. Zika pregnancy registry, 2016. *MMWR* 2017;66(13):366.
- Rogers BB: Parvovirus B19: twenty-five years in perspective. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:296.
- Rogerson SJ, Hviid L, Duffy PE, *et al.* Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. *Lancet Infect Dis* 2007;7:105.
- Romand S, Wallon M, Franck J, *et al.* Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 2001;97(2):296.
- Ross SA, Novak Z, Pati S, *et al.* Mixed infection and strain diversity in congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 2011;204:1003.
- Rouse DJ, Keimig TW, Riley LE, *et al.* Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 16–2016. A 31-year-old pregnant woman with fever. *N Engl J Med* 2016;374(21):2076.
- Rubin S, Carbone KM. Mumps. In Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, *et al.* (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York, McGraw-Hill; 2012.
- Ryan MA, Smith TC, Sevcik CJ. Birth defects among infants born to women who received anthrax vaccine in pregnancy. *Am J Epidemiol* 2008;168:434.
- Sanchez E, Vannier E, Wormser GP, *et al.* Diagnosis, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: a review. *JAMA* 2016;315(16):1767.
- Sapuan S, Kortsalioudaki C, Anthony M, *et al.* Neonatal listeriosis in the UK 2004–2014. *J Infect* 74(3):236, 2017.
- Schleiss MR: Cytomegalovirus vaccines under clinical development. *J Virus Erad* 2016;2(4):198.
- Schrag SJ, Farley MM, Petit S. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005–2014. *Pediatrics* 2016;138(6):e20162013.
- Sever JL, South MA, Shaver KA. Delayed manifestations of congenital rubella. *Rev Infect Dis* 1985;7(1):S164.
- Shang M, Blanton L, Kniss K, *et al.* Update: influenza activity—United States, octubre 2–diciembre 17, 2016. *MMWR* 2016;65(5051):1439.
- Shapiro ED. Lyme disease. *N Engl J Med* 2014;370(18):1724.
- Shaw GM, Todoroff K, Velie EM, *et al.* Maternal illness, including fever, and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology* 1998;57:1.
- Sheffield JS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in obstetrics. *Am J Perinatol* 2013;30(2):125.
- Shinar S, Fouks Y, Amit S, *et al.* Clinical characteristics of and preventative strategies for peripartum group A streptococcal infections. *Obstet Gynecol* 2016;127(2):227.
- Siegel M. Congenital malformations following chickenpox, measles, mumps, and hepatitis: results of a cohort study. *JAMA* 1973;226:1521.
- Siegel M, Goldberg M. Incidence of poliomyelitis in pregnancy. *N Engl J Med* 1955;253:841.
- Silk BJ, Mahon BE, Griffin PM, *et al.* Vital signs: Listeria illness, deaths, and outbreaks—United States, 2009–2011. *MMWR* 2013;62(22):448.
- Soares de Oliveira-Szejnfeld P, Levine D, Melo AS, *et al.* Congenital brain abnormalities and Zika virus: what the radiologist can expect to see prenatally and postnatally. *Radiology* 2016;281(1):203.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(6):B5.
- Stafford IA, Stewart RD, Sheffield JS, *et al.* Efficacy of maternal and neonatal chemoprophylaxis for early-onset group B streptococcal disease. *Obstet Gynecol* 2012;120(1):123.
- Stagno S, Tinker MK, Elrod C, *et al.* Immunoglobulin M antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay in the diagnosis of cytomegalovirus infections in pregnant women and newborn infants. *J Clin Microbiol* 1985;21(6):930.
- Steere AC. Lyme borreliosis. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York, McGraw-Hill; 2015.
- Steinhoff MC, Omer SB. A review of fetal and infant protection associated with antenatal influenza immunization. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(3 Suppl):S21.
- Stewart RD, Bryant SN, Sheffield JS. West Nile virus infection in pregnancy. Case report. *Infect Dis* 2013;2013:351872.
- Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, *et al.* The burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics* 2011;127(5):817.
- Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, *et al.* Safety of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis and influenza vaccinations in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;126(5):1069.
- Svensson-Arvelund J, Ernerudh J, Buse E, *et al.* The placenta in toxicology. Part II: systemic and local immune adaptations in pregnancy. *Toxicol Pathol* 2014;42(2):327.
- Swamy GK, Heine RP. Vaccinations for pregnant women. *Obstet Gynecol* 2015;125(1):212.
- SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) Study Group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007;369:115.
- Talan DA, Mower WR, Krishnadason A, *et al.* Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo for uncomplicated skin abscess. *N Engl J Med* 2016;374(9):823.
- Tanamai VW, Seagle BL, Luo G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* intracranial epidural abscess with osteomyelitis during pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 2016;61(5–6):295.
- Tarning J. Treatment of malaria in pregnancy. *N Engl J Med* 2016;374(1):981.
- Tassin M, Martinovic J, Mirand A, *et al.* A case of congenital echovirus 11 infection acquired early in pregnancy. *J Clin Virol* 2014;59:71.
- Thurman AR, Satterfield RM, Soper DE. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a common cause of vulvar abscesses. *Obstet Gynecol* 2008;112:538.
- Top KA, Huard RC, Fox Z, *et al.* Trends in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* anovaginal colonization in pregnant women in 2005 versus 2009. *J Clin Microbiol* 2010;48:3675.
- Towbin JA, Griffin LD, Martin AB, *et al.* Intrauterine adenoviral myocarditis presenting as nonimmune hydrops fetalis: diagnosis by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:144.
- Tudela CM, Stewart RD, Roberts SW, *et al.* Intrapartum evidence of early-onset group B streptococcus. *Obstet Gynecol* 2012;119(3):626.
- Valentini P, Buonsenso D, Barone G, *et al.* Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. *J Perinatol* 2015;35(2):90.
- Villard O, Breit L, Cimon B, *et al.* Comparison of four commercially available avidity tests for *Toxoplasma gondii*-specific IgG antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20(2):197.
- Visentin S, Manara R, Milanese L, *et al.* Early primary cytomegalovirus infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves outcomes among infants at 1 year of age. *Clin Infect Dis* 2012;55(4):497.
- Viskari H, Knip M, Tauriainen S, *et al.* Maternal enterovirus infection as a risk factor for type 1 diabetes in the exposed offspring. *Diabetes Care* 2012;35(6):1328.
- Wallon M, Garweg JG, Abrahamowicz M, *et al.* Ophthalmic outcomes of congenital toxoplasmosis followed until adolescence. *Pediatrics* 2014;133(3):e601.
- Wallon M, Peyron F, Cornu C, *et al.* Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis* 2013;56(9):1223.
- Walsh CA, Mayer EQ, Baxi LV. Lyme disease in pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2006;62:41.
- Wang C, Zhang X, Bialek S, *et al.* Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis* 2011;52:e11.
- Warner MJ, Ozanne SE. Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease. *Biochem J* 2010;427:333.
- Webster WS. Teratogen update: congenital rubella. *Teratology* 1998;58:13.
- Weiffenbach J, Bald R, Gloning KP, *et al.* Serological and virological analysis of maternal and fetal blood samples in prenatal human parvovirus B19 infection. *J Infect Dis* 2012;205(5):782.
- Wendel GD Jr, Leveno KJ, Sánchez PJ, *et al.* Prevention of neonatal group B streptococcal disease: a combined intrapartum and neonatal protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:618.
- Wessels MR. Streptococcal infections. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York, McGraw-Hill; 2015.
- White NJ, Breman JG. Malaria infections. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York, McGraw-Hill; 2015.

- Whitley RJ. Varicella-zoster virus infections. In Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, *et al* (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York, McGraw-Hill; 2015.
- Wilson E, Goss MA, Marin M, *et al*. Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from 10 years of the pregnancy registry. *J Infect Dis* 2008;197(Suppl 2):S178.
- Wong SF, Chow KM, Leung TN, *et al*. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:292.
- World Health Organization. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review, 2013. Disponible en: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/breastfeeding_long_term_effects. Consultado en octubre 9, 2017.
- World Health Organization: WHO vaccine pipeline tracker, 2017. Disponible en: www.who.int/immunization/research/vaccine_pipeline_tracker_spreadsheet/en/. Consultado en septiembre 10, 2017.
- Wylie B, Hauptman M, Woolf AD. Inset repellants during pregnancy in the era of the Zika virus. *Obstet Gynecol* 2016;128(5):1111.
- Yaegashi N. Pathogenesis of nonimmune hydrops fetalis caused by intrauterine B19 infection. *Tohoku J Exp Med* 2000;190:65.
- Yazigi A, De Pecoulas AE, Vauloup-Fellous C, *et al*. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(3):274.
- Young MK, Cripps AW, Nimmo GR, *et al*. Post-exposure passive immunization for preventing rubella and congenital rubella syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD010586.
- Yu W, Tellier R, Wright JR J. Coxsackie virus A16 infection of placenta with massive perivillous fibrin deposition leading to intrauterine fetal demise at 36 weeks gestation. *Pediatr Dev Pathol* 2015;18(4):331.
- Zaman K, Roy E, Arifeen SE, *et al*. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359(15):1555.
- Zerbo O, Qian Y, Yoshida C, *et al*. Association between influenza infection and vaccination during pregnancy and risk of autism spectrum disorder. *JAMA Pediatr* 2017;171(1):e163609.
- Zhang HJ, Patenaude V, Abenhaim HA. Maternal outcomes in pregnancies affected by varicella zoster virus infections: population-based study on 7.7 million pregnancy admissions. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(1):62.

CAPÍTULO 65

Infecciones de transmisión sexual

SÍFILIS	1235
GONORREA	1239
INFECCIONES POR CLAMIDIA	1240
VIRUS DEL HERPES SIMPLE	1241
CHANCROIDE	1244
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	1244
VAGINITIS	1245
VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA	1247

La sífilis es una de las complicaciones más importantes del embarazo, ya que es una de las causas más frecuentes de aborto o parto prematuro. La sífilis es la causa más común de muerte fetal en los últimos meses del embarazo y puede ser de origen materno o paterno.

—J. Whitridge Williams (1903)

La sífilis y la gonorrea se mencionaron de manera prominente en la primera edición de este libro, con especial consideración por sus efectos dañinos en el desarrollo fetal. Aunque Williams limitó su discusión a estas dos infecciones, en la actualidad, las enfermedades de transmisión sexual (STD, *sexually transmitted diseases*) incluyen las infecciones por clamidia y trichomona y las infecciones de STD virales, como la hepatitis B, el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV, *human immunodeficiency virus*), el virus del herpes simple (HSV herpes simplex virus) y el virus del papiloma humano (HPV, *human papillomavirus*). De alguna forma, todo puede ser perjudicial para la madre o el feto y, por tanto, debe buscarse y tratarse de manera agresiva. En muchos casos, las terapias recomendadas se proporcionan en las pautas de los Centros para el Control y

la Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) y se enumeran en todo el capítulo.

La transmisión vertical se refiere al paso de la madre a su feto de un agente infeccioso a través de la placenta, durante el trabajo de parto o el parto, o mediante la lactancia materna. El tratamiento de la mayoría de las enfermedades de transmisión sexual está claramente asociado con la mejora del resultado del embarazo y la prevención de la morbilidad perinatal. Lógicamente, la educación, la detección, el tratamiento y la prevención son componentes esenciales de la atención prenatal.

SÍFILIS

A pesar de la disponibilidad de una terapia adecuada durante décadas, la sífilis sigue siendo un problema importante tanto para la madre como para el feto. Desde 2001 hasta 2015, las tasas de sífilis primaria y secundaria han aumentado casi cada año (Centers for Disease Control and Prevention, 2016c) En 2015, en Estados Unidos, la tasa combinada de ambas mujeres fue de 1.8 casos por cada 100 000 personas (De Voux, 2017). Para la sífilis congénita, después de un nadir en 2012, las tasas también aumentaron en el año hasta alcanzar 12.4 casos por 100 000 nacidos vivos en 2015. De riesgo, las tasas más altas de sífilis congénita están relacionadas con la atención prenatal inadecuada, la raza negra o hispana y la falta de tratamiento (Su, 2016). De manera similar, la sífilis sigue siendo un problema de salud mundial importante, ya que muchos países reportan un alto número de nuevas infecciones (Newman, 2015; World Health Organization, 2012).

■ Patogenia y transmisión

La sífilis es causada por la bacteria espiroquetel *Treponema pallidum*. Las abrasiones mínimas en la mucosa vaginal proporcionan un portal de entrada y la eversión cervical, la hiperemia y la friabilidad aumentan el riesgo de transmisión. Las espiroquetas se replican y luego se diseminan a través de los canales linfáticos en cuestión de horas o días. El periodo de incubación es de 3 a 4 semanas dependiendo de los factores del huésped y el tamaño del inóculo.

Las primeras etapas de la sífilis incluyen sífilis primaria, secundaria y latente temprana. Estos están asociados con cargas altas de



FIGURA 65-1 Sifilis primaria. Fotografía de un chancro con un borde elevado y firme y una base suave y roja.

espiroqueta, y las tasas de transmisión de los socios se acercan de 30 a 60% (Garnett, 1997; Singh, 1999). En la enfermedad en etapa tardía, las tasas de transmisión disminuyen debido a los tamaños de inóculo más pequeños.

La sífilis materna puede causar infección fetal por varias vías. Las espiroquetas atraviesan con mucha facilidad la placenta para causar una infección congénita. Aunque la transmisión transplacentaria es la vía más común, la infección neonatal puede seguir después del contacto con espiroquetas a través de lesiones en el parto o a través de las membranas placentarias. La infección fetal se desarrolla en >50% de los casos de sífilis precoz no tratados y en 10% de las enfermedades latentes tardías (Fiumara, 1975; Hollier, 2001).

■ Manifestaciones clínicas

Sífilis maternal

Se clasifica según las características clínicas y la duración de la enfermedad.

1. La *sífilis primaria* se diagnostica por su chancro característico, que se desarrolla en el sitio de la inoculación. Esta lesión solita-



FIGURA 65-3 Condiloma lata. (Reproducido con permiso de Horsager R, Roberts S, Roger V, et al, (eds.). *Williams Obstetrics* 24th Edition Study Guide, New York: McGraw Hill Education; 2014; foto colaborador: Dr. Jonathan Willms.)

ria, indolora por lo general tiene un borde elevado y firme y una base ulcerada suave y roja sin pus significativo (figura 65-1). Se puede desarrollar linfadenopatía no supurativa. Un chancro por lo general se resuelve de manera espontánea en 2 a 8 semanas, incluso si no se trata. Las lesiones múltiples, si se encuentran, son predominantemente en mujeres coinfectadas con HIV-1.

2. La *sífilis secundaria* se deriva de la diseminación de espiroquetas para afectar múltiples sistemas de órganos. Las manifestaciones se desarrollan de 4 a 10 semanas después de la aparición del chancro e incluyen anomalías dermatológicas en hasta 90% de las mujeres. Se puede observar una erupción macular difusa, lesiones tipo diana plantares y palmares, alopecia en parches y parches mucosos (figura 65-2). Los *condilomas lata* son pápulas y nódulos de color carne que se encuentran en el perineo y en el área perianal (figura 65-3). Estas pápulas están llenas de espiroquetas y son altamente infecciosas. La mayoría de las mujeres con sífilis secundaria también expresan síntomas constitucionales como fiebre, malestar, dolor de cabeza y mialgias. También se



FIGURA 65-2 Sífilis secundaria. **A.** Lesiones tipo diana en las palmas. **B.** Parches mucosos alrededor de la nariz y la boca. (Usado con permiso del Dr. Devin Macías.)

pueden desarrollar hepatitis, nefropatía, cambios oculares, uveítis anterior y periostitis.

3. La *sífilis latente* se desarrolla cuando la sífilis primaria o secundaria no se trata, pero las manifestaciones clínicas aún se resuelven. Se identifica en su lugar por pruebas serológicas. La *sífilis latente temprana* es una enfermedad subclínica adquirida en los 12 meses anteriores. La enfermedad diagnosticada después de 12 meses es una *sífilis latente tardía* o una *sífilis latente de duración desconocida*.
4. La *sífilis terciaria* es una enfermedad que progresa lentamente y afecta a cualquier sistema de órganos, pero rara vez se observa en mujeres en edad reproductiva.

Sífilis congénita

Sin pruebas de detección y tratamiento, casi 70% de las mujeres infectadas tendrán un resultado adverso en el embarazo (Hawkes, 2011). La infección materna puede llevar al parto prematuro, la muerte fetal, la restricción del crecimiento fetal o la infección fetal (Gomez, 2013). Debido a la incompetencia inmune antes de la mitad del embarazo, el feto por lo general no manifiesta la respuesta inflamatoria inmunológica característica de la enfermedad clínica antes de este tiempo (Silverstein, 1962). Sin embargo, una vez que se desarrolla la sífilis fetal, se manifiesta como un continuo. Las anomalías hepáticas fetales son seguidas por anemia y trombocitopenia, luego ascitis e hidropesía (Hollier, 2001). La muerte fetal sigue siendo una complicación importante (Lawn, 2016; Su, 2016). El recién nacido puede tener ictericia con petequias o lesiones cutáneas purpúricas, linfadenopatía, rinitis, neumonía, miocarditis, nefrosis o afectación de huesos largos (figura 65-4).

Con la infección sifilítica, la placenta se vuelve grande y pálida (véase figura 65-4). A través del microscopio, las vellosidades pierden su arborización característica y se vuelven más gruesas y golpeadas. Sheffield y sus colegas (2002c) describieron estas vellosidades en más de 60% de las placentas sifilíticas. Los vasos sanguíneos disminuyen de manera notable en número y en los casos avanzados, desaparecen casi por completo como resultado de la endarteritis y la proliferación de células estromales. Probablemente relacionados, Lucas y colaboradores (1991) demostraron una mayor resistencia vascular en las arterias uterinas y umbilicales de los embarazos infectados. El cordón también puede mostrar evidencia de infección. En un estudio de 25 mujeres no tratadas, Schwartz y

colaboradores (1995) informaron que la funisitis necrotizante estaba presente en un tercero.

■ Diagnóstico

El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos (The United States Preventative Services Task Force) recomienda que los médicos examinen a las mujeres embarazadas para detectar la sífilis y prevenir infecciones congénitas (Wolff, 2009). Las pruebas se realizan idealmente en la primera visita prenatal. En poblaciones con una alta prevalencia de sífilis, las pruebas serológicas se repiten en el tercer trimestre y nuevamente en el momento del parto (Workowski, 2015).

La *treponema pallidum* no se puede cultivar a partir de muestras clínicas. Sin embargo, el diagnóstico directo de la enfermedad en etapa temprana por exudado de la lesión, tejido o fluido corporal puede completarse mediante un examen microscópico de campo oscuro, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) o mediante pruebas de anticuerpos fluorescentes directos para *T pallidum* (DFA-TP, *direct fluorescent antibody tests for T pallidum*) (Tsang, 2015). Estos métodos no están ampliamente disponibles y son menos sensibles para las muestras de sangre (Grange, 2012; Henao-Martínez, 2014). Por tanto, en la práctica, los diagnósticos se derivan en un principio de hallazgos clínicos junto con pruebas serológicas de sangre.

Las pruebas serológicas se utilizan para fines de diagnóstico y detección. Hay dos tipos. Si el primero de estos es positivo, entonces también se realiza el segundo tipo. Esta combinación identifica la infección y aclara el estadio de la enfermedad. De manera tradicional, el primer tipo es la *prueba no treponémica*, y se selecciona el Laboratorio de Investigación de Enfermedades Venéreas (VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*) o la reagina rápida en plasma (RPR, *rapid plasma reagin*). Ambas pruebas miden los anticuerpos de inmunoglobulina M y G (IgM e IgG, *immunoglobulin M and G*) de la paciente formados contra la cardiolipina que se libera de las células hospedadoras dañadas y posiblemente también de los treponemas. En particular, estos mismos anticuerpos también pueden producirse en respuesta a otros eventos agudos que incluyen vacunación reciente, enfermedad febril y el embarazo mismo o en respuesta a condiciones crónicas como el abuso de drogas por vía intravenosa, el lupus eritematoso sistémico, el envejecimiento, la lepra o el cáncer. Como tales, todos ellos sirven como fuentes potenciales de re-

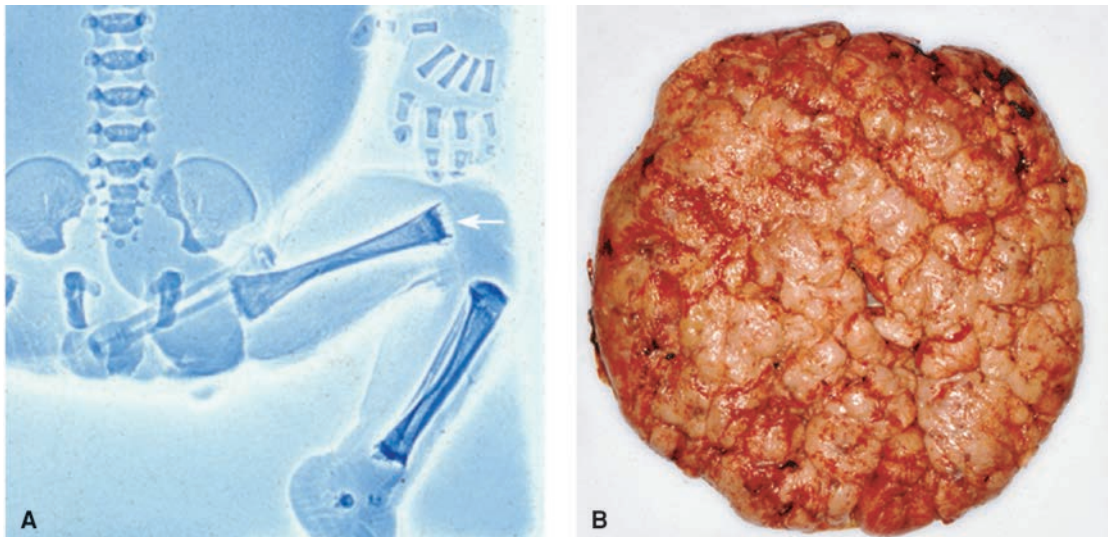


FIGURA 65-4 Sífilis congénita. **A.** Fetograma de un bebé nacido muerto, infectado con sífilis, que muestra el aspecto “comido por las polillas” de los fémures (flecha). **B.** Placenta hidrópica agrandada de un neonato infectado con sífilis.

sultados falsos positivos (Larsen, 1995). Por otra parte, la seroconversión ocurre alrededor de las 3 semanas, pero puede demorar hasta 6 semanas (Peeling, 2004). Por tanto, las mujeres con sífilis primaria muy temprana pueden tener resultados serológicos falsos negativos al inicio.

Con resultados positivos de pruebas no treponémicas, los hallazgos se cuantifican y expresan como concentraciones. Debido a que las concentraciones reflejan la actividad de la enfermedad, aumentan durante la sífilis temprana y con frecuencia exceden los niveles de 1:32 en la sífilis secundaria. Después del tratamiento de la sífilis primaria y secundaria, las pruebas serológicas a los 3 a 6 meses por lo general confirman una disminución de cuatro veces en las concentraciones de VDRL o RPR (Rac, 2014a). Debido a que las concentraciones de VDRL no se corresponden de manera directa con las concentraciones de RPR, se recomienda el uso consistente de la misma prueba para la vigilancia. Aquellos con fracaso del tratamiento o reinfección pueden carecer de esta disminución esperada. Es importante destacar que algunas pacientes tratadas con éxito aún pueden presentar concentraciones positivas persistentes de bajo nivel, que se conocen como “serofast”. Este estado es más probable en personas mayores, aquellos con títulos iniciales de anticuerpos no treponémicos más bajos y aquellos con etapas más avanzadas de sífilis (Seña, 2015).

El segundo tipo de pruebas serológicas es *treponémico específico*. Busca anticuerpos de pacientes formados en específicos contra *T. pallidum*. Los anticuerpos detectados mediante ensayos treponémicos aparecen hasta unas pocas semanas antes que los detectados mediante pruebas no treponémicas (Levett, 2015). Las pruebas incluyen las pruebas de absorción de anticuerpos por treponemalantina fluorescente (FTA-ABS, *fluorescent treponemal antibody absorption tests*), la prueba de aglutinación pasiva de partículas de *T. pallidum* (TP-PA, *T pallidum passive particle agglutination*) y varios inmunoensayos (Association of Public Health Laboratories, 2015). Es preciso destacar que estas pruebas específicas de *treponema* por lo general permanecen positivas durante toda la vida.

Cada una de las pruebas serológicas tiene limitaciones que incluyen resultados falsos positivos y negativos. De manera tradicional, las pruebas no treponémicas se han utilizado para la detección en Estados Unidos, y los resultados se confirman mediante una prueba treponémica específica. En los últimos años, algunos laboratorios han implementado un algoritmo inverso de detección, en particular, la detección primero con una prueba específica treponémica (Binnicker, 2012; Centers for Disease Control and Prevention, 2011). Ambos enfoques son efectivos si existe un programa para la detección, el seguimiento y el tratamiento apropiados.

En contraste con estas pruebas, se está desarrollando un examen rápido de la sífilis en “puntos de atención” (POC, “point-of-care”) de muestras de sangre o suero (Singh, 2015; Tucker, 2010). Estos pueden ser mejor utilizados para las mujeres con atención prenatal limitada. La mayoría de las pruebas son específicas para treponemas, y los resultados positivos de POC se pueden confirmar mediante una prueba no treponémica de laboratorio. En las poblaciones de difícil acceso, algunos países tratan de inmediato a

las mujeres con resultados positivos de POC. Esta práctica, sin embargo, corre el riesgo de tratar en exceso a las mujeres previamente curadas que todavía tienen anticuerpos treponémicos persistentes residuales. Esta limitación se puede superar con las nuevas pruebas duales de POC, que evalúan de manera simultánea los anticuerpos treponémicos y no treponémicos (Causer, 2015).

Después del diagnóstico materno, se realiza una evaluación ecográfica para fetos >20 semanas de gestación para buscar signos de sífilis congénita. Rac y asociados (2014b) observaron que 31% de las mujeres infectadas a las que se les diagnosticó a ≥ 18 semanas de gestación tenían hallazgos ecográficos fetales anormales. La hepatomegalia, el engrosamiento de la placenta, el hidramnios, la ascitis, la hidropesía fetal y las mediciones elevadas de velocimetría Doppler de la arteria cerebral media son indicativos de infección fetal. Antes de las 20 semanas, el tratamiento es altamente exitoso y los hallazgos ecográficos son raros (Nathan, 1997).

Para los fetos en edad viable con hallazgos ecográficos, se recomienda la monitorización de la frecuencia cardíaca fetal anteparto antes del tratamiento. Las desaceleraciones tardías espontáneas o un rastreo no reactivo probablemente reflejan un feto extremadamente enfermo que puede tolerar pobremente una reacción de Jarisch-Herxheimer, que se describe a continuación. En este caso extremo, una consulta con un neonatólogo sobre un plan para retrasar el tratamiento, inducir el parto y luego tratar en la lactancia es una consideración (Wendel, 2002).

■ Tratamiento

La terapia contra la sífilis durante el embarazo se administra para erradicar la infección materna y para prevenir o tratar la sífilis congénita. La penicilina G parenteral sigue siendo el tratamiento preferido para todas las etapas de la sífilis durante el embarazo (cuadro 65-1). Durante el embarazo, las autoridades recomiendan que se administre una segunda dosis de penicilina G benzatina 1 semana después de la dosis inicial. Este tratamiento también se administra a mujeres con infección concomitante por HIV (Workowski, 2015).

La penicilina G benzatina es altamente efectiva para la infección materna temprana. En un estudio de 340 mujeres embarazadas tratadas de este modo, Alexander y colaboradores (1999) informaron seis casos (1.8%) de sífilis congénita. Cuatro de estos seis neonatos pertenecían a un grupo de 75 mujeres con sífilis secundaria. Los otros dos se identificaron en los que fueron nacidos de un grupo de 102 mujeres con sífilis latente temprana. La sífilis congénita se limitó por lo general a los recién nacidos de mujeres tratadas después de 26 semanas y probablemente esté relacionada con la duración y la gravedad de la infección fetal. Sheffield y colaboradores (2002b) informaron que los altos títulos serológicos maternos, el parto prematuro y el parto poco después de la terapia anteparto son todos riesgos del fracaso del tratamiento materno para prevenir la infección neonatal.

No hay alternativas comprobadas para la terapia con la penicilina durante el embarazo. La eritromicina y la azitromicina pueden

CUADRO 65-1 Tratamiento recomendado para mujeres embarazadas con sífilis

Categoría	Tratamiento
Sífilis temprana ^a	Penicilina G benzatina, 2.4 millones de unidades en una sola inyección; algunos recomiendan una segunda dosis 1 semana después
Duración más de 1 año ^b	Penicilina G benzatina, 2.4 millones de unidades por vía intramuscular semanalmente para tres dosis

^a Sífilis secundaria, temprana y latente de menos de 1 año de duración.

^b Sífilis latente de duración desconocida o de más de 1 año; la sífilis terciaria. Las dosis omitidas no son aceptables para las mujeres embarazadas, y aquellos que omitan cualquier dosis de terapia deben repetir el curso completo de la terapia. Datos de Workowski, 2015.

ser curativas para la madre, pero debido al paso transplacentar limitado, estos medicamentos no previenen todas las enfermedades congénitas (Berman, 2004; Wendel, 1988; Zhou, 2007). Además, en varios países, las cepas de *T. pallidum* resistentes a los macrólidos ahora prevalecen (Stamm, 2015). Las cefalosporinas pueden resultar útiles, pero los datos son limitados (Liang, 2016). Las tetraciclinas, incluida la doxiciclina, son efectivas, pero por lo general no se recomiendan durante el embarazo, debido al riesgo de decoloración de dientes deciduosos del feto.

A todas las mujeres con sífilis se les ofrece asesoramiento y pruebas de detección del HIV y otras STD. Tras el tratamiento de la sífilis, las pruebas serológicas para detectar fallas en el tratamiento se realizan de 3 a 6 meses y por lo general confirman una disminución de cuatro veces en los títulos de VDRL o RPR. Durante el embarazo, los títulos serológicos pueden verificarse de manera mensual en mujeres con alto riesgo de reinfección (Workowski, 2015).

En algunos casos, una mujer puede presentarse sin síntomas, pero describe el contacto sexual reciente con una persona a la que se le ha diagnosticado sífilis. Debe ser evaluada clínica y serológicamente. Si su pareja es diagnosticada y su contacto sexual ocurrió en los últimos 90 días, la gravida se trata presuntivamente para la sífilis temprana, incluso si los resultados de las pruebas serológicas son negativos. Esto explica la infección temprana pero antes de la seroconversión. Si el contacto fue anterior a los 90 días, el tratamiento se basa en los resultados serológicos (Workowski, 2015).

Reacciones a la penicilina

Las mujeres con antecedentes de alergia a la penicilina deben someterse a una prueba de dosis de penicilina por vía oral o mediante pruebas cutáneas para confirmar el riesgo de anafilaxia mediada por inmunoglobulina E (IgE, *immunoglobulin E*). Si se confirma, se recomienda la desensibilización de la penicilina, que se muestra en el **cuadro 65-2**, y luego se sigue el tratamiento con penicilina G benzatina (Wendel, 1985).

CUADRO 65-2 Alergia a la penicilina: Protocolo de desensibilización oral para las pacientes con una prueba cutánea positiva

Dosis de suspensión a la penicilina V ^a	Cantidad ^b (unidades/mL)	mL	Unidades	Dosis acumulativa (unidades)
1	1 000	0.1	100	100
2	1 000	0.2	200	300
3	1 000	0.4	400	700
4	1 000	0.8	800	1 500
5	1 000	1.6	1 600	3 100
6	1 000	3.2	3 200	6 300
7	1 000	6.4	6 400	12 700
8	10 000	1.2	12 000	24 700
9	10 000	2.4	24 000	48 700
10	10 000	4.8	48 000	96 700
11	80 000	1.0	80 000	176 700
12	80 000	2.0	160 000	336 700
13	80 000	4.0	320 000	656 700
14	80 000	8.0	640 000	1 296 700

^aIntervalo entre dosis: 15 minutos. Tiempo transcurrido: 3 horas y 45 minutos. Dosis acumulativa: 1.3 millones de unidades. Periodo de observación: 30 minutos antes de la administración parenteral de la penicilina.

^bLa cantidad específica de fármaco se diluyó en casi 30 mL de agua y se administró por vía oral. De Wendel, 1985, con permiso.

A diferencia de la alergia, se produce una *reacción de Jarisch-Herxheimer* después del tratamiento con penicilina en la mayoría de las mujeres con sífilis primaria y cerca de la mitad con infección secundaria. Las contracciones uterinas, la elevación leve de la temperatura materna, la disminución del movimiento fetal y la desaceleración de la frecuencia cardíaca fetal son hallazgos. El tratamiento a la reacción se apoya con antipiréticos según sea necesario, hidratación y suplementos de oxígeno (Klein, 1990). En un estudio de 50 personas grávidas que recibieron penicilina benzatina para la sífilis, Myles y colaboradores (1998) informaron una incidencia de 40% de reacciones de Jarisch-Herxheimer. De las 31 mujeres monitoreadas de manera electrónica, 42% desarrolló contracciones uterinas regulares y 39% desarrolló desaceleraciones variables. Todas las contracciones se resolvieron dentro de las 24 horas de la terapia. En consecuencia, para los fetos de edad viable, algunos recomiendan administrar la primera dosis de antibiótico durante el trabajo de parto y el parto y con un control fetal continuo durante al menos 24 horas (Rac, 2017). Otros recomiendan esto sólo si se encuentran signos ecográficos de sífilis fetal, descritos con anterioridad (Duff, 2014; Wendel, 2002). Si se elige este segundo plan, se aconseja a las pacientes sobre los signos de reacción y si se desarrollan se les alienta a buscar una evaluación.

GONORREA

De las enfermedades de transmisión sexual notificables, las infecciones causadas por *Neisseria gonorrhoeae* son las segundas más comunes. La incidencia de la gonorrea en Estados Unidos ha seguido aumentando desde 2009, y en 2015, la tasa fue de 124 casos por cada 100 000 personas (Centers for Disease Control and Prevention, 2016c). Las tasas más altas en mujeres de cualquier etnia fueron en las de 15 a 24 años. En mujeres embarazadas, su prevalencia se aproxima a 0.6% (Blatt, 2012). En la mayoría de las mujeres embarazadas, la infección se limita al tracto genital inferior: el cuello uterino, la uretra y las glándulas periuretral y vestibular. La salpingitis aguda es rara en el embarazo. Sin embargo, las mujeres embarazadas representan un número desproporcionado de infecciones gonocócicas diseminadas (Bleich, 2012).

La infección gonocócica puede tener efectos perjudiciales en cualquier trimestre. La cervicitis gonocócica no tratada se asocia con el aborto séptico y la infección después del aborto voluntario (Burkman, 1976). El parto prematuro, la ruptura prematura de las membranas, la corioamnionitis y la infección posparto son más frecuentes en mujeres con infección gonocócica (Alger, 1988; Johnson, 2011).

La transmisión vertical de la gonorrea se debe en lo principal al contacto fetal con una infección vaginal durante el parto. La secuela predominante es la oftalmía neonatal gonocócica, que puede producir cicatrización corneal, perforación ocular y ceguera. Las tasas de transmisión son altas y próximas a 40% (Laga, 1986). En consecuencia, como se explica en el capítulo 32 (p. 613), la profilaxis ocular se proporciona a los recién nacidos (Mabry-Hernandez, 2010).

■ Detección y tratamiento

Las mujeres embarazadas que viven en áreas de alta prevalencia o que están en riesgo de gonorrea deben someterse a una prueba de detección durante el primer trimestre. Los factores de riesgo incluyen la edad ≤ 25 años; infección gonocócica previa; otras STD; prostitución; parejas sexuales nuevas o múltiples; abuso de drogas; etnia negra, hispana, o india americana o nativa de Alaska; y el uso inconsistente del condón (American Academy of Pediatrics, 2017). En el caso de las mujeres con resultado positivo, la detección de

sífilis, infección por clamidia y HIV debe preceder al tratamiento, si es posible. La infección gonocócica es un marcador para la infección concomitante por clamidia. Por tanto, si no se dispone de pruebas de clamidia, se administra presunta terapia de clamidia a las mujeres tratadas por gonorrea.

La detección de la gonorrea en mujeres se realiza mediante pruebas de cultivo o de amplificación de ácido nucleico (NAAT, *nucleic acid amplification tests*). Los NAAT han reemplazado el cultivo en la mayoría de los laboratorios, y hay equipos disponibles para la recolección específica de la vagina, endocervix u orina. De estas, se prefieren las muestras vaginales o cervicales, ya que la recolección de orina puede detectar hasta 10% menos de infecciones (Papp, 2014). Si se usa, se recoge el flujo de orina inicial, no a la mitad de la corriente. Los NAAT también se recomiendan para el diagnóstico de enfermedad rectal o faríngea, pero los laboratorios participantes deben cumplir con las CLIA, (Clinical Laboratory Improvement Amendments) (Enmiendas de mejoramiento de laboratorio clínico) que cumplen con las modificaciones de prueba requeridas. El cultivo también está disponible para estos sitios anatómicos. Las pruebas rápidas de POC para la gonorrea, aunque están disponibles, aún no alcanzan la sensibilidad o especificidad del cultivo o NAAT y no se han estudiado con rigurosidad en mujeres embarazadas (Herbst de Cortina, 2016).

El tratamiento de la gonorrea ha evolucionado durante la última década debido a la capacidad de *N. gonorrhoeae* para desarrollar con rapidez la resistencia antimicrobiana. El tratamiento actual para la infección gonocócica no complicada durante el embarazo es 250 mg de ceftriaxona por vía intramuscular más 1 g de azitromicina por vía oral (Workowski, 2015). Este último proporciona otro fármaco con un mecanismo de acción diferente contra la *N. gonorrea* y trata las infecciones por clamidia. Se instruye a las pacientes para que se abstengan de tener relaciones sexuales durante 7 días después de que ellas y sus parejas sexuales hayan completado el tratamiento. Como régimen alternativo, debe reservarse una dosis oral única de 400 mg de la cefixima más 1 g de azitromicina para situaciones que impidan el tratamiento con ceftriaxona. Con la alergia a la cefalosporina, una dosis intramuscular de 240 mg de gentamicina puede combinarse con una dosis oral de 2 g de azitromicina. Se recomienda repetir las pruebas en el tercer trimestre para cualquier mujer tratada por gonorrea en el primer trimestre y para cualquier mujer no infectada que tenga un alto riesgo de infección gonocócica (American Academy of Pediatrics, 2017).

El tratamiento se recomienda para los contactos sexuales. La terapia acelerada, discutida en la página 1241, es una opción menos deseable debido al régimen inyectable ahora preferido.

■ Infecciones gonocócicas diseminadas

La bacteriemia gonocócica puede causar infecciones diseminadas que se manifiestan como petequiales o lesiones cutáneas pustulares, artralgias o artritis séptica. Para el tratamiento de la artritis séptica, los CDC recomiendan ceftriaxona, 1 g por vía intramuscular o intravenosa (IV, *intravenously*) cada 24 horas más una sola dosis oral de 1 g de azitromicina (Workowski, 2015). El tratamiento continúa durante 24 a 48 horas después de la mejoría clínica, y luego la terapia se cambia a un agente oral para completar 1 semana de terapia. El reconocimiento rápido y el tratamiento antimicrobiano por lo general darán resultados favorables en el embarazo (Bleich, 2012). La meningitis y la endocarditis rara vez complican el embarazo, pero pueden ser fatales (Bataskov, 1991; Burgis, 2006). Para la *endocarditis* gonocócica, el uso de ceftriaxona 1 a 2 g IV cada 12 horas debe continuarse durante al menos 4 semanas, y para la *meningitis*, de 10 a 14 días. También se proporciona una

sola dosis oral de 1 g de azitromicina para la coinfección por clamidia (Workowski, 2015).

INFECCIONES POR CLAMIDIA

La *clamidia trachomatis* es una bacteria intracelular obligada que tiene varios serotipos, incluidos los que causan linfogranuloma venéreo. Las cepas que se encuentran con más frecuencia son aquellas que se adhieren sólo al epitelio celular columnar o de transición y causan una infección cervical. Es la enfermedad de transmisión sexual reportable más común en Estados Unidos y la tasa general de infección por clamidia entre las mujeres fue de 646 casos por cada 100 000 mujeres en 2015 (Centers for Disease Control and Prevention, 2016c).

La mayoría de las mujeres embarazadas tienen una infección asintomática, pero una tercera parte tiene síndrome uretral, uretritis o infección de la glándula de Bartolino (Peipert, 2003). La cervicitis mucopurulenta puede deberse a una infección por clamidia o gonococo o ambas. Otras infecciones por clamidia que no se ven de manera habitual en el embarazo son la endometritis, la salpingitis, la artritis reactiva y el síndrome de Reiter.

El papel de la infección por clamidia en las complicaciones del embarazo sigue siendo controvertido. Algunos estudios han informado una asociación directa entre *C. trachomatis* y aborto involuntario, mientras que la mayoría no muestra correlación (Baud, 2011; Coste, 1991; Paukku, 1999). Se discute si la infección cervical no tratada aumenta el riesgo de parto prematuro, ruptura prematura de membranas, bajo peso al nacer o mortalidad perinatal (Andrews, 2000, 2006; Blas, 2007; Johnson, 2011; Moodley, 2017; Silva, 2011). La infección por clamidia no se ha asociado con un mayor riesgo de corioamnionitis o con la infección pélvica periparto (Berman, 1987; Gibbs, 1987). Sin embargo, la infección uterina posparto retrasada ha sido descrita por Hoyme y colaboradores (1986). El síndrome que se desarrolla 2 a 3 semanas después del parto, es distinto de la metritis posparto temprana. Se caracteriza por sangrado o secreción vaginal, fiebre baja y sensibilidad uterina.

La infección representa un riesgo mayor para el recién nacido que para la madre. La transmisión vertical conduce a la infección en 8 a 44% de los recién nacidos que nacen por vía vaginal de mujeres afectadas (Rosenman, 2003). De las infecciones neonatales, la conjuntivitis es la más común (cap. 32, p. 613). La transmisión perinatal a los recién nacidos también puede causar neumonía.

■ Detección y tratamiento

En la actualidad, el Grupo de trabajo de servicios preventivos de Estados Unidos (LeFevre, 2014), así como la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017) recomiendan la detección de clamidia para todas las mujeres en la primera visita prenatal. El Colegio sugiere además pruebas en el tercer trimestre para aquellas tratadas en el primer trimestre; todas las mujeres ≤ 25 años; y aquellas mayores de 25 años con factores de comportamiento que reflejan las de las mujeres con riesgo de gonorrea. En una revisión de infecciones repetidas por clamidia en mujeres, la tasa de reinfección fue de 14% y la mayoría se repitió en los primeros 8 a 10 meses (Hosenfeld, 2009).

El diagnóstico se realiza con predominio por cultivo o NAAT. Los cultivos son más caros y menos precisos que las NAAT más recientes (Greer, 2008). De muestras para NAAT, vaginal o cervical se prefieren las muestras, ya que la recolección de orina puede detectar hasta 10% menos de infecciones (Papp, 2014; Wiesenfeld,

CUADRO 65-3 Tratamiento oral de infecciones por *Clamidia trachomatis* durante el embarazo

Régimen	Medicamento y dosis
Preferido	Azitromicina, 1 g como dosis única
Alternativo	Amoxicilina, 500 mg tres veces al día durante 7 días
	○
	Eritromicina base, 500 mg cuatro veces al día durante 7 días
	○
	Eritromicina etilsuccinato, 800 mg cuatro veces al día durante 7 días
	○
	Eritromicina base, 250 mg cuatro veces al día durante 14 días
	○
	Eritromicina etilsuccinato, 400 mg cuatro veces al día durante 14 días.

Datos de Workowski, 2015.

2017). Sin embargo, Roberts y colaboradores (2011) evaluaron NAAT de muestras de orina en comparación con las secreciones cervicales en más de 2 000 mujeres embarazadas y encontraron que eran equivalentes. Al igual que con la gonorrea, se recoge la primera porción del flujo de orina.

Los regímenes de tratamiento recomendados en la actualidad para las infecciones por clamidia se muestran en el **cuadro 65-3**. La azitromicina es un tratamiento de primera línea y es segura y eficaz en el embarazo. Las fluoroquinolonas y la doxiciclina por lo general se evitan durante el embarazo, y la eritromicina está contraindicada debido a la hepatotoxicidad relacionada con el fármaco. La prueba de clamidia se repite 3 a 4 semanas después de completar el tratamiento y nuevamente 3 meses después del tratamiento. En individuos de alto riesgo, se recomienda la reevaluación del tercer trimestre (Workowski, 2015).

Terapia acelerada de pareja

Para prevenir la transmisión de STD, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (2006a) han creado pautas para la terapia acelerada de pareja (EPT, *expedited partner therapy*) y están avalados por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2015). Con EPT, se proporciona una receta al paciente diagnosticado para su pareja. Es entregado por la paciente a su pareja sin una evaluación médica de la pareja o asesoramiento profesional. Lo ideal es que la EPT no reemplace las estrategias tradicionales, como la derivación estándar de la paciente con la detección de otras STD.

La EPT es aceptable para el tratamiento de contactos sexuales con infección por clamidia. A la luz de las nuevas pautas que recomiendan ceftriaxona inyectable, la EPT para la gonorrea es menos deseable a menos que la pareja no busque tratamiento (Centers for Disease Control and Prevention, 2016a). Hay menos datos disponibles para evaluar esta estrategia para la tricomoniasis (Kissinger, 2006; Schwebke, 2010). La EPT no se recomienda para la sífilis (Workowski, 2015).

Aunque sancionado por el CDC, la EPT no es legal en varios estados. Además, el riesgo de litigio en caso de resultados adversos puede ser elevado cuando una práctica tiene un estatus legal incierto o está fuera de los estándares de práctica comunitaria formalmente aceptados (Centers for Disease Control and Prevention,

2006a). El estado legal del EPT en cada uno de los 50 estados se puede encontrar en: <http://www.cdc.gov/std/ept/legal/default.htm>.

■ Linfogranuloma venéreo

Los serovares L₁, L₂ y L₃ de *C. trachomatis* causan *linfogranuloma venéreo* (LGV, *lymphogranuloma venereum*). La infección genital primaria es transitoria, rara vez se reconoce y no está relacionada con la transmisión vertical al feto. Se puede confundir con chancroide. Clásicamente, la adenitis inguinal enmarañada puede desarrollarse en ambos lados del ligamento inguinal para dar lugar al "signo de surco". A veces, estos nódulos pueden supurar. En última instancia, los linfáticos del tracto genital inferior y los tejidos perirrectales pueden estar involucrados. Aquí, la esclerosis y la fibrosis pueden causar elefantiasis vulvar y estenosis rectal severa. La formación de fístulas que afectan el recto, el perineo y la vulva también puede evolucionar.

Para el tratamiento durante el embarazo, se administra eritromicina base, 500 mg por vía oral cuatro veces al día, durante 21 días (Workowski, 2015). Algunas autoridades, en cambio, usan szitromicina, 1 g por vía oral semanalmente durante 21 días, aunque los datos sobre la eficacia son escasos.

VIRUS DEL HERPES SIMPLE

Este virus presenta un riesgo desproporcionadamente mayor para el recién nacido que para la madre. Así, las estrategias en el embarazo apuntan a frenar las tasas de transmisión vertical.

■ Enfermedad del adulto

Se distinguen dos tipos de virus del herpes simple según las diferencias inmunológicas. Sin embargo, los dos virus tienen una homología de secuencia de DNA significativa y, por tanto, una infección previa con un tipo atenúa una infección primaria con el otro. El HSV tipo 2 se recupera casi de manera exclusiva del tracto genital y por lo general se transmite por contacto sexual. El tipo 1 es responsable de la mayoría de las infecciones no genitales y por lo general se adquiere en la infancia. Sin embargo, más de la mitad

de los nuevos casos de herpes genital en adolescentes y adultos jóvenes ahora son causados por la infección por HSV-1 (Bernstein, 2013). Se cree que este aumento en la prevalencia de la enfermedad genital por HSV-1 se deriva de un aumento en las prácticas sexuales orales-genitales. Otra explicación es que la adquisición de HSV-1 ha disminuido en la niñez como resultado de mejores condiciones de vida e higiene (Bradley, 2014; Xu, 2007). Sin exposición previa, esto hace a los jóvenes sin anticuerpos contra HSV-1 susceptibles a la adquisición *genital* de HSV-1 o -2.

El virus del herpes simple genital afecta a casi 50 millones de adolescentes y adultos (Workowski, 2015). La mayoría de las mujeres desconocen su infección, pero la seroprevalencia de HSV-2 entre las mujeres blancas no hispanas en Estados Unidos fue de 15.3 desde 2007 hasta 2010 y entre las mujeres negras, fue de 53% (Fanfair, 2014; Schulte, 2014). En un estudio de cerca de 16 000 mujeres embarazadas de 2000 a 2010, la seroprevalencia general de HSV-2 fue de 16% y para HSV-1, fue de 66% (Delaney, 2014). Las mujeres embarazadas seronegativas tienen un riesgo de 4 y 5% de adquirir HSV-1 o -2 durante el embarazo (Brown, 1997; Kulhanjian, 1992). Para aquellas que son seropositivas al HSV-1, el riesgo de adquisición para el HSV-2 se aproxima a 2% (Brown, 1997).

Manifestaciones clínicas

Una vez transmitidas por contacto, HSV-1 o -2 se replica en el sitio de entrada. Tras la infección mucocutánea, el virus se desplaza retrógrado a lo largo de los nervios sensoriales. Luego permanece latente en los nervios craneales o en los ganglios espinales dorsales, pero las recurrencias son comunes. Las infecciones por HSV se pueden clasificar en tres grupos.

La *infección primaria del primer episodio* describe el caso en el que se aísla HSV-1 o -2 de una lesión en ausencia de anticuerpos serológicos HSV-1 o -2. El periodo de incubación típico de 6 a 8 días (rango de 1 a 26 días) puede ir seguido de una erupción papular con picazón u hormigueo que luego se vuelve dolorosa y vesicular. Múltiples lesiones vulvares y perineales pueden o no unirse y ulcerarse (figura 65-5). La adenopatía inguinal asociada puede ser grave. Muchas mujeres no presentan lesiones típicas. En su lugar, se puede encontrar un área desgastada pruriginosa o dolorosa o un

corte con cuchillo. La afectación cervical es frecuente, aunque puede no ser clínicamente adecuada. Los síntomas transitorios de la influenza sistémica son frecuentes y probablemente son causados por la viremia. Algunos casos son lo suficientemente graves como para requerir hospitalización. Hepatitis, encefalitis o neumonía se desarrollan con poca frecuencia y la enfermedad diseminada es rara. Después de 2 a 4 semanas, todos los signos y síntomas de infección desaparecen. En lugar de estos síntomas clásicos, el porcentaje de infecciones genitales asintomáticas primarias por VHS-2 puede llegar a 90% (Fanfair, 2013).

El *primer episodio de infección no primaria* se diagnostica cuando se aísla un tipo de HSV de una lesión en una mujer que tiene sólo el otro anticuerpo serológico de tipo HSV. En general, en comparación con la infección primaria, las infecciones no primarias se caracterizan por menos lesiones, menos dolor, menos manifestaciones sistémicas y una duración más breve de las lesiones y la eliminación viral. Esto es probablemente debido a cierta inmunidad contra los anticuerpos de reacción cruzada, por ejemplo, contra la infección por HSV-1 adquirida en la niñez.

La *enfermedad recurrente* se caracteriza por el aislamiento de HSV-1 o -2 del tracto genital en mujeres con el mismo serotipo de anticuerpos. Durante el periodo de latencia, en el que las partículas virales residen en los ganglios nerviosos, la reactivación es común y está mediada por estímulos poco conocidos. Las lesiones resultantes por lo general son menos numerosas, menos sensibles y eliminan el virus durante un periodo más corto que las de la infección primaria. Típicamente, se repiten en los mismos sitios. Las recurrencias de enfermedades genitales son causadas con mayor frecuencia por HSV-2 en comparación con HSV-1. Las recurrencias son más frecuentes en el primer año después de la infección primaria y las tasas disminuyen lentamente con posterioridad (Benedetti, 1999). Las grávidas con una historia previa conocida de HSV genital a menudo experimentan recurrencias (Sheffield, 2006).

La *eliminación viral asintomática* se define por la ausencia de hallazgos clínicos. La mayoría de las mujeres infectadas eliminan el virus de manera intermitente con el tiempo y la mayoría de la transmisión de HSV a un compañero ocurre durante estos periodos de derramamiento viral asintomático.

Transmisión vertical

El virus se puede transmitir al feto/neonato por tres vías: 1) periparto en 85%, 2) posnatal en 10% o 3) intrauterino en 5% (James, 2015). Como se discutió en el capítulo 18 (p. 347), la evidencia no sugiere un vínculo obvio entre la infección por HSV y el aborto espontáneo (Zhou, 2015).

La *transmisión periparto* es, con mucho, la vía más frecuente de infección, y el feto está expuesto al virus que se desprende del cuello uterino o del tracto genital inferior. El HSV-1 o -2 invade el útero después de la ruptura de la membrana o se transmite por contacto en el parto. El recién nacido está infectado principalmente, pero se han descrito casos raros de endometritis materna (Hollier, 1997; McGill, 2012). Las manifestaciones neonatales varían. Primero, la infección puede estar localizada en la piel, los ojos o la boca (enfermedad SEM) en casi 40% de los casos. Segundo, la enfermedad del sistema nervioso central con encefalitis se observa en 30%. Por último, la enfermedad diseminada con participación de múltiples órganos principales se encuentra en 32%. La infección localizada por lo general se asocia con un buen resultado. Por el contrario, incluso con el tratamiento con aciclovir, la infección diseminada tiene una tasa de mortalidad de casi 30% (Corey, 2009; Kimberlin, 2011). De sobrevivientes de infecciones diseminadas o cerebrales, se observa una grave morbilidad en el desarrollo y en el sistema nervioso central entre 20 y 50%.



FIGURA 65-5 Infección primaria del primer episodio por el virus del herpes simple genital. Las vesículas y las lesiones cortadas con cuchillo se indican mediante flechas. Pequeñas úlceras bordean el ano. Se pueden ver lesiones similares en la vulva.

La tasa de infección neonatal es de 0.5 a 1 por cada 10 000 nacimientos en Estados Unidos (Flagg, 2011; Mahnert, 2007). Muchos recién nacidos infectados nacen de madres sin antecedentes de infección por HSV (Gardella, 2010). El riesgo de infección neonatal se correlaciona con la presencia de HSV en el tracto genital, el tipo de HSV, los procedimientos obstétricos invasivos y el estado de la infección materna (Brown, 2005, 2007). Por ejemplo, los neonatos nacidos de mujeres que adquieren HSV genital cerca del momento del parto tienen un riesgo de infección de 30 a 50%. Esto se atribuye a mayores cargas virales y la falta de anticuerpos protectores transplacentarios (Brown, 1997, 2000). Las mujeres con HSV recurrente tienen menos de 1% de riesgo de infección neonatal (Pasternak, 2010; Prober, 1987).

La *transmisión posparto* es poco común y se transmite al recién nacido por contacto con una madre infectada, un miembro de la familia o un trabajador de la salud. La presentación clínica refleja que con transmisión periparto.

La *transmisión en el útero* de HSV-1 o HSV-2 es rara y forma parte de la colección de infecciones de TORCH (toxoplasmosis, otras, rubéola, citomegalovirus, virus del herpes). La infección intrauterina por HSV conduce clásicamente a una enfermedad que afecta la piel (ampollas, cicatrización), el sistema nervioso central (hidranencefalia, microcefalia, calcificación intracraneal) o los ojos (coriorretinitis, microftalmia) (Hutto, 1987). Se pueden involucrar huesos y vísceras (Márquez, 2011). Si se observan por ecografía, los hallazgos deben incitar pruebas serológicas virales como se describe a continuación. El análisis por PCR de una muestra de amniocentesis es otra herramienta potencial (Diguett, 2006).

■ Diagnóstico

Varias organizaciones recomiendan no realizar exámenes de detección serológicos de rutina por HSV en grávidas asintomáticas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b; Workowski, 2015; U.S. Preventive Services Task Force, 2016). Sin embargo, para aquellos con una lesión clínicamente sospechosa, un diagnóstico debe confirmarse mediante pruebas de laboratorio. Las pruebas de HSV disponible son pruebas virológicas o pruebas serológicas específicas de tipo.

Las pruebas virológicas directas se pueden realizar en una muestra de la lesión mucocutánea. El PCR o cultivo de la muestra es una opción de prueba. De los dos, los ensayos de PCR son más sensibles, los resultados por lo general están disponibles en 1 a 2 días y el manejo de la muestra es más fácil. En contraste, para el cultivo viral, la sensibilidad del aislamiento de HSV es relativamente baja, ya que las lesiones vesiculares se ulceran y luego forman una costra. Además, a veces los resultados no están disponibles durante 7 a 14 días (Strick, 2006). A parte de la prueba realizada, los tipos virales de HSV deben diferenciarse (LeGoff, 2014). Es importante destacar que un resultado negativo de cultivo o PCR no excluye la infección. En contraste, los resultados falsos positivos son raros.

Los ensayos serológicos están disponibles para detectar anticuerpos producidos contra glucoproteínas de HSV específicas, G1 y G2. Estas proteínas evocan respuestas de anticuerpos específicos del tipo a la infección por HSV-1 y HSV-2, respectivamente y las diferencian de manera confiable. Los anticuerpos IgG se desarrollan de 1 a 2 semanas después de una infección primaria y luego persisten. Esto permite la confirmación de la infección clínica y la identificación de portadores asintomáticos. Los proveedores deben solicitar ensayos basados en glucoproteína G específicos de tipo cuando se está realizando una serología. La sensibilidad se acerca a 90 a 100% y la especificidad es de 99 a 100% (Wald, 2002). La detección de anticuerpos IgM no es una prueba útil.

■ Tratamiento

En pacientes no embarazadas, se usa la terapia antiviral con aciclovir, valaciclovir o famciclovir para tratar el primer episodio de herpes genital. Las preparaciones orales o parenterales atenúan la infección clínica y la duración de la eliminación viral. La terapia de supresión también es una opción para limitar las infecciones recurrentes y reducir la transmisión heterosexual (Corey, 2004).

En mujeres embarazadas, aciclovir es seguro (Briggs, 2015). Hasta 1999, los fabricantes de aciclovir y valaciclovir mantuvieron un registro de resultados tras la exposición a estos fármacos durante el embarazo. Se evaluaron más de 700 neonatos expuestos durante el primer trimestre y no hubo efectos adversos atribuibles al aciclovir (Stone, 2004). En este momento, los datos son insuficientes con respecto a la exposición al famciclovir, aunque se mantiene un registro de embarazos (1-888-669-6682).

Para un brote primario durante el embarazo, a las mujeres se les puede administrar una terapia antiviral para atenuar y disminuir la duración de los síntomas y la eliminación viral (**cuadro 65-4**). Las mujeres con coinfección por HIV pueden requerir un tratamiento de mayor duración. A las personas con HSV grave o diseminado se les administra aciclovir por vía intravenosa, de 5 a 10 mg/kg cada 8 horas durante 2 a 7 días hasta que mejoren clínicamente. A esto le siguen los medicamentos antivirales orales para completar al menos 10 días de terapia total (Workowski, 2015). Para molestias intensas, los analgésicos orales y los anestésicos tópicos pueden proporcionar algo de alivio, y la retención urinaria comórbida se trata con un catéter de vejiga permanente.

Para las infecciones recurrentes por HSV durante el embarazo, el tratamiento antiviral se proporciona principalmente para el alivio de los síntomas (consulte el cuadro 65-4). Aunque poco frecuente, se ha reportado resistencia al aciclovir, predominantemente con HSV-2 y en las pacientes inmunocomprometidas (Andrei, 2013).

Durante el embarazo, se puede realizar una amniocentesis, una muestra de sangre percutánea del cordón umbilical o una muestra de vellosidades coriónicas transabdominales incluso con lesiones genitales activas. Sin embargo, con las lesiones activas, no se recomienda la monitorización electrónica interna durante el trabajo de parto. Los procedimientos transcervicales pueden retrasarse mejor hasta que las lesiones se hayan resuelto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b).

■ Profilaxis de desprendimiento de periparto

Para disminuir los riesgos de transmisión vertical, el parto por cesárea está indicado para mujeres con lesiones genitales activas o síntomas prodrómicos (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b). Varios estudios han demostrado que la supresión con aciclovir o valaciclovir iniciada a las 36 semanas de gestación para las grávidas con recurrencias durante el embarazo disminuye el número de brotes de HSV a término. El objetivo es disminuir la necesidad de cesárea (Hollier, 2008). Esta terapia supresora también disminuirá la propagación viral (Scott, 2002; Sheffield, 2006; Watts, 2003). Una revisión sistemática evaluó la profilaxis con aciclovir desde las 36 semanas hasta el parto en mujeres con recurrencia de HSV durante el embarazo. Sheffield y sus colegas (2003) encontraron que la terapia supresora se asoció con tasas significativamente más bajas de recurrencia clínica por HSV, partos por cesárea para las recurrencias del HSV, detección total de HSV y derramamiento asintomático. Los estudios posteriores que utilizan la supresión con valaciclovir han mostrado resultados similares (Andrews, 2006; Sheffield, 2006). Debido a estos estudios, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016b) recomienda

CUADRO 65-4 Medicamentos antivirales orales para la infección por virus de herpes en el embarazo^a

Indicación	Recomendación en el embarazo
Infección primaria o de primer episodio	Aciclovir, 400 mg tres veces al día durante 7 a 10 días
	◦
Infección recurrente sintomática (terapia episódica)	Valaciclovir, 1 g dos veces al día durante 7 a 10 días
	Aciclovir, 400 mg tres veces al día durante 5 días
	◦
	Aciclovir, 800 mg dos veces al día durante 5 días
	◦
	Aciclovir, 800 mg tres veces al día durante 2 días
	◦
Supresión diaria	Valaciclovir, 500 mg dos veces al día durante 3 días
	◦
	Valaciclovir, 1 g una vez al día durante 5 días
	Aciclovir, 400 mg tres veces al día desde las 36 semanas hasta el parto
	◦
	Valaciclovir, 500 mg dos veces al día desde las 36 semanas hasta el parto

^a No se prefiere famciclovir durante el embarazo debido a pocos datos de seguridad. Datos de Workowski, 2015.

una terapia viral a las 36 semanas o más para las mujeres con infección primaria por herpes genital o herpes genital recurrente activo durante el embarazo. No está claro si la supresión es necesaria para las mujeres con brotes antes, pero no durante el embarazo. En particular, a pesar de la supresión antiviral materna, se han notificado varios casos de infección atípica neonatal por herpes (Pinninti, 2012).

En la presentación para el parto, una mujer con antecedentes de HSV debe ser interrogada con respecto a los síntomas prodrómicos, como ardor o picazón en la vulva. Se realiza un examen cuidadoso de la vulva, la vagina y el cuello uterino, y las mujeres sin lesiones genitales pueden proceder con el trabajo de parto y el parto. El uso de un electrodo para el cuero cabelludo fetal puede aumentar el riesgo de transmisión. Pero, la colocación de electrodos es razonable si es necesario en ausencia de lesiones activas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016b).

Las lesiones sospechosas deben ser cultivadas o analizadas por PCR. El parto por cesárea está indicado para mujeres con lesiones genitales o síntomas prodrómicos. No se recomienda para mujeres con antecedentes de infección por HSV pero sin enfermedad genital activa en el momento del parto. Además, una lesión activa en un área no genital no es una indicación de parto por cesárea. En su lugar, se coloca un vendaje oclusivo y se permite el parto vaginal.

Con la rotura prematura de membranas, no hay evidencia de que las lesiones externas causen una infección fetal ascendente. Major y asociados (2003) describieron el tratamiento expectante de la rotura prematura de la membrana pretérmino en 29 mujeres <31 semanas de gestación. No hubo casos de HSV neonatal, y el máximo riesgo de infección se calculó en 10%. Se recomienda tratamiento antiviral. Para las mujeres con una recurrencia clínica en el momento del parto, no hay una duración absoluta de ruptura de la membrana más allá de la cual el feto no se beneficie de la cesárea (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016d).

Las mujeres con HSV activo pueden amamantar si no hay lesiones activas en los senos. El lavado estricto de las manos es esencial. El valaciclovir y el aciclovir se pueden usar para las lesiones maternas sintomáticas durante la lactancia, ya que las concentraciones de fármacos en la leche materna son bajas. Un estudio encontró que la concentración de aciclovir era sólo 2% de la utilizada para la dosificación terapéutica del neonato (Sheffield, 2002a).

CHANCROIDE

La *Haemophilus ducreyi* puede causar úlceras genitales dolorosas y no endurecidas, llamadas chancros blandos. En ocasiones, estos síntomas se acompañan de adenopatías inguinales supurativas dolorosas. Aunque es común en algunos países desarrollados, sólo se informaron 11 casos en Estados Unidos en 2015 (Centers for Disease Control and Prevention, 2016c). Los medios apropiados no son ampliamente accesibles y aún no se dispone de una prueba de PCR aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*). En cambio, las úlceras genitales dolorosas y las pruebas de detección negativas para la sífilis o HSV conducen a un diagnóstico presuntivo. El tratamiento durante el embarazo es de azitromicina, 1 g por vía oral como una dosis única; eritromicina base, 500 mg por vía oral tres veces al día durante 7 días; o ceftriaxona, 250 mg en una sola dosis intramuscular (Workowski, 2015).

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Es una STD común y más de 40 tipos infectan el tracto genital. En Estados Unidos, de 2005 a 2006, la prevalencia general del HPV fue de 40% en mujeres de 14 a 59 años (Liu, 2016). La prevalencia es más alta en mujeres jóvenes, y parte de esta seroprevalencia ahora refleja la vacunación contra el HPV en este grupo de edad (Brouwer, 2015). La mayoría de las mujeres en edad reproductiva se infectan a los pocos años de ser sexualmente activas, y la mayoría de las infecciones son asintomáticas y transitorias. Los tipos de alto riesgo son aquellos con el mayor potencial oncogénico. De estos, los tipos 16 y 18 del HPV a menudo se asocian con displasia (capítulo 63, p. 1193). Las verrugas genitales externas mucocutáneas denominadas condiloma acuminado por lo general son causadas por los tipos 6 y 11.

Por razones desconocidas, las verrugas genitales a menudo aumentan en número y tamaño durante el embarazo. Estas lesiones a veces crecen para llenar la vagina o cubrir el perineo, lo que dificulta el parto vaginal o la episiotomía. La infección materna por HPV no parece estar relacionada con el trabajo de parto prematuro (Subramaniam, 2016).

■ Tratamiento de condiloma acuminado

La erradicación de las verrugas genitales durante el embarazo por lo general no es necesaria a menos que sean sintomáticas. La terapia está dirigida a reducir las verrugas sintomáticas, pero minimiza la toxicidad del tratamiento para la madre y el feto. Hay varios agentes disponibles, pero ninguna evidencia definitiva apoya la superioridad de uno sobre otro (Workowski, 2015). La respuesta al tratamiento durante el embarazo puede ser incompleta, pero las lesiones con frecuencia mejoran o regresan rápidamente después del parto.

El ácido tricloroacético o bicloroacético, solución de 80 a 90%, aplicado tópicamente semanalmente, es un régimen eficaz para las verrugas externas. Algunos prefieren la *crioterapia*, la *ablación con láser* o la *escisión quirúrgica*. Los agentes no recomendados en el embarazo debido a la preocupación por la seguridad materna y fetal incluyen resina de podofilina, la solución o el gel de podofilox, la crema de imiquimod y las sinecatequinas.

Hay tres vacunas disponibles para la prevención a largo plazo. El Gardasil (HPV4) es una vacuna cuadrivalente contra los tipos 6, 11, 16 y 18 de HPV. Esto está siendo reemplazado por Gardasil 9 (HPV9), una vacuna no activa que protege contra todos los tipos en los tipos HPV4 más 31, 33, 45, 52 y 58. El Cervarix (HPV2) es una vacuna bivalente contra los HPV 16 y 18. Una de estas vacunas se selecciona y se administra como una serie de tres dosis en un calendario de 0, 1-2 y 6 meses para las personas de 15 años a 26 años. Ahora se recomienda un régimen de dos dosis, administrado a 0 y nuevamente a los 6 a 12 meses, para las niñas de 9 a 14 años (Meites, 2016). Las vacunas tienen licencia para mujeres de 9 a 26 años y la edad objetivo es de 11 a 12 años. Las vacunas no son recomendadas para mujeres embarazadas, sin embargo, ocurren exposiciones involuntarias. No hay resultados adversos en el embarazo asociados con las vacunas (Moreira, 2016; Panagiotou, 2015; Vichnin, 2015). Si se descubre que una mujer está embarazada después de comenzar la serie de vacunación, las dosis restantes se retrasan y se administran después del parto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017a). Las mujeres que están amamantando pueden recibir la vacuna.

■ Infección neonatal

Las tasas de transmisión vertical del HPV al recién nacido son mínimas. La papilomatosis respiratoria recurrente de inicio juvenil (JoRRP, *Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis*) es una neoplasia benigna y rara de la laringe. Puede causar ronquera y dificultad respiratoria en los niños y es más a menudo causada por el HPV 6 o 11. Los riesgos de infección son la infección genital materna por HPV y los trabajos de parto más prolongados (Niyibizi, 2014). Es probable que muchos recién nacidos estén expuestos al HPV, pero pocos desarrollan JoRRP (Silverberg, 2003; Smith, 2004; Tenti, 1999). Por ejemplo, la incidencia nacional de JoRRP en 2006 en Estados Unidos varió de 0.5 a 1 por cada 100 000 niños (Marsico, 2014).

Se desconoce el beneficio de la cesárea para disminuir el riesgo de transmisión, por lo que en la actualidad no se recomienda únicamente para prevenir la transmisión del HPV (Workowski, 2015). La vacunación contra el HPV puede disminuir las tasas de JoRRP en el futuro (Matys, 2012).

VAGINITIS

Las mujeres embarazadas a menudo desarrollan un aumento del flujo vaginal. Esto puede ser una secreción fisiológica, descrita en el capítulo 4 (p. 51), pero debe diferenciarse de la vaginitis sintomática,

que también es común en el embarazo. Afortunadamente, la vaginitis se previene en parte por la flora vaginal normal. Para comprender mejor esto, en la actualidad se están realizando estudios sobre la composición y función de la microflora vaginal normal con el Proyecto de microbioma humano vaginal (Huang, 2014).

■ Vaginosis bacteriana

Diagnóstico

No es una infección en el sentido ordinario, la vaginosis bacteriana (BV, *bacterial vaginosis*) es una mala distribución de la flora vaginal normal. Con BV, la cantidad de lactobacilos disminuye y las especies de bacterias anaeróbicas están representadas en exceso. Estos anaerobios incluyen *las especies Gardnerella, Prevotella, Mobiluncus y Bacteroides; Atopobium vaginae*; y bacterias asociadas a BV, denominadas provisionalmente BVAB1, BVAB2 y BVAB3. Estas tres últimas son bacterias recientemente reconocidas que se encuentran en mujeres con BV (Fredricks, 2005).

Las técnicas de secuenciación del gen del RNA ribosomal molecular han ayudado mucho a esta comprensión de la flora vaginal, también llamada *microbiota vaginal*. Existen cinco tipos de microbiota vaginal, denominados *tipos de estado de la comunidad* (CST, *community state types*). Y, una mujer puede clasificarse en uno de estos cinco CST según su composición de microbiota vaginal (Ravel, 2011). Los investigadores han comenzado a cuantificar el riesgo de BV por estos grupos de CST. En específico, las CST I, II, III y V son ricas en lactobacilos. Por otra parte, la CST IV es una microbiota heterogénea de anaerobios estrictos y está asociada con BV. Las CST varían racialmente y la CST IV también es la más común en mujeres negras asintomáticas y sanas (Fettweis, 2014). Los cambios relacionados con el embarazo en la microbiota vaginal también se están definiendo y pueden ser claves para los resultados adversos del embarazo relacionados con la BV, que se discuten posteriormente (Romero, 2014).

De las mujeres en edad fértil en Estados Unidos, casi 30% tiene BV. En las mujeres negras, la prevalencia se aproxima a 50% (Allsworth, 2007). La mayoría de las mujeres son asintomáticas, pero una secreción vaginal delgada y repugnante es una queja típica. Los factores de riesgo asociados son las duchas, las parejas múltiples, el hábito de fumar y la inmunidad alterada del huésped (Desseuve, 2012; Koumans, 2007; Murphy, 2016).

Para el diagnóstico clínico de BV, tres de los cuatro criterios siguientes están presentes: 1) pH vaginal >4.5; 2) un flujo vaginal delgado, lechoso, no inflamatorio; 3) >20% de células detectadas por microscopio; y 4) un olor a pescado después de la adición de hidróxido de potasio a 10% a las muestras de secreción vaginal (Amsel, 1983). El último se describe como una "prueba de olor" positiva. Del mismo modo, la alcalinidad del fluido seminal y la sangre son responsables de los síntomas de mal olor después del coito y con la menstruación en las mujeres afectadas. Las células de la pista son células epiteliales vaginales que contienen muchas bacterias adheridas, que crean un borde celular punteado mal definido (figura 65-6). El pH vaginal más alto se debe a la disminución de la producción de ácido por los lactobacilos. De manera similar, la infección por *Trichomonas vaginalis* también se asocia con el crecimiento excesivo anaeróbico y las aminas elaboradas resultantes. Por tanto, las mujeres diagnosticadas con BV no deben tener evidencia microscópica de tricomoniasis (véase figura 65-6).

La puntuación de Nugent, utilizada principalmente en estudios de investigación en lugar de en la práctica clínica, es un sistema empleado para diagnosticar la BV (Nugent, 1991). Durante el examen microscópico de un frotis de flujo vaginal teñido de gram las puntuaciones se calculan evaluando la tinción de las bacterias y la morfología.

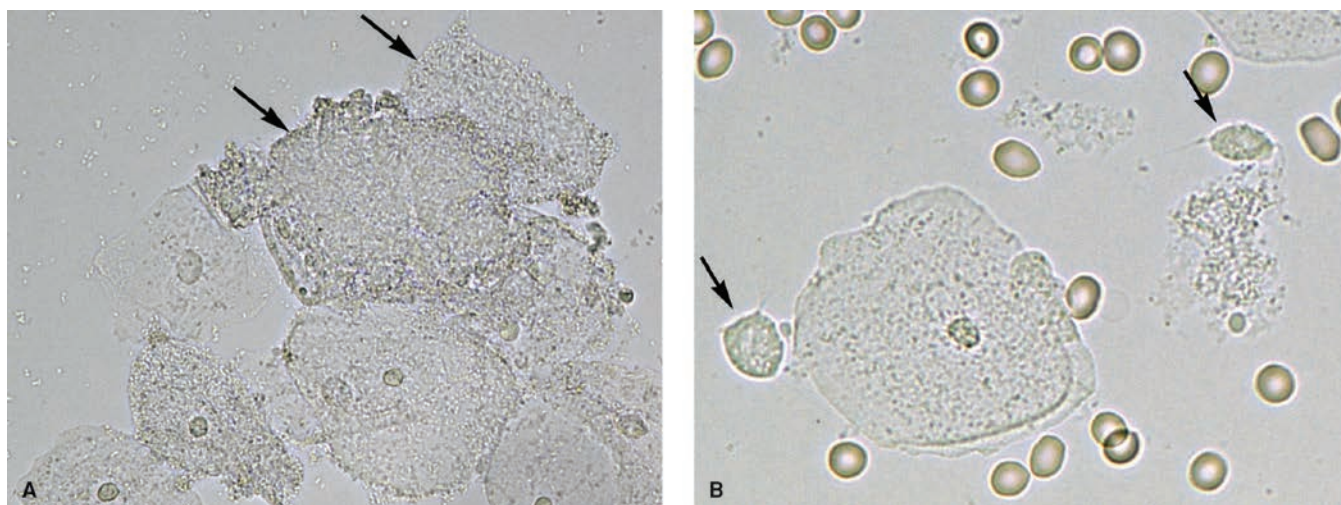


FIGURA 65- A. Vaginosis bacteriana. La microscopía revela varias células escamosas llenas de bacterias. Las células de la pista están cubiertas en la medida en que los bordes de las células están borrosos y los núcleos no son visibles (flechas). **B.** Trichomonas (flechas). (Reproducido con permiso de McCord E, Rahn DD, Hoffman BL: Gynecologic infection. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al. (eds.). *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: Educación de McGraw Hill; 2016. Colaboradores de fotos: Lauri Campagna y Mercedes Pineda, WHNP.)

Tratamiento

Varios resultados de salud adversos relacionados con el embarazo asociados con BV son el parto prematuro, la rotura prematura de las membranas y la endometritis posparto (Hillier, 1995; Leitich, 2003; Watts, 1990). También aumenta la susceptibilidad a las STD, incluido el HIV (Atashili, 2008; Brotman, 2010). Sin embargo, para las mujeres con bajo riesgo de parto prematuro, el tratamiento de la BV no reduce las tasas de nacimientos prematuros (Brocklehurst, 2013; Carey, 2000). Para las mujeres de alto riesgo, la evidencia es conflictiva. En la actualidad, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016c), CDC, y el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos no recomienda el examen de rutina de BV de las grávidas asintomáticas, ya sea con alto o bajo riesgo de parto prematuro, para prevenir el parto prematuro (Nygren, 2008; Workowski, 2015).

El tratamiento está reservado para mujeres sintomáticas. Los medicamentos preferidos son el metronidazol, 500 mg dos veces al día por vía oral durante 7 días; el gel de metronidazol de 0.75%, un aplicador por vía intravaginal, diariamente durante 5 días; o la clindamicina 2% de crema, un aplicador intravaginal por la noche durante 7 días. Las alternativas son clindamicina, 300 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días, u óvulos de clindamicina de 100 mg colocados intravaginal por la noche durante 3 días (Workowski, 2015). Todavía se discute si la BV es una infección de transmisión sexual. Pero, el tratamiento de un compañero masculino no parece disminuir las tasas de recurrencia (Amaya-Guio, 2016).

Tricomoniasis

Diagnóstico

La vaginitis causada por *Trichomonas vaginalis* es común, y su prevalencia en Estados Unidos se aproxima a 3% en mujeres embarazadas y no embarazadas (Allsworth, 2009; Satterwhite, 2013). La prevalencia es mayor en los mayores de 30 años en comparación con las mujeres más jóvenes. Los riesgos incluyen raza negra, duchas y mayor número de parejas sexuales de por vida (Sutton, 2007). Entre las mujeres, los sitios frecuentes de infección incluyen la uretra, el endocervix y la vagina. La vaginitis sintomática se caracteriza por secreción purulenta amarilla, prurito, eritema vul-

vovaginal y colpitis macular, que a menudo se denomina “cervix de fresa” y refleja un ectocervix maculoeritematoso parchado (Wölner-Hanssen, 1989).

Las trichomonas son organismos móviles flagelados, en forma de pera que son algo más grandes que los leucocitos. Estos parásitos pueden observarse con facilidad al moverse a través del microscopio de manera enérgica en una muestra mezclada con solución salina en un portaobjetos. La inspección rápida de las secreciones vaginales es ventajosa porque las trichomonas se desaceleran con el enfriamiento. A veces, la *T. vaginalis* se puede encontrar de manera incidental en una prueba de Papanicolaou. Ambas pruebas de lámina microscópica tienen una baja sensibilidad diagnóstica que se aproxima sólo a 60% (Krieger, 1988; Wiese, 2000). Y, las pruebas de Papanicolaou pueden dar resultados falsos positivos. Por tanto, los hallazgos de trichomona en la prueba de Papanicolaou merecen una microscopía de preparación en húmedo u otra confirmación de diagnóstico (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017c)). De otras pruebas, el cultivo es costoso, prolongado y las sensibilidades son de 75 a 95% (Association of Public Health Laboratories, 2016; Huppert, 2007). Análisis NAAT de laboratorio de una muestra de orina, vaginal y endocervical están disponibles, se completa en minutos a horas y ofrece una sensibilidad superior de 95 a 100% (Schwebke, 2011; Van Der Pol, 2014). Las pruebas rápidas de POC también están disponibles pero pueden sacrificar la sensibilidad por la velocidad. La prueba rápida de trichomonas OSOM proporciona resultados en 10 minutos, es adecuada para uso de oficina y tiene una sensibilidad de 88 a 98% (Herbst de Cortina, 2016).

Tratamiento

El metronidazol, administrado por vía oral en una dosis única de 2 g, es eficaz para erradicar *T. vaginalis*. Para aquellos con infección por HIV, el tratamiento con el metronidazol 500 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días mejora la eficacia. Debido a la alta tasa de reinfección entre las mujeres tratadas por tricomoniasis, la reevaluación para *T. vaginalis* se recomienda para todas las mujeres sexualmente activas dentro de los 3 meses posteriores al tratamiento inicial (Workowski, 2015).

El metronidazol, un medicamento de la categoría B de la FDA, no es teratogénico ni fetotóxico, pero ha mostrado cierta tumorigenicidad en estudios con animales (Briggs, 2015; Czeizel, 1998). Por

este motivo, el fabricante recomienda no usarlo durante el primer trimestre (Pfizer, 2016). Hay menos datos disponibles para el tinidazol que es un medicamento de categoría C y por tanto se prefiere el metronidazol. Tienen estructuras químicas similares el metronidazol y el tinidazol, y los alérgicos al metronidazol también pueden reaccionar al tinidazol. Para las pacientes alérgicas, la desensibilización al metronidazol es efectiva, y un esquema se describe en el estudio de Helms y colaboradores (2008). Con lactancia posparto, los alimentos se retrasan 24 horas después de la última dosis oral del metronidazol según la información de prescripción del fabricante. Para el tinidazol, el retraso es de 72 horas.

La transmisión perinatal de tricomoniasis por contacto directo en el canal de parto es rara, pero puede conducir a una infección neonatal o respiratoria genital (Bruins, 2013; Trintis, 2010). Algunos estudios han relacionado la infección tricomonial con el parto prematuro. Algunos otros estudios implican esta infección con ruptura prematura pretérmino de membranas y recién nacidos pequeños para la edad gestacional (Silver, 2014). Sin embargo, el tratamiento no redujo las tasas de nacimientos prematuros en un estudio aleatorizado de Klebanoff y colegas (2001). Además, en este estudio, pero no por Mann y colaboradores (2009), el tratamiento para la tricomoniasis se asoció con una mayor tasa de nacimientos prematuros.

En resumen, El tratamiento para las mujeres sintomáticas es razonable y se describe con anterioridad. Para la mayoría de las mujeres asintomáticas durante el embarazo, no se recomienda la detección. Sin embargo, para las mujeres embarazadas con infección por HIV, se recomienda realizar pruebas de detección en la primera visita prenatal y un tratamiento rápido. Esto se debe a que la infección por *T. vaginalis* en mujeres embarazadas con HIV puede ser un factor de riesgo para la transmisión vertical del HIV (Gumbo, 2010; Workowski, 2015).

■ Candidiasis

La *Candida albicans* u otras especies candida pueden identificarse mediante el cultivo de la vagina durante el embarazo en casi 20% de las mujeres. Un vínculo entre la candidiasis y el parto prematuro no es sólido (Cotch, 1998; Kiss, 2004; Roberts, 2015). Por tanto, la colonización asintomática no requiere tratamiento. El organismo, sin embargo, puede crear una secreción extremadamente profusa e irritante.

Para los síntomas, el tratamiento efectivo es un supositorio vaginal de miconazol de 100 mg o el butoconazol de 2%, el clotrimazol de 1%, el miconazol 2% o crema de terconazol a 0.4%, cualquiera de los cuales se usa diariamente durante 7 días. Un régimen más corto de 3 días es 2% de clotrimazol, 4% de miconazol o 0.8% de crema de tioconazol o el diario de 200 mg de miconazol o 80 mg de supositorio de terconazol (Workowski, 2015). En algunas mujeres, es probable que la infección se repita y requiera tratamiento repetido durante el embarazo. En estos casos, la infección sintomática suele desaparecer después del embarazo (Sobel, 2007). Para el tratamiento, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017c) y los CDC recomiendan azoles tópicos en lugar de orales. Como se analiza con más detalle en el capítulo 12 (p. 241), fluconazol oral por lo general no se considera teratogénico, pero en 2016, la FDA emitió una alerta de seguridad sobre un posible vínculo con aborto espontáneo (Mølgaard-Nielsen, 2016).

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

■ Etiopatogenia y epidemiología

Los agentes causantes del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) son retrovirus de

RNA denominados *virus de inmunodeficiencia humana*, HIV-1 y HIV-2. La mayoría de los casos en todo el mundo son causados por la infección por HIV-1. Las relaciones sexuales son el principal modo de transmisión. El virus también se transmite por la sangre y las madres infectadas pueden infectar a sus fetos durante el trabajo de parto y el parto o por la leche materna. El principal determinante de la transmisión es la carga viral del HIV-1 en plasma.

Para la transmisión sexual, la envoltura viral del HIV se une a las células dendríticas de la mucosa. Estas células luego presentan la partícula viral a linfocitos T específicos. Estos linfocitos se definen fenotípicamente por su antígeno de superficie de glucoproteína del grupo de diferenciación 4 (CD4, *cluster of differentiation 4*). El sitio CD4 sirve como un receptor para el virus. Una vez infectados, los linfocitos T del CD4 pueden morir, y el denominador común de la enfermedad clínica con AIDS es la inmunodeficiencia profunda que da lugar a diversas infecciones oportunistas y neoplasias.

En Estados Unidos, el CDC (2016c) estimó que más de 1.2 millones de personas se infectaron en 2013, y los nuevos casos sumaron más de 39 000. Cerca de 8 500 mujeres con HIV dan a luz anualmente en Estados Unidos. Sin embargo, el número estimado de casos de HIV adquiridos perinatalmente ha disminuido de forma drástica, y la tasa de transmisión perinatal en 2013 fue de 1.8% (Centers for Disease Control and Prevention, 2016b, 2017). Esto se debe en lo principal a la implementación de pruebas prenatales de HIV y terapia antirretroviral (ART, *antiretroviral therapy*) para la mujer y luego su recién nacido.

■ Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación de la exposición a la enfermedad clínica es de 3 a 6 semanas. La infección aguda por HIV es similar a muchos otros síndromes virales y por lo general dura menos de 10 días. Los síntomas comunes, si los hay, incluyen fiebre, fatiga, erupción cutánea, dolor de cabeza, linfadenopatía, faringitis, mialgias, náuseas y diarrea. Después de que los síntomas disminuyen, el nivel de viremia en general disminuye a un punto establecido, y las pacientes con la mayor carga viral en este momento progresan con más rapidez hacia el AIDS y la muerte (Fauci, 2007). Según los CDC, el AIDS se define por un recuento de células T CD4 <200 células/ μ L, por las células T CD4 que comprenden <14% de todos los linfocitos, o una de varias enfermedades definitorias de AIDS (Schneider, 2008; Selik, 2014). La ruta de la infección, la patogenicidad de la cepa viral infectante, el inóculo viral inicial y el estado inmunológico del huésped afectan la rapidez de la progresión.

■ Detección prenatal del HIV

El CDC (2006b) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2016e) recomiendan la detección prenatal del HIV utilizando un *enfoque de exclusión voluntaria*. Esto significa que se notifica a una mujer que las pruebas de HIV están incluidas en un conjunto integral de pruebas prenatales, pero que las pruebas pueden ser rechazadas. Las mujeres reciben información sobre el HIV, pero no están obligadas a firmar un consentimiento específico. Mediante el uso de tales estrategias de exclusión voluntaria, las tasas de pruebas de HIV han aumentado. Las pruebas de detección relacionadas con las leyes estatales específicas varían y se pueden encontrar en: www.cdc.gov/hiv/policies/law/states/testing.html.

Las pruebas repetidas durante el tercer trimestre, preferiblemente antes de las 36 semanas de gestación, *se consideran* para todas las mujeres embarazadas. *Se recomienda* repetir la prueba para aquellas personas en riesgo de contraer el HIV o para las mujeres en áreas de alto riesgo, es decir, aquellas con tasas de infección por HIV de 1 por cada 1 000 mujeres embarazadas examinadas (Workowski,

2015). Los factores de riesgo incluyen el uso de drogas inyectables, la prostitución, una pareja sexual infectada con HIV sospechada o conocida, múltiples parejas sexuales o un diagnóstico de otra STD (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016e).

La prueba de detección de laboratorio inicial para el HIV es un inmunoensayo de combinación antígeno/anticuerpo que detecta anticuerpos contra el HIV-1 y el HIV-2 y detecta el antígeno p24 del HIV-1 (Centers for Disease Control and Prevention, 2014). El anticuerpo puede detectarse en la mayoría de las pacientes dentro del mes siguiente a la infección y, por tanto, la prueba de detección de anticuerpos puede no excluir una infección temprana. En cambio, para la infección primaria aguda por HIV, es posible la identificación del antígeno del núcleo p24 viral o RNA viral. No se requieren más pruebas para las muestras que son negativas en el inmunoensayo inicial a menos que se haya producido una exposición conocida al HIV.

Como se muestra en la [figura 65-7](#), las muestras con un resultado de inmunoensayo de combinación antígeno/anticuerpo “reactivo” (es decir, positivo) deben analizarse con un inmunoensayo de anticuerpos que diferencie los anticuerpos del HIV-1 de los anticuerpos del HIV-2. El inmunoensayo de diferenciación de anticuerpos del HIV-1/HIV-2 se obtiene como positivo o negativo para los anticuerpos del HIV-1, para los anticuerpos del HIV-2 o para los anticuerpos del HIV no diferenciados. Si estos dos inmunoensayos de series son discordantes, se realiza una prueba NAAT del HIV-1 (prueba cuantitativa o cuantitativa del HIV) (Centers for Disease Control and Prevention, 2014).

Las mujeres con estado de HIV no documentado en el momento del parto deben realizarse una prueba de detección de an-

tígeno/anticuerpo de HIV de cuarta generación en una muestra de sangre. Un resultado negativo de la prueba de detección no necesita confirmación. Sin embargo, en casos de exposición reciente al HIV, se consideran las intervenciones periparto para reducir la transmisión perinatal a pesar de las pruebas de HIV negativas. Se recomienda repetir la prueba de intervalo para excluir una infección muy temprana no identificada con la detección inicial. Con un resultado positivo de la cuarta generación de pruebas de HIV, se inician intervenciones peripartales y neonatales para reducir la transmisión perinatal. Esto incluye evitar la lactancia materna, aunque la leche materna puede almacenarse hasta que los resultados de las pruebas confirmatorias estén disponibles. Las intervenciones pueden interrumpirse si las pruebas de confirmación son negativas. Para confirmar un resultado positivo de cualquier prueba inicial de HIV, se debe usar el algoritmo de pruebas de laboratorio de la figura 65-7 y comienza con el inmunoensayo de combinación antígeno/anticuerpo.

■ Transmisión vertical

La carga viral y las tasas de infección neonatal están relacionadas de manera directa. En una cohorte, la infección neonatal fue de 1% con <400 copias/mL, y fue de 23% cuando los niveles de RNA viral materno eran >30 000 copias/mL (Cooper, 2002). Entre los 2 615 bebés nacidos de madres que tomaron ART antes de la concepción y durante el embarazo, no hubo casos de transmisión vertical con cargas virales maternas <50 copias/mL en el momento del parto (Mandlbrot, 2015). Sin embargo, la transmisión de la infección por el HIV se ha observado en todos los niveles de RNA del HIV, incluidos

aquellos que no fueron detectables por los análisis actuales. La transmisión transplacentaria del HIV puede ocurrir temprano, e incluso el virus se ha identificado en muestras del aborto electivo (Lewis, 1990). Kourtis y sus colegas (2001) estimaron que 20% de la transmisión vertical ocurre antes de 36 semanas de gestación, 50% en los días previos al parto y 30% intraparto. Las tasas de transmisión para la lactancia materna pueden ser de 30 a 40% y están asociadas con el aumento de la carga viral del HIV (Kourtis, 2006, 2007; Slyker, 2012). En personas no embarazadas, las STD concomitantes y la transmisión horizontal del HIV están vinculadas. La evidencia también apoya que las tasas de transmisión vertical pueden aumentar con las STD comórbidas (Schulte, 2001; Watts, 2012).

■ Atención preparto

Las mujeres embarazadas con infección por HIV necesitan atención especial y son consultadas por médicos con especial interés en este campo. Un recurso adicional es la Línea Nacional directa de HIV perinatal (1-888-448-8765), que es un servicio financiado por el gobierno federal que brinda consulta gratuita antes del parto, intraparto o posparto a los proveedores. En el Hospital Parkland, una mujer embarazada infectada con HIV se evalúa inicialmente con lo siguiente:

- Encuestas estándar de laboratorio prenatal que incluye creatinina de suero, hemograma completo y detección de bacteriuria.
- La cuantificación del plasma RNA HIV, carga viral, recuento de células T CD4 y pruebas de resistencia antirretroviral.

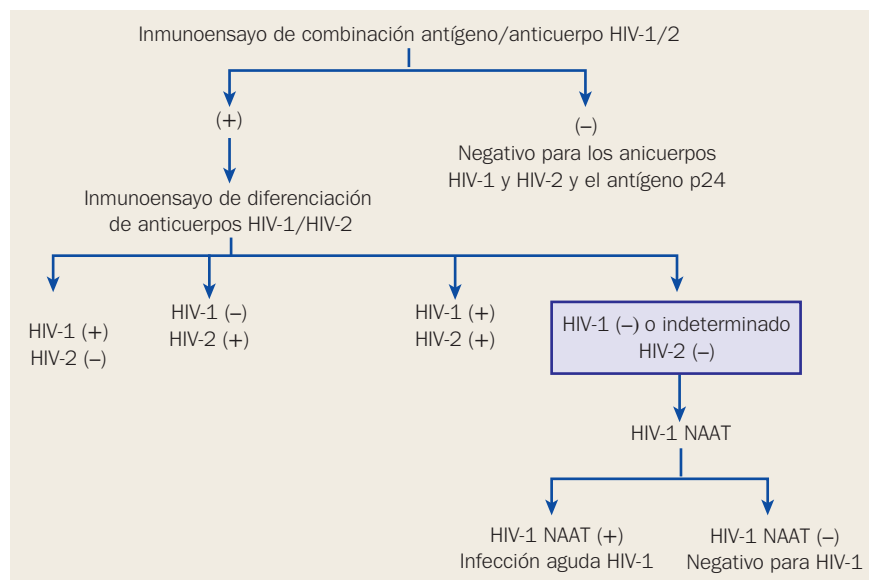


FIGURA 65-7 Algoritmo para la prueba del HIV. En la ruta de color azul claro, para las muestras que son reactivas en el inmunoensayo de combinación de antígeno/anticuerpo inicial y no reactivas o indeterminadas en el inmunoensayo de diferenciación de anticuerpos HIV-1/HIV-2, se implementa una prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT). Un resultado positivo de HIV-1 NAAT y un resultado de inmunoensayo de diferenciación de anticuerpos HIV-1/HIV-2 no reactivos indican evidencia de laboratorio de infección aguda por HIV-1. Un resultado positivo de HIV-1 NAAT y un resultado de inmunoensayo de diferenciación de anticuerpos HIV-1/HIV-2 indeterminado indican la presencia de infección por HIV-1 confirmada por HIV-1 NAAT. Un resultado negativo de HIV-1 NAAT y un resultado inmunoensayo de diferenciación de anticuerpos HIV-1/HIV-2 no reactivos o indeterminados indican un resultado falso positivo en el inmunoensayo inicial de combinación antígeno/anticuerpo. (Reproducido con permiso de Centers for Disease Control and Prevention, 2014.)

- Niveles de aminotransferasa hepática en suero.
- Detección serológica de HSV-1 y 2, citomegalovirus, toxoplasmosis, y hepatitis B y C.
- Radiografía inicial de pecho.
- Pruebas de tuberculosis con derivado purificado de proteína (PPD, *purified Protein derivative*), pruebas cutáneas o análisis de liberación de interferón-gamma.
- Evaluación de necesidad para neumococo, hepatitis A, hepatitis B, Tdap y vacunas para influenza.
- Evaluación sonográfica para establecer edad gestacional.

Durante el embarazo, el riesgo de transmisión del HIV no parece aumentar con la amniocentesis u otros procedimientos diagnósticos invasivos en mujeres que reciben un tratamiento antirretroviral eficaz que produce una supresión viral (Floridia, 2017). Para las mujeres que no reciben ART, el riesgo aumenta casi al doble (Mandelbrot, 1996). Si se realiza una amniocentesis, se realizan esfuerzos para evitar que pase a través de la placenta (Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission, 2016).

Terapia antirretroviral

En resumen, la estrategia ideal para suprimir la carga viral y minimizar la transmisión vertical del HIV incluye: 1) ART preconcepcional, 2) ART anteparto, 3) continuación intraparto del régimen de ART oral anteparto más zidovudina IV y 4) profilaxis ART neonatal. Se recomienda ART para todas las mujeres embarazadas infectadas con HIV y debe iniciarse lo más temprano posible en el embarazo. El tratamiento reduce el riesgo de transmisión perinatal independientemente del recuento de células T CD4 o del nivel de RNA del HIV. La adherencia es esencial porque el riesgo de resistencia viral a los medicamentos disminuye. En cuanto a mujeres no embarazadas, las mujeres embarazadas se tratan con al menos tres agentes antivirales.

El Panel sobre el tratamiento de mujeres embarazadas infectadas por el HIV y la prevención de la transmisión perinatal (2016) ha emitido directrices para cuatro escenarios diferentes durante el embarazo ([cuadro 65-5](#)). Los siguientes párrafos resumen estas recomendaciones.

Primero, se alienta a las mujeres que ya toman ART al inicio del embarazo a continuar el régimen si la supresión viral es adecuada. La didanosina, la estavudina y el ritonavir en dosis completa, que difieren de los agentes potenciados con el ritonavir, son excepciones debido a la toxicidad del embarazo pero no a la teratogenicidad.

En segundo lugar, a las mujeres que nunca han recibido terapia antirretroviral —*antiretroviral naïve*— se les administra ART sin importar el trimestre. En general, el régimen de inicio comprende dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa más un inhibidor de la proteasa del ritonavir reforzado o un inhibidor de la integrasa.

En tercer lugar, las mujeres que previamente han recibido terapia antirretroviral pero que en la actualidad no toman medicamentos deben someterse a pruebas de resistencia al HIV porque el uso previo de ART aumenta el riesgo de resistencia a los medicamentos. Por lo general, el tratamiento antirretroviral se inicia antes de recibir los resultados de estas pruebas de resistencia a los medicamentos. En este caso, la selección inicial de ART debe tener en cuenta los resultados de las pruebas de resistencia anteriores, si están disponibles; régimen de ART anterior; y las pautas actuales para el embarazo de ART, es decir, aquellas para mujeres sin tratamiento previo con ART. Las pruebas de resistencia a los medicamentos pueden entonces modificar el régimen inicial.

Para estas tres categorías de mujeres que toman ART antes del parto, la vigilancia de la terapia se describe en el [cuadro 65-5](#). La mayoría de las pacientes con una respuesta viral adecuada tienen al

menos una disminución de la carga viral de 1 log dentro de 1 a 4 semanas después de comenzar el tratamiento. Para aquellas que no logran este descenso, las opciones incluyen la revisión de los resultados del estudio de resistencia a los medicamentos, la confirmación del cumplimiento del régimen y la modificación de la ART.

Durante el trabajo de parto y el parto, los medicamentos orales se pueden tomar con sorbos de agua. Además, la zidovudina IV se administra a mujeres con una carga viral de RNA del HIV >1 000 copias/mL o que tienen una carga viral desconocida cerca del parto. En el Hospital Parkland, administramos zidovudina intraparto IV a todas las mujeres HIV positivas, independientemente de la carga viral. Se infunde una carga de 2 mg/kg durante 1 hora, seguido de 1 mg/kg/h de zidovudina hasta el parto. En este caso, para las personas grávidas que ya toman la zidovudina oral antes del parto, se puede mantener su dosis oral y en su lugar se administra el fármaco IV. Las mujeres infectadas por el HIV que se someten a un parto por cesárea programada, reciben zidovudina IV como una dosis de carga seguida de 2 horas más de terapia de mantenimiento continua, un total de 3 horas de zidovudina infundida. El cuarto grupo incluye a las mujeres que se presentan en trabajo de parto y que no toman medicamentos. A estas mujeres se les administra IV zidovudina intraparto como se acaba de describir.

■ Planificación del parto

Durante el parto, la ruptura de la membrana artificial, la colocación del electrodo del cuero cabelludo fetal, la episiotomía y el parto vaginal quirúrgico se reservan para indicaciones obstétricas claras (Mandelbrot, 1996; Peters, 2016). El aumento del trabajo de parto se utiliza cuando es necesario para acortar el intervalo de expulsión para reducir aún más el riesgo de transmisión. El pinzamiento tardío del cordón en neonatos prematuros es aceptable. La analgesia neuroaxial es adecuada. La hemorragia posparto se trata mejor con oxitocina y análogos de prostaglandinas. *Metilergonovina (Methergine)* y otros alcaloides del ergot interaccionan adversamente con la transcriptasa inversa y los inhibidores de la proteasa para causar vasoconstricción severa.

En algunos casos, el parto por cesárea reduce la transmisión prenatal del HIV (European Mode of Delivery Collaboration, 1999; International Perinatal HIV Group, 1999). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2017b) recomienda que se discuta el parto por cesárea programado y se recomiende para mujeres infectadas por el HIV con cargas de RNA del HIV-1 >1 000 copias/mL. El parto programado se recomienda a las 38 semanas de gestación en estas mujeres para evitar el parto espontáneo.

Para las mujeres con niveles de RNA de HIV ≤1 000 copias/mL, los datos son insuficientes para predecir beneficios similares, y es poco probable que el parto por cesárea programada confiera una reducción de riesgo adicional para las mujeres que ya toman ART y logran la supresión viral (Briand, 2013; Jamieson, 2007; Leer, 2005). Se puede elegir parto vaginal en este grupo. Sin embargo, si en su lugar se elige el parto por cesárea para una mujer bien asesorada en este grupo, debe realizarse a las 39 semanas. De manera similar, el parto por cesárea realizado por indicaciones obstétricas en este grupo de carga viral inferior debe realizarse a las 39 semanas cuando sea posible.

■ Atención posparto

La transmisión vertical aumenta con la lactancia materna y en general no se recomienda para mujeres HIV positivas en Estados Unidos, donde la fórmula está fácilmente disponible (Read, 2003). En países con deficiencias nutricionales, donde las enfermedades infecciosas y la desnutrición son las causas principales de muerte infantil, la Organización Mundial de la Salud (2016) recomienda la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 a 12 meses.

CUADRO 65-5 Recomendaciones para el uso de medicamentos antivirales por el HIV durante el embarazo

Escenario clínico	Recomendaciones
Tomar el ART y quedar embarazada	Continuar con la medicación actual si la supresión viral es adecuada y la paciente lo tolera
ART naïve	Iniciar el ART: combine dos NRTI con un inhibidor de la integrasa o un inhibidor de PI de ritonavir reforzado – Combinaciones duales NRTI preferida: abacavir/lamivudina, tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina, o TDF/lamivudina. Si se usa abacavir, la prueba de HLA-B* 5 701 se completa para identificar una reacción de hipersensibilidad potencial – PI preferida: atazanavir /ritonavir o darunavir/ritonavir – Inhibidor de la integrasa preferido: raltegravir
Uso de ART previo pero no actualmente	Inicie el tratamiento de ART con un régimen basado en el historial de terapia anterior y pruebas de resistencia.
No uso de ART y se presenta en el parto	ZDV IV (consúltese Atención intraparto)
Atención anteparto	Consúltese la lista de pruebas de detección anteparto (p. 1249) El ART debe iniciarse tan pronto como sea posible Para aquellos con niveles de RNA del HIV >500–1 000 copias/mL, ordene pruebas de resistencia a los medicamentos antirretrovirales del HIV, pero no demore el inicio de la terapia antirretroviral en espera de resultados Repita los niveles de RNA del HIV 2-4 semanas después de iniciar (o cambiar) los medicamentos antirretrovirales; mensualmente hasta que los niveles de ART sean indetectables; luego al menos cada 3 meses y, finalmente, a las 34–36 semanas de gestación para la planificación del parto El conteo de CD4+ debe controlarse en la visita inicial y cada 3-6 meses.
Atención intraparto	Si el nivel de RNA del HIV >1 000 copias/mL o no se conoce antes del parto o la ROM, planifique el parto por cesárea a 38 semanas de gestación Si los niveles de RNA del HIV >1 000 o no se conocen, pero se ha producido el parto o la ROM, los beneficios del parto por cesárea no están claros y los planes del parto se individualizan Si el nivel de RNA del HIV ≤1 000 copias/mL, se permite el parto vaginal; el parto por cesárea no se recomienda de manera habitual Comienza IV ZDV si el nivel de RNA del HIV >1 000 copias /mL está cerca del parto o se desconoce. La dosificación es de 2 mg/kg de carga IV durante 1 h, luego 1 mg/kg/hr hasta el parto. IV ZDV debe comenzar 3 horas antes de la cesárea programada. Aquellos que tomen ART oral antes del parto deben tomar esto durante el trabajo de parto con sorbos de agua

ART (antiretroviral therapy): terapia antirretroviral; NRTI (nucleoside reverse transcriptase inhibitor): inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido; ROM (rupture of membranes): rotura de membranas; ZDV (zidovudine): zidovudina.
Adaptado del Panel sobre el tratamiento de mujeres embarazadas infectadas por el HIV y la prevención de la transmisión perinatal, 2016. Departamento de Salud y Servicios Humanos.

El Panel sobre el tratamiento de mujeres embarazadas infectadas por el HIV y la prevención de la transmisión perinatal (2016) recomienda encarecidamente que los regímenes de ART no se suspendan después del parto, sino que continúen durante toda la vida por las ventajas de la supresión viral. Idealmente, todos aquellos que planean un embarazo deben recibir ART y tener una carga viral en plasma por debajo de los niveles detectables antes de la concepción. Como un beneficio, la supresión de la carga viral entre embarazos se asocia con una menor transmisión vertical en un embarazo posterior (French, 2014; Mandelbrot, 2015; Stewart, 2014; Townsend, 2014). De forma tranquilizadora, para aquellas que buscan un embarazo posterior, cuando se dispone de ART, el embarazo repetido en una mujer sana con HIV no tiene un efecto significativo en la progresión de la enfermedad (Calvert, 2015). La vinculación con la atención general del HIV después del parto es fundamental para mantener la supresión viral (Swain, 2016).

Para las mujeres que no tienen infección por el HIV, pero cuya pareja es seropositiva, la guía actual apoya el uso de terapia antirretroviral altamente activa con supresión viral en la pareja infectada (tratamiento como prevención) y la consideración de la profilaxis antirretroviral previa a la exposición (PreP, *preexposure prophylaxis*) para la pareja HIV negativa. La pareja bien asesorada puede considerar la relación sexual periovulatoria sin condón, la inseminación uterina o la fertilización *in vitro* después del lavado de esperma para la concepción asistida (Brooks, 2017; Kawwass, 2017).

Si, en cambio, el embarazo no es deseado, se analiza la anti-concepción efectiva (capítulo 38, p. 680). El asesoramiento también incluye educación para disminuir las conductas sexuales de alto riesgo para prevenir la transmisión y disminuir la adquisición de otras enfermedades de transmisión sexual. De manera similar, las mujeres con HIV tienen problemas ginecológicos únicos, como neoplasia genital, que requieren atención especial (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016a; Werner, 2016).

REFERENCIAS

- Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, *et al.* Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:5.
- Alger LS, Lovchik JC, Hebel JR, *et al.* The association of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:397.
- Allsworth JE, Peipert JF. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol* 2007;109(1):114.
- Allsworth JE, Ratner JA, Peipert JF, *et al.* Trichomoniasis and other sexually transmitted infections: results from the 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Sex Transm Dis* 2009;36(12):738.
- Amaya-Guio J, Viveros-Carreño DA, Sierra-Barrios EM, *et al.* Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD011701.
- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Perinatal Care*. 8a. ed. Washington; 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Expedited partner therapy in the management of gonorrhea and chlamydial infection. *Committee Opinion* núm. 632, junio 2015.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Gynecologic care for women and adolescents with human immunodeficiency virus. *Practice Bulletin* núm. 167, octubre 2016a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of herpes in pregnancy. *Practice Bulletin* núm. 82, junio 2007, Reaffirmed 2016b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prediction and prevention of preterm birth. *Practice Bulletin* núm. 130, octubre 2012, Reaffirmed 2016c.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Premature rupture of membranes. *Practice Bulletin* núm. 172, octubre 2016d.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. *Committee Opinion* núm. 635, junio 2015, Reaffirmed 2016e.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Human papillomavirus vaccination. *Committee Opinion* núm. 704, junio 2017a.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Scheduled cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. *Committee Opinion* núm. 234, mayo 2000, Reaffirmed 2017b.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaginitis. *Practice Bulletin* núm. 72, mayo 2006, Reaffirmed 2017c.
- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, *et al.* Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983;74(1):14.
- Andrei G, Snoeck R. Herpes simplex virus drug-resistance: new mutations and insights. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26(6):551.
- Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, *et al.* The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:662.
- Andrews WW, Klebanoff MA, Thom EA, *et al.* Midpregnancy genitourinary tract infection with Chlamydia trachomatis: association with subsequent preterm delivery in women with bacterial vaginosis and Trichomonas vaginalis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:493.
- Association of Public Health Laboratories. Advances in laboratory detection of Trichomonas vaginalis (actualizado). Silver Spring: APHL; 2016.
- Association of Public Health Laboratories. Suggested Reporting Language for Syphilis Serology Testing. Silver Spring, APHL, 2015.
- Atashili J, Poole C, Ndumbe PM, *et al.* Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS* 2008;22(12):1493.
- Bataskov KL, Hariharan S, Horowitz MD, *et al.* Gonococcal endocarditis complicating pregnancy: a case report and literature review. *Obstet Gynecol* 1991;78:494.
- Baud D, Goy G, Jaton K, *et al.* Role of Chlamydia trachomatis in miscarriage. *Emerg Infect Dis* 2011;17(9):1630.
- Benedetti J, Zeh J, Corey L, *et al.* Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time. *Ann Intern Med* 1999;131:14.
- Berman SM. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bull World Health Organ* 2004;82:433.
- Berman SM, Harrison HR, Boyce WT, *et al.* Low birth weight, prematurity, and postpartum endometritis. Association with prenatal cervical Mycoplasma hominis and Chlamydia trachomatis infections. *JAMA* 1987;257(9):1189.
- Bernstein DJ, Bellamy AR, Hook EW 3rd, *et al.* Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. *Clin Infect Dis* 2013;56(3):344.
- Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO, *et al.* Direct comparison of the traditional and reverse syphilis screening algorithms in a population with a low prevalence of syphilis. *J Clin Microbiol* 2012;50(1):148.
- Blas MM, Canchihuaman FA, Alva IE, *et al.* Pregnancy outcomes in women infected with Chlamydia trachomatis: a population-based cohort study in Washington state. *Sex Transm Infect* 2007;83:314.
- Blatt AJ, Lieberman JM, Hoover DR, *et al.* Chlamydial and gonococcal testing during pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(1):55.e1.
- Bleich AT, Sheffield JS, Wendel GD, *et al.* Disseminated gonococcal infection in women. *Obstet Gynecol* 2012;119(3):597.
- Bradley H, Markowitz LE, Gibson T, *et al.* Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2—United States, 1999-2010. *J Infect Dis* 2014;209(3):325.
- Briand N, Jasseron C, Sibiude J, *et al.* Cesarean section for HIV-infected women in the combination ART era, 2000-2010. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(4):335.e1.
- Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 10a. ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2015.
- Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, *et al.* Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD000262.
- Brooks JT, Kawwass JF, Smith DK, *et al.* Effects of antiretroviral therapy to prevent HIV transmission to women in couples attempting conception when the man has HIV infection—United States, 2017. *MMWR* 2017;66(32):859.
- Brotman RM, Klebanoff MA, Nansel TR, *et al.* Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection. *J Infect Dis* 2010;202:1907.
- Brouwer AF, Eisenberg MC, Carey TE, *et al.* Trends in HPV cervical and seroprevalence and associations between oral and genital infection and serum antibodies in NHANES 2003-2012. *BMC Infect Dis* 2015;15:575.
- Brown EL, Gardella C, Malm G, *et al.* Effect of maternal herpes simplex virus (HSV) serostatus and HSV type on risk of neonatal herpes. *Acta Obstet Gynecol* 2007;86:523.
- Brown ZA. HSV-2 specific serology should be offered routinely to antenatal patients. *Rev Med Virol* 2000;10(3):141.
- Brown ZA, Gardella C, Wald A, *et al.* Genital herpes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:845.
- Brown ZA, Selke SA, Zeh J, *et al.* Acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997;337:509.
- Bruins MJ, van Straaten IL, Ruijs GJ, *et al.* Respiratory disease and Trichomonas vaginalis in premature newborn twins. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(9):1029.
- Burgis JT, Nawaz H 3rd. Disseminated gonococcal infection in pregnancy presenting as meningitis and dermatitis. *Obstet Gynecol* 2006;108:798.
- Burkman RT, Tonascia JA, Atienza MF, *et al.* Untreated endocervical gonorrhea and endometritis following elective abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:648.
- Calvert C, Ronsmans C. Pregnancy and HIV disease progression: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health* 2015;20(2):122.
- Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, *et al.* Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 2000;342:534.
- Causser LM, Kaldor JM, Conway DP, *et al.* An evaluation of a novel dual treponemal/nontreponemal point-of-care test for syphilis as a tool to distinguish active from past treated infection. *Clin Infect Dis* 2015;61(2):184.
- Centers for Disease Control and Prevention. Expedited partner therapy in the management of sexually transmitted diseases. Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, 2006a.
- Centers for Disease Control and Prevention. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR* 2006b;55(14):1.
- Centers for Disease Control and Prevention. Discordant results from reverse sequence syphilis screening—five laboratories, United States, 2006-2010. *MMWR* 2011;60(5):133.
- Centers for Disease Control and Prevention. Quick reference guide—laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations. 2014. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23446>. Consultado marzo 27, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention: Guidance on the use of expedited partner therapy in the treatment of gonorrhea. 2016a. Disponible en: <https://www.cdc.gov/std/ept/gc-guidance.htm>. Consultado marzo 23, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data—United States and 6 dependent areas, 2014. HIV Surveillance Supplemental Report 21 (núm. 4), 2016b. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance/>. Consultado abril 3, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2015. Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, 2016c.
- Centers for Disease Control and Prevention. HIV among pregnant women, infants, and children. 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/group/gender/pregnantwomen/>. Consultado marzo 26, 2017.

- Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, *et al*. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:484.
- Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 2009;361(14):1376.
- Corey L, Wald A, Patel R, *et al*. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004;350:11.
- Coste J, Job-Spira N, Fernandez H, *et al*. Risk factors for spontaneous abortion: a case-control study in France. *Hum Reprod* 1991;6:1332.
- Cotch MF, Hillier SL, Gibbs RS, *et al*. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy Candida colonization during pregnancy. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(2):374.
- Czeizel AE, Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *BJOG* 1998;105:322.
- Delaney S, Gardella C, Saracino M, *et al*. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and 2 among pregnant women, 1989-2010. *JAMA* 2014;312(7):746.
- Desseauve D, Chantrel J, Fruchart A, *et al*. Prevalence and risk factors of bacterial vaginosis during the first trimester of pregnancy in a large French population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;163(1):30.
- De Voux A, Kidd S, Grey JA, *et al*. State-specific rates of primary and secondary syphilis among men who have sex with men—United States, 2015. *MMWR* 2017;66(13):349.
- Diguet A, Patrier S, Eurin D, *et al*. Prenatal diagnosis of an exceptional intrauterine herpes simplex type 1 infection. *Prenat Diagn* 2006;26(2):154.
- Duff P. Maternal and fetal infections. In Creasy RK, Resnik R, Iams JD, *et al* (eds.). *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*, 7a. ed. Philadelphia: Saunders; 2014.
- European Mode of Delivery Collaboration: Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *Lancet* 1999;353(1):1035.
- Fanfair RN, Zaidi A, Taylor LD, *et al*. Trends in seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among non-Hispanic blacks and non-Hispanic whites aged 14 to 49 years—United States, 1988 to 2010. *Sex Transm Dis* 2013; 40(11):860.
- Fauci AS. Pathogenesis of HIV disease: opportunities for new prevention interventions. *Clin Infect Dis* 2007;45:S206.
- Fettweis JM, Brooks JP, Serrano MG, *et al*. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology* 2014;160(Pt 10):2272. Fiumara NJ. Syphilis in newborn children. *Clin Obstet Gynecol* 1975;18:183.
- Flagg EW, Weinstock H. Incidence of neonatal herpes simplex virus infections in the United States, 2006. *Pediatrics* 2011;127(1):e1.
- Floridia M, Masuelli G, Meloni A, *et al*. Amniocentesis and chorionic villus sampling in HIV-infected pregnant women: a multicentre case series. *BJOG* 2017;124(8):1218.
- Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA to review study examining use of oral fluconazole (Diflucan) in pregnancy. 2016. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm497482.htm>. Consultado marzo 26, 2017.
- Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM, *et al*. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005;353:1899, 2005.
- French CE, Thorne C, Tariq S, *et al*. Immunologic status and virologic outcomes in repeat pregnancies to HIV-positive women not on antiretroviral therapy at conception: a case for lifelong antiretroviral therapy? *AIDS* 2014;28(9):1369.
- Gardella C, Huang ML, Wald A, *et al*. Rapid polymerase chain reaction assay to detect herpes simplex virus in the genital tract of women in labor. *Obstet Gynecol* 2010;115(6):1209.
- Garnett GP, Aral SO, Hoyle DV, *et al*. The natural history of syphilis. Implications for the transmission dynamics and control of infection. *Sex Transm Dis* 1997;24(4):185.
- Gibbs RS, Schachter J. Chlamydial serology in patients with intra-amniotic infection and controls. *Sex Transm Dis* 1987;14:213.
- Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, *et al*. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2013;91(3):217.
- Grange PA, Gressier L, Dion PL, *et al*. Evaluation of a PCR test for detection of *Treponema pallidum* in swabs and blood. *J Clin Microbiol* 2012;50(3):546.
- Greer L, Wendel GD. Rapid diagnostic methods in sexually transmitted infections. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22:601.
- Gumbo FZ, Duri K, Kandawasvika GQ, *et al*. Risk factors of HIV vertical transmission in a cohort of women under a PMTCT program at three periurban clinics in a resource-poor setting. *J Perinatol* 2010;30:717.
- Hawkes S, Matin N, Broutet N, *et al*. Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011;11:684.
- Helms DJ, Mosure DJ, Secor WE, *et al*. Management of *Trichomonas vaginalis* in women with suspected metronidazole hypersensitivity. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(4):370.e1.
- Henao-Martínez AF, Johnson SC. Diagnostic tests for syphilis: New tests and new algorithms. *Neurol Clin Pract* 2014;4(2):114.
- Herbst de Cortina S, Bristow CC, *et al*. A systematic review of point of care testing for Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Trichomonas vaginalis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2016;2016:4386127.
- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, *et al*. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *New Engl J Med* 1995;333:1737.
- Hollier LM, Harstad TW, Sanchez PJ, *et al*. Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics. *Obstet Gynecol* 2001;97:947.
- Hollier LM, Scott LL, Murphree SS, *et al*. Postpartum endometritis caused by herpes simplex virus. *Obstet Gynecol* 1997;89(5 Pt 2):836.
- Hollier LM, Wendel GD. Third-trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD004946.
- Horsager R, Roberts S, Roger V, *et al* (eds.). *Williams Obstetrics* 24th Edition Study Guide, New York: McGraw-Hill Education; 2014.
- Hosenfeld CB, Workowski KA, Berman S, *et al*. Repeat infection with Chlamydia and gonorrhea among females: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 2009;36(8):478.
- Hoyme UB, Kiviat N, Eschenbach DA, *et al*. The microbiology and treatment of late postpartum endometritis. *Obstet Gynecol* 1986;68:226.
- Huang B, Fettweis JM, Brooks JP, *et al*. The changing landscape of the vaginal microbiome. *Clin Lab Med* 2014;34(4):747.
- Huppert JS, Mortensen JE, Reed JL, *et al*. Rapid antigen testing compares favorably with transcription-mediated amplification assay for the detection of *Trichomonas vaginalis* in young women. *Clin Infect Dis* 2007;45(2):194.
- Hutto C, Arvin A, Jacobs R, *et al*. Intrauterine herpes simplex virus infections. *J Pediatr* 1987;110(1):97. International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999;340:977.
- James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment. *Clin Perinatol* 2015;42(1):47.
- Jamieson DJ, Read JS, Kourtis AP, *et al*. Cesarean delivery for HIV-infected women: recommendations and controversies. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197: S96.
- Johnson HL, Ghanem KG, Zenilman JM, *et al*. Sexually transmitted infections and adverse pregnancy outcomes among women attending inner city public sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Dis* 2011;38(3):167.
- Kawwass JF, Smith DK, Kissin DM, *et al*. Strategies for preventing HIV infection among HIV-uninfected women attempting conception with HIV-infected men—United States. *MMWR* 2017;66(21):554.
- Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, *et al*. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med* 2011;365(14):1284.
- Kiss H, Petricevic L, Husslein P, *et al*. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 2004;329(7462):371.
- Kissinger P, Schmidt N, Mohammed H, *et al*. Patient-delivered partner treatment for *Trichomonas vaginalis* infection: a randomized controlled trial. *Sex Transm Dis* 2006;33:445.
- Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, *et al*. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001;345(7):487.
- Klein VR, Cox SM, Mitchell MD, *et al*. The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990;75:375.
- Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, *et al*. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004: associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis* 2007;34:864.
- Kourtis AP, Bulters M, Nesheim SR, *et al*. Understanding the timing of HIV transmission from mother to infant. *JAMA* 2001;285:709.
- Kourtis AP, Jamieson DJ, de Vincenzi I, *et al*. Prevention of human immunodeficiency virus-1 transmission to the infant through breastfeeding: new developments. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:S113.
- Kourtis AP, Lee FK, Abrams EJ, *et al*. Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implications for prevention. *Lancet Infect Dis* 2006;6:726.
- Krieger JN, Tam MR, Stevens CE, *et al*. Diagnosis of trichomoniasis. Comparison of conventional wet-mount examination with cytologic studies, cultures, and monoclonal antibody staining of direct specimens. *JAMA* 1988;259(8):1223.
- Kulhanjian JA, Soroush V, Au DS, *et al*. Identification of women at unsuspected risk of primary infection with herpes simplex virus type 2 during pregnancy. *N Engl J Med* 1992;326(14):916.
- Laga M, Plummer FA, Nzanze H, *et al*. Epidemiology of ophthalmia neonatorum in Kenya. *Lancet* 1986;2(8516):1145.
- Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH, *et al*. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:1.

- Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, *et al.* Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet* 2016;387(10018):587.
- LeFevre ML, U.S. Preventive Services Task Force: Screening for Chlamydia and gonorrhea: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;161(12):902.
- LeGoff J, Péré H, Bélec L, *et al.* Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. *Virol J* 2014;11:83.
- Leitch H, Brunbauer M, Bodner-Adler B, *et al.* Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(3):752.
- Levett PN, Fonseca K, Tsang RS, *et al.* Canadian Public Health Laboratory Network laboratory guidelines for the use of serological tests (excluding point-of-care tests) for the diagnosis of syphilis in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2015;26 Suppl A:6A.
- Lewis SH, Reynold-Kohler C, Fox HE, *et al.* HIV-1 in trophoblastic and villous Hofbauer cells, and haematological precursors in eight-week fetuses. *Lancet* 1990;335:565.
- Liang Z, Chen YP, Yang CS, *et al.* Meta-analysis of ceftriaxone compared with penicillin for the treatment of syphilis. *Int J Antimicrob Agents* 2016;47(1):6.
- Liu G, Markowitz LE, Hariri S, *et al.* Seroprevalence of 9 human papillomavirus types in the United States, 2005-2006. *J Infect Dis* 2016;213(2):191.
- Lucas MJ, Theriot SK, Wendel GD, *et al.* Doppler systolic-diastolic ratios in pregnancies complicated by syphilis. *Obstet Gynecol* 1991;77:217.
- Mabry-Hernandez I, Oliverio-Hoffman R. Ocular prophylaxis for gonococcal ophthalmia neonatorum: evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *AHRQ Publication* núm. 10-05146. Rockville, Agency for Healthcare Research and Quality, 2010.
- Mahnert N, Roberts SW, Laibl VR, *et al.* The incidence of neonatal herpes infection. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:e55.
- Major CA, Towers CV, Lewis DF, *et al.* Expectant management of preterm rupture of membranes complicated by active recurrent genital herpes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1551.
- Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A, *et al.* Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(3 Pt 1):661.
- Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, *et al.* No perinatal HIV-1 transmissions from women with effective ART starting before conception. *Clin Infect Dis* 2015;61(11):1715.
- Mann JR, McDermott S, Zhou L, *et al.* Treatment of trichomoniasis in pregnancy and preterm birth: an observational study. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18(4):493.
- Marquez L, Levy ML, Munoz FM, *et al.* A report of three cases and review of intrauterine herpes simplex virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(2):153.
- Marsico M, Mehta V, Chastek B, *et al.* Estimating the incidence and prevalence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in publicly and privately insured claims databases in the United States. *Sex Transm Dis* 2014;41(5):300.
- Matys K, Mallary S, Bautista O, *et al.* Mother-infant transfer of anti-human papillomavirus (HPV) antibodies following vaccination with the quadrivalent HPV (type 6/11/16/18) virus-like particle vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2012;19(6):881.
- McCord E, Rahn DD, Hoffman BL, *et al.* Gynecologic infection. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, *et al.* (eds.). *Williams Gynecology*. 3a, ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
- McGill AL, Bavaro MF, You WB, *et al.* Postpartum herpes simplex virus endometritis and disseminated infection in both mother and neonate. *Obstet Gynecol* 2012;120(2 Pt 2):471.
- Meites E, Kempe A, Markowitz LE, *et al.* Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination—updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2016;65(49):1405.
- Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Melbye M, *et al.* Association between use of oral fluconazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *JAMA* 2016;315(1):58.
- Moodley D, Sartorius B, Madurai S, *et al.* Pregnancy outcomes in association with STDs including genital HSV-2 shedding in a South African cohort study. *Sex Transm Infect* 2017;93(7):460.
- Moreira ED Jr, Block SL, Ferris D, *et al.* Safety profile of the 9-valent HPV vaccine: a combined analysis of 7 phase III clinical trials. *Pediatrics* 2016;138(2): pii:e20154387.
- Murphy K, Mitchell CM. The interplay of host immunity, environment and the risk of bacterial vaginosis and associated reproductive health outcomes. *J Infect Dis* 2016;214 Suppl 1:S29.
- Myles TD, Elam G, Park-Hwang E, *et al.* The Jarisch-Herxheimer reaction and fetal monitoring changes in pregnant women treated for syphilis. *Obstet Gynecol* 1998;92:859.
- Nathan L, Bohman VR, Sanchez PJ, *et al.* In utero infection with *Treponema pallidum* in early pregnancy. *Prenat Diagn* 1997;17:119.
- Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, *et al.* Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. *PLoS One* 2015;10(12):e0143304.
- Niyibizi J, Rodier C, Wassef M, *et al.* Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78(2):186.
- Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL, *et al.* Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991;29:297.
- Nygren P, Fu R, Freeman M, *et al.* Screening and treatment for bacterial vaginosis in pregnancy: systematic review to update the 2001 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville, Agency for Healthcare Research and Quality, 2008.
- Panagiotou OA, Befano BL, Gonzalez P, *et al.* Effect of bivalent human papillomavirus vaccination on pregnancy outcomes: long term observational follow-up in the Costa Rica HPV Vaccine Trial. *BMJ* 2015;351:h4358.
- Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission: Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2016. Disponible en : <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Consultado junio 3, 2017.
- Papp JR, Schachter J, Gaydos CA, *et al.* Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae—2014. *MMWR* 2014;63(0):1.
- Pasternak B, Hivind A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defect. *JAMA* 2010;304(8):859.
- Paukku M, Tulppala M, Puolakkainen M, *et al.* Lack of association between serum antibodies to Chlamydia trachomatis and a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1999;72:427.
- Peeling RW, Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organ* 2004;82(6):439.
- Peipert JF. Clinical practice: genital chlamydial infections. *N Engl J Med* 2003;18: 349.
- Peters H, Francis K, Harding K, *et al.* Operative vaginal delivery and invasive procedures in pregnancy among women living with HIV. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;210:295.
- Pfizer. Flagyl (metronidazole tablets). 2016. Disponible en: <http://www.labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=570>. Consultado marzo 21, 2017.
- Pinninti SG, Angara R, Feja KN, *et al.* Neonatal herpes disease following maternal antenatal antiviral suppressive therapy: a multicenter case series. *J Pediatr* 2012;161(1):134.
- Prober CG, Sullender WM, Yasukawa LL, *et al.* Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 1987;316:240.
- Rac M, Bryant S, Cantey J, *et al.* Maternal titers after adequate syphilotherapy during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014a;210:S233.
- Rac M, Bryant S, McIntire DD, *et al.* Progression of ultrasound findings of fetal syphilis following maternal treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2014b;210:S26.
- Rac MW, Revell PA, Eppes CS, *et al.* Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(4):352.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, *et al.* Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108 (Suppl 1):4680.
- Read JS, Committee on Pediatric AIDS. Human milk, breastfeeding, and transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the United States. *Pediatrics* 2003;112:1196.
- Read JS, Newell MK. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD005479.
- Roberts CL, Algert CS, Rickard KL, *et al.* Treatment of vaginal candidiasis for the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2015;4:31.
- Roberts SW, Sheffield JS, McIntire DD, *et al.* Urine screening for Chlamydia trachomatis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;117(4):883.
- Romero R, Hassan SS, Gajer P, *et al.* The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014;2(1):4.
- Rosenman MB, Mahon BE, Downs SM, *et al.* Oral erythromycin prophylaxis vs watchful waiting in caring for newborns exposed to Chlamydia trachomatis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157(6):565.
- atterwhite CL, Torrone E, Meites E, *et al.* Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis* 2013;40(3):187.

- Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, *et al*. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years—United States, 2008. *MMWR* 2008;57(10):1.
- Schulte JM, Bellamy AR, Hook EW 3rd, *et al*. HSV-1 and HSV-2 seroprevalence in the United States among asymptomatic women unaware of any herpes simplex virus infection (Herpevac Trial for Women). *South Med J* 2014;107(2):79.
- Schulte JM, Burkhart S, Hamaker D, *et al*. Syphilis among HIV-infected mothers and their infants in Texas from 1988 to 1994. *Sex Transm Dis* 2001;28:316.
- Schwartz DA, Larsen SA, Beck-Sague C, *et al*. Pathology of the umbilical cord in congenital syphilis: analysis of 25 specimens using histochemistry and immunofluorescent antibody to *Treponema pallidum*. *Hum Pathol* 1995;26:784.
- Schwebke JR, Desmond RA. A randomized controlled trial of partner notification methods for prevention of trichomoniasis in women. *Sex Transm Dis* 2010;37(6):392.
- Schwebke JR, Hobbs MM, Taylor SN, *et al*. Molecular testing for *Trichomonas vaginalis* in women: results from a prospective U.S. clinical trial. *J Clin Microbiol* 2011;49(12):4106.
- Scott LL, Hollier LM, McIntire D, *et al*. Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002;10:71.
- Selik RM, Mokotoff ED, Branson B, *et al*. Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014. *MMWR* 2014;63(3):1.
- Seña AC, Zhang XH, Li T, *et al*. A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. *BMC Infect Dis* 2015;15:479.
- Sheffield JS, Fish DN, Hollier LM, *et al*. Acyclovir concentrations in human breast milk after valacyclovir administration. *Am J Obstet Gynecol* 2002a;186:100.
- Sheffield JS, Hill JB, Hollier LM, *et al*. Valacyclovir prophylaxis to prevent recurrent herpes at delivery: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:141.
- Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, *et al*. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;102:1396.
- Sheffield JS, Sanchez PJ, Morris G, *et al*. Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002b;186:569.
- Sheffield JS, Sanchez PJ, Wendel GD Jr, *et al*. Placental histopathology of congenital syphilis. *Obstet Gynecol* 2002c;100:126.
- Silva MJ, Florencio GL, Gabiatti JR, *et al*. Perinatal morbidity and mortality associated with chlamydial infection: a meta-analysis study. *Braz J Infect Dis* 2011;15(6):533.
- Silver BJ, Guy RJ, Kaldor JM, *et al*. *Trichomonas vaginalis* as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2014;41(6):369.
- Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, *et al*. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003;101:645.
- Silverstein AM. Congenital syphilis and the timing of immunogenesis in the human fetus. *Nature* 1962;194:196.
- Singh AE, Chernesky MA, Morshed M, *et al*. Canadian Public Health Laboratory Network laboratory guidelines for the use of point-of-care tests for the diagnosis of syphilis in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2015;26 Suppl A):29A.
- Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999;12(2):187.
- Slyker JA, Chung MH, Lehman DA, *et al*. Incidence and correlates of HIV-1 RNA detection in the breast milk of women receiving HAART for the prevention of HIV-1 transmission. *PLoS One* 2012;7(1):e29777.
- Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, *et al*. Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents. *Sex Transm Dis* 2004;31:57.
- Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007;369:1961.
- Stamm LV. Syphilis: antibiotic treatment and resistance. *Epidemiol Infect* 2015;143(8):1567.
- Stewart R, Wells CE, Roberts S, *et al*. Benefit of inter-pregnancy HIV viral load suppression on subsequent maternal and infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:S14.
- Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, *et al*. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: conclusions from the International Acyclovir Pregnancy Registry, 1984–1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:201.
- Strick LB, Wald A. Diagnostics for herpes simplex virus: is PCR the new gold standard? *Mol Diagn Ther* 2006;10(1):17.
- Su JR, Brooks LC, Davis DW, *et al*. Congenital syphilis: trends in mortality and morbidity in the United States, 1999 through 2013. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(3):381.e1.
- Subramaniam A, Lees BF, Becker DA, *et al*. Evaluation of human papillomavirus as a risk factor for preterm birth or pregnancy-related hypertension. *Obstet Gynecol* 2016;127(2):233.
- Sutton M, Sternberg M, Koumans EH, *et al*. The prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection among reproductive-age women in the United States, 2001–2004. *Clin Infect Dis* 2007;45(10):1319.
- Swain CA, Smith LC, Nash D, *et al*. Postpartum HIV care among women diagnosed during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;128(1):44.
- Tenti P, Zappatore R, Migliora P, *et al*. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstet Gynecol* 1999;93(4):475.
- Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, *et al*. Earlier initiation of ART and further decline in MTCT, 2000–2011. *AIDS* 2014;28(7):1049.
- Trintis J, Epie N, Boss R, *et al*. Neonatal *Trichomonas vaginalis* infection: a case report and review of literature. *Int J STD AIDS* 2010;21(8):606.
- Tsang RS, Morshed M, Chernesky MA, *et al*. Canadian Public Health Laboratory Network laboratory guidelines for the use of direct tests to detect syphilis in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2015;26 Suppl A):13A.
- Tucker JD, Bu J, Brown LB, *et al*. Accelerating worldwide syphilis screening through rapid testing: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010;10(6):381.
- U.S. Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, *et al*. Serologic screening for genital herpes infection: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2016;316(23):2525.
- Van Der Pol B, Williams JA, Taylor SN, *et al*. Detection of *Trichomonas vaginalis* DNA by use of self-obtained vaginal swabs with the BD ProbeTec Qx assay on the BD Viper system. *J Clin Microbiol* 2014;52:885.
- Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, *et al*. An overview of quadrivalent human papillomavirus vaccine safety: 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(9):983.
- Wald A, Ashley-Morrow R. Serological testing for herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 infection. *Clin Infect Dis* 2002;35:S173.
- Watts D. Mother to child transmission of HIV—another complication of bacterial vaginosis? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;60(3).
- Watts DH, Brown ZA, Money D, *et al*. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:836.
- Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, *et al*. Bacterial vaginosis as a risk factor for postcesarean endometritis. *Obstet Gynecol* 1990;75:52.
- Wendel GD Jr. Gestational and congenital syphilis. *Clin Perinatol* 1988;15:287.
- Wendel GD Jr, Sheffield JS, Hollier LM, *et al*. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl 2):S200.
- Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, *et al*. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 1985;312:1229.
- Werner CL, Griffith WF. Preinvasive lesions of the lower genital tract. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, *et al* (eds.). *Williams Gynecology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
- Wiese W, Patel SR, Patel SC, *et al*. A meta-analysis of the Papanicolaou smear and wet mount for the diagnosis of vaginal trichomoniasis. *Am J Med* 2000;108(4):301.
- Wiesenfeld HC. Screening for *Chlamydia trachomatis* infections in women. *N Engl J Med* 2017;376(8):765.
- Wolff T, Shelton E, Sessions C, *et al*. Screening for syphilis infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150(10):710.
- Wølnert-Hanssen P, Krieger JN, Stevens CE, *et al*. Clinical manifestations of vaginal trichomoniasis. *JAMA* 1989;261(4):571.
- Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR* 2015;64(3):1.
- World Health Organization. *Global incidence and prevalence of selected sexually transmitted infections—2008*. Geneva: WHO; 2012.
- World Health Organization, United Nations Children's Fund. *Guideline: updates on HIV and infant feeding: the duration of breastfeeding, and support from health services to improve feeding practices among mothers living with HIV*. Geneva: WHO; 2016.
- Xu F, Lee FK, Morrow RA, *et al*. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 in children in the United States. *J Pediatr* 2007;151(4):374.
- Zhou P, Qian Y, Xu J, *et al*. Occurrence of congenital syphilis after maternal treatment with azithromycin during pregnancy. *Sex Transm Dis* 2007;34:472.
- Zhou Y, Bian G, Zhou Q, *et al*. Detection of cytomegalovirus, human parvovirus B19, and herpes simplex virus-1/2 in women with first-trimester spontaneous abortions. *J Med Virol* 2015;87(10):1749.

APÉNDICE

I. SUERO Y COMPONENTES DE LA SANGRE	1255
II. MEDICIONES ECOCARDIOGRÁFICAS MATERNAS	1261
III. MEDICIONES ECOGRÁFICAS FETALES	1262

APÉNDICE I Suero y componentes de la sangre

HEMATOLOGÍA

	Adulta no embarazada ^a	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Referencias
Eritropoyetina ^b (U/L)	4-27	12-25	8-67	14-222	7, 10, 47
Ferritina ^b (ng/mL)	10-150 ^d	6-130	2-230	0-116	7, 10, 39, 42, 45, 47, 62, 70
Folato, glóbulo rojo (ng/mL)	150-450	137-589	94-828	109-663	45, 46, 72
Folato, suero (ng/mL)	5.4-18.0	2.6-15.0	0.8-24.0	1.4-20.7	7, 43, 45, 46, 53, 58, 72
Haptoglobina (mg/mL)	25-250	130 ± 43	115 ± 50	135 ± 65	26A
Hemoglobina ^b (g/dL)	12-15.8 ^d	11.6-13.9	9.7-14.8	9.5-15.0	10, 45, 47, 58, 62
Hematocrito ^b (%)	35.4-44.4	31.0-41.0	30.0-39.0	28.0-40.0	6, 7, 10, 42, 45, 58, 66
Hierro, capacidad de unión total (TIBC) ^b (μg/dL)	251-406	278-403	No informado	359-609	62
Hierro, suero ^b (μg/dL)	41-141	72-143	44-178	30-193	10, 62
Hemoglobina corpuscular medio (MCH) (pg/célula)	27-32	30-32	30-33	29-32	42
Volumen corpuscular medio (MCV) (× m ³)	79-93	81-96	82-97	81-99	6, 42, 45, 58
Plaquetas (× 10 ⁹ /L)	165-415	174-391	155-409	146-429	4, 6, 16, 42, 45
Volumen medio de plaquetas (MPV) (μm ³)	6.4-11.0	7.7-10.3	7.8-10.2	8.2-10.4	42
Recuento de glóbulos rojos (RBC) (× 10 ⁶ /mm ³)	4.00-5.20 ^d	3.42-4.55	2.81-4.49	2.71-4.43	6, 42, 45, 58
Ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW) (%)	<14.5	12.5-14.1	13.4-13.6	12.7-15.3	42
Recuento de glóbulos blancos (WBC) (× 10 ³ /mm ³)	3.5-9.1	5.7-13.6	5.6-14.8	5.9-16.9	6, 9, 42, 45, 58
Neutrófilos (× 10 ³ /mm ³)	1.4-4.6	3.6-10.1	3.8-12.3	3.9-13.1	4, 6, 9, 42
Linfocitos (× 10 ³ /mm ³)	0.7-4.6	1.1-3.6	0.9-3.9	1.0-3.6	4, 6, 9, 42
Monocitos (× 10 ³ /mm ³)	0.1-0.7	0.1-1.1	0.1-1.1	0.1-1.4	6, 9, 42
Eosinófilos (× 10 ³ /mm ³)	0-0.6	0-0.6	0-0.6	0-0.6	6, 9
Basófilos (× 10 ³ /mm ³)	0-0.2	0-0.1	0-0.1	0-0.1	6, 9
Transferrina (mg/dL)	200-400 ^c	254-344	220-441	288-530	39, 42
Transferrina, saturación sin hierro (%)	22-46 ^b	No informado	10-44	5-37	47
Transferrina, saturación con hierro (%)	22-46 ^b	No informado	18-92	9-98	47

COAGULACIÓN					
	Adulta no embarazada ^a	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Referencias
Antitrombina III, funcional (%)	70-130	89-114	78-126	82-116	15, 16, 39A
Dímero D (μg/mL)	0.22-0.74	0.05-0.95	0.32-1.29	0.13-1.7	16, 25, 25C, 35, 39A, 41A, 51
Factor V (%)	50-150	75-95	72-96	60-88	40
Factor VII (%)	50-150	100-146	95-153	149-211	16
Factor VIII (%)	50-150	90-210	97-312	143-353	16, 40
Factor IX (%)	50-150	103-172	154-217	164-235	16
Factor XI (%)	50-150	80-127	82-144	65-123	16
Factor XII (%)	50-150	78-124	90-151	129-194	16
Fibrinógeno (mg/dL)	233-496	244-510	291-538	301-696	16, 25, 25C, 39A, 41A, 42, 51
Fibronectina (mg/L)	290 ± 85	377 ± 309	315 ± 295	334 ± 257	27A
Homocisteína (μmol/L)	4.4-10.8	3.34-11	2.0-26.9	3.2-21.4	43, 45, 46, 53, 72
Proporción internacional normalizada (INR)	0.9-1.04 ^g	0.86-1.08	0.83-1.02	0.80-1.09	15, 41A
Tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) (seg)	26.3-39.4	23.0-38.9	22.9-38.1	22.6-35.0	15, 16, 41A, 42
Tiempo de protrombina (PT) (seg)	12.7-15.4	9.7-13.5	9.5-13.4	9.6-12.9	16, 41A, 42
Proteína C, funcional (%)	70-130	78-121	83-133	67-135	15, 24, 40
Proteína S, total (%)	70-140	39-105	27-101	33-101	16, 24, 40
Proteína S, libre (%)	70-140	34-133	19-113	20-65	24, 40
Proteína S, actividad funcional (%)	65-140	57-95	42-68	16-42	40
Tiempo de trombina (TT) (seg)	17.7 ± 2.8	16.1 ± 1.5	15.4 ± 2.7	16.5 ± 2.4	27A
Trombomodulina (ng/mL)	2.7 ± 3.1	4.3 ± 1.3	4.2 ± 1.2	3.6 ± 1.3	27A
Activador de tisular del plasminógeno (ng/mL)	1.6-13 ^h	1.8-6.0	2.36-6.6	3.34-9.20	15, 16, 25C
Inhibidor del activador tisular del plasminógeno -1 (ng/mL)	4-43	16-33	36-55	67-92	16, 25C
Enfermedad de Von Willebrand					
Antígeno del factor de Von Willebrand (%)	75-125	62-318	90-247	84-422	39A, 44A, 73
ADAMTS-13, proteasa de escisión de Von Willebrand (%)	40-170 ⁱ	40-160	22-135	38-105	39A, 44A

COMPONENTES QUÍMICOS DE LA SANGRE

	Adulta no embarazada ^a	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Referencias
Alanina aminotransferasa (ALT) (U/L)	7-41	3-30	2-33	2-25	5, 39, 42, 70
Albúmina (g/dL)	4.1-5.3 ^d	3.1-5.1	2.6-4.5	2.3-4.2	3, 5, 26, 29, 39, 42, 72
Fosfatasa alcalina (U/L)	33-96	17-88	25-126	38-229	3, 5, 39, 42, 70
Alfa-1 antitripsina (mg/dL)	100-200	225-323	273-391	327-487	42
Alfa-fetoproteína (ng/mL)	—	—	~130-400	~130-590	39B
Amoniaco (μM)	31 ± 3.2	—	—	27.3 ± 1.6	31A
Amilasa (U/L)	20-96	24-83	16-73	15-81	32, 39, 42, 68
Anión gap (mmol/L)	7-16	13-17	12-16	12-16	42
Aspartato aminotransferasa (AST) (U/L)	12-38	3-23	3-33	4-32	5, 39, 42, 70
Bicarbonato (mmol/L)	22-30	20-24	20-24	20-24	42
Bilirrubina, total (mg/dL)	0.3-1.3	0.1-0.4	0.1-0.8	0.1-1.1	5, 39
Bilirrubina, no conjugada (mg/dL)	0.2-0.9	0.1-0.5	0.1-0.4	0.1-0.5	5, 42
Bilirrubina, conjugada (mg/dL)	0.1-0.4	0-0.1	0-0.1	0-0.1	5
Ácidos biliares (μmol/L)	0.3-4.8 ^f	0-4.9	0-9.1	0-11.3	5, 14
CA-125 (μg/mL)	7.2-27	2.2-268	12-25.1	16.8-43.8	3A, 30A, 67A
Calcio, ionizado (mg/dL)	4.5-5.3	4.5-5.1	4.4-5.0	4.4-5.3	26, 42, 48, 56
Calcio, total (mg/dL)	8.7-10.2	8.8-10.6	8.2-9.0	8.2-9.7	3, 29, 39, 42, 48, 56, 63
Ceruloplasmina (mg/dL)	25-63	30-49	40-53	43-78	42, 44
Cloruro (mEq/L)	102-109	101-105	97-109	97-109	20, 39, 42
Creatinina (mg/dL)	0.5-0.9 ^d	0.4-0.7	0.4-0.8	0.4-0.9	39, 42, 45
Transpeptidasa gamma-glutamil (GGT) (U/L)	9-58	2-23	4-22	3-26	5, 42, 39, 70
Lactato deshidrogenasa (U/L)	115-221	78-433	80-447	82-524	42, 29, 39, 70
Lipasa (U/L)	3-43	21-76	26-100	41-112	32
Magnesio (mg/dL)	1.5-2.3	1.6-2.2	1.5-2.2	1.1-2.2	3, 26, 29, 39, 42, 48, 63
Osmolalidad (mOsm/kg H₂O)	275-295	275-280	276-289	278-280	17, 63
Fosfato (mg/dL)	2.5-4.3	3.1-4.6	2.5-4.6	2.8-4.6	3, 26, 33, 39, 42
Potasio (mEq/L)	3.5-5.0	3.6-5.0	3.3-5.0	3.3-5.1	20, 26, 29, 39, 42, 63, 66
Prealbúmina (mg/dL)	17-34	15-27	20-27	14-23	42
Proteína, total (g/dL)	6.7-8.6	6.2-7.6	5.7-6.9	5.6-6.7	26, 29, 42
Sodio (mEq/L)	136-146	133-148	129-148	130-148	17, 26, 29, 39, 42, 63, 66
Nitrógeno de urea (mg/dL)	7-20	7-12	3-13	3-11	20, 39, 42
Ácido úrico (mg/dL)	2.5-5.6 ^d	2.0-4.2	2.4-4.9	3.1-6.3	17, 39, 42

PRUEBAS METABÓLICAS Y ENDOCRINAS

	Adulta no embarazada ^a	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Referencias
Aldosterona (ng/dL)	2-9	6-104	9-104	15-101	21, 34, 69
Enzima convertidora de angiotensina (ACE) (U/L)	9-67	1-38	1-36	1-39	20, 54
Cortisol (μg/dL)	0-25	7-19	10-42	12-50	42, 69
Hemoglobina A_{1c} (%)	4-6	4-6	4-6	4-7	48, 49, 59
Hormona paratiroides (pg/mL)	8-51	10-15	18-25	9-26	3
Proteína relacionada con la hormona paratiroidea (pmol/L)	<1.3 ^e	0.7-0.9	1.8-2.2	2.5-2.8	3
Renina, actividad plasmática (ng/mL/hr)	0.3-9.0 ^e	No informado	7.5-54.0	5.9-58.8	20, 34
Hormona estimulante e la tiroides (TSH) (μIU/mL)	0.34-4.25	0.60-3.40	0.37-3.60	0.38-4.04	39, 42, 57
Globulina fijadora de tiroxina (mg/dL)	1.3-3.0	1.8-3.2	2.8-4.0	2.6-4.2	42
Tiroxina, libre (fT₄) (ng/dL)	0.8-1.7	0.8-1.2	0.6-1.0	0.5-0.8	42, 57
Tiroxina, total (T₄) (μg/dL)	5.4-11.7	6.5-10.1	7.5-10.3	6.3-9.7	29, 42
Triyodotironina, libre (fT₃) (pg/mL)	2.4-4.2	4.1-4.4	4.0-4.2	No informado	57
Triyodotironina, total (T₃) (ng/dL)	77-135	97-149	117-169	123-162	42

VITAMINAS Y MINERALES

	Adulta no embarazada ^a	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Referencias
Cobre (μg/dL)	70-140	112-199	165-221	130-240	2, 30, 42
Selenio (μg/L)	63-160	116-146	75-145	71-133	2, 42
Vitamina A (retinol) (μg/dL)	20-100	32-47	35-44	29-42	42
Vitamina B₁₂ (pg/mL)	279-966	118-438	130-656	99-526	45, 72
Vitamina C (ácido ascórbico) (mg/dL)	0.4-1.0	No informado	No informado	0.9-1.3	64
Vitamina D, 1,25-dihidroxi (pg/mL)	25-45	20-65	72-160	60-119	3, 48
Vitamina D, 24,25-dihidroxi (ng/mL)	0.5-5.0 ^e	1.2-1.8	1.1-1.5	0.7-0.9	60
Vitamina D, 25-hidroxi (ng/mL)	14-80	18-27	10-22	10-18	3, 60
Vitamina E (α-tocoferol) (μg/mL)	5-18	7-13	10-16	13-23	42
Zinc (μg/dL)	75-120	57-88	51-80	50-77	2, 42, 58

MEDIADORES AUTOINMUNES E INFLAMATORIOS

	Adulta no embarazada ^a	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Referencias
Complemento C3 (mg/dL)	83-177	62-98	73-103	77-111	42
Complemento C4 (mg/dL)	16-47	18-36	18-34	22-32	42
Proteína C reactiva (CRP) (mg/L)	0.2-3.0	No informado	0.4-20.3	0.4-8.1	28
Tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR) (mm/hr)	0-20 ^d	4-57	7-47	13-70	71
IgA (mg/dL)	70-350	95-243	99-237	112-250	42
IgG (mg/dL)	700-1700	981-1267	813-1131	678-990	42
IgM (mg/dL)	50-300	78-232	74-218	85-269	42

HORMONAS SEXUALES

	Adulta no embarazada ^a	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Referencias
Sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) (μmol/L)	1.3-6.8 ^e	2.0-16.5	0.9-7.8	0.8-6.5	52
Estradiol (pg/mL)	<20-443 ^{d,f}	188-2497	1278-7192	6137-3460	13, 52
Progesterona (ng/mL)	<1-20 ^d	8-48		99-342	13, 52
Prolactina (ng/mL)	0-20 ^d	36-213	110-330	137-372	3, 13, 38, 49
Globulina fijadora de hormonas sexuales (nmol/L)	18-114 ^d	39-131	214-717	216-724	1, 52
Testosterona (ng/dL)	6-86 ^d	25.7-211.4	34.3-242.9	62.9-308.6	52
17-hidroxiprogesterona (nmol/L)	0.6-10.6 ^{d,e}	5.2-28.5	5.2-28.5	15.5-84	52

LÍPIDOS

	Adulta no embarazada ^a	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Referencias
Colesterol, total (mg/dL)	<200	141-210	176-299	219-349	8, 18, 31, 42
Colesterol HDL (mg/dL)	40-60	40-78	52-87	48-87	8, 18, 31, 42, 55
Colesterol LDL (mg/dL)	<100	60-153	77-184	101-224	8, 18, 31, 42, 55
Colesterol VLDL (mg/dL)	6-40 ^e	10-18	13-23	21-36	31
Triglicéridos (mg/dL)	<150	40-159	75-382	131-453	8, 18, 31, 39, 42, 55
Apolipoproteína A-I (mg/dL)	119-240	111-150	142-253	145-262	18, 39, 49
Apolipoproteína B (mg/dL)	52-163	58-81	66-188	85-238	18, 39, 49

CARDIACO

	Adulta no embarazada ^a	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Referencias
Péptido natriurético auricular (ANP) (pg/mL)	No informado	No informado	28.1-70.1	No informado	11
Péptido natriurético tipo B (BNP) (pg/mL)	22 ± 10	22 ± 10	32 ± 15	31 ± 21	12A
Creatina cinasa (U/L)	39-238 ^d	27-83	25-75	13-101	41, 42
Creatina cinasa-MB (U/L)	<6 ^k	No informado	No informado	1.8-2.4	41
NT-pro-BNP (pg/mL)	50 ± 26	60 ± 45	60 ± 40	43 ± 34	12A
Troponina I (ng/mL)	0-0.08	No informado	No informado	0-0.064 (intraparto)	36, 65

GASES SANGUÍNEOS

	Adulta no embarazada ^a	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Referencias
Bicarbonato (HCO_3^-) (mEq/L)	22-26	No informado	No informado	16-22	23
PCO_2 (mm Hg)	38-42	No informado	No informado	25-33	23
PO_2 (mm Hg)	90-100	93-100	90-98	92-107	23, 67
pH	7.38-7.42 (arterial)	7.36-7.52 (venoso)	7.40-7.52 (venoso)	7.41-7.53 (venoso) 7.39-7.45 (arterial)	23, 26

PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL

	Adulta no embarazada ^a	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Referencias
Flujo plasmático renal efectivo (mL/min)	492-696 ^{d,e}	696-985	612-1170	595-945	19, 22
Tasa de filtración glomerular (GFR) (mL/min)	106-132 ^d	131-166	135-170	117-182	19, 22, 50
Fracción de filtración (%)	16.9-24.7 ⁱ	14.7-21.6	14.3-21.9	17.1-25.1	19, 22, 50
Osmolaridad, orina (mOsm/kg)	500-800	326-975	278-1066	238-1034	61
Excreción de albúmina en 24 h (mg/24 h)	<30	5-15	4-18	3-22	27, 61
Excreción de calcio en 24 h (mmol/24 h)	<7.5 ^e	1.6-5.2	0.3-6.9	0.8-4.2	66
Aclaramiento de creatinina 24 h (mL/min)	91-130	69-140	55-136	50-166	22, 66
Excreción de creatinina en 24 h (mmol/24 h)	8.8-14 ^e	10.6-11.6	10.3-11.5	10.2-11.4	61
Excreción de potasio en 24 h (mmol/24 hr)	25-100 ^e	17-33	10-38	11-35	66
Excreción de proteínas en 24 h (mg/24 h)	<150	19-141	47-186	46-185	27
Excreción de sodio en 24 h (mmol/24 h)	100-260 ^e	53-215	34-213	37-149	17, 66

^a A menos que se especifique lo contrario, todos los valores de referencia normales son de la decimoséptima edición de *Harrison's Principles of Internal Medicine* (37).

^b El rango incluye referencias con y sin suplemento de hierro.

^c Los valores de referencia son de *Laboratory Reference Handbook*, Pathology Department, Parkland Hospital, 2005.

^d El rango de referencia normal es el rango específico para las mujeres.

^e Los valores de referencia son de la 15a. edición de *Harrison's Principles of Internal Medicine* (12).

^f El rango es para mujeres premenopáusicas y varía según la fase del ciclo menstrual.

^g Los valores de referencia son de Cerneca, *et al.* Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis (15).

^h Los valores de referencia son de Cerneca, *et al.* and Choi, *et al.* Tissue plasminogen activator levels change with plasma fibrinogen concentrations during pregnancy (15, 16).

ⁱ Los valores de referencia son de Mannucci, *et al.* Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor (44A).

^j Los valores de referencia son de Bacq, *et al.* Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 102 pregnant women and 102 matched controls (5).

^k Los valores de referencia son de Leiserowitz, *et al.* Creatine kinase and its MB isoenzyme in the third trimester and the peripartum period (41).

^l Los valores de referencia son de Dunlop. Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy (19).

Apéndice cortesía de la Dra. Mina Abbassi-Ghanavati y la Dra. Laura G. Greer.

APÉNDICE II Mediciones ecocardiográficas maternas

Ventrículo izquierdo	Embarazo			
	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Posparto
Geometría				
IVS _d (mm)	7.3 ± 1.0	7.4 ± 1.1	7.8 ± 1.2	7.1 ± 0.9
LVEDD (mm)	45-47.8	47-48.9	47-49.6	46-48.8
LVESD (mm)	28-30	29-30.1	30-30.8	28-30.6
PW _d	6.3 ± 0.7	6.6 ± 0.7	6.9 ± 1.0	6.1 ± 0.6
RWT	0.26-0.36	0.27-0.37	0.28-0.38	0.25-0.35
Masa LV (g)	111-121	121-135	136-151	114-119
Masa LV (g/m ²)	66 ± 13	70 ± 12	76 ± 16	67 ± 11
Función sistólica				
FS (%)	37-38	76-78	80-85	67-69
Engrosamiento SW (%)	47 ± 17	53 ± 16	51 ± 15	54 ± 19
Engrosamiento PW (%)	66 ± 16	72 ± 16	74 ± 16	71 ± 14
VCFC (circ/seg)	1.15-0.3	1.18-0.16	1.18-0.12	1.18-0.12
ESS (g/cm ²)	59 ± 9	53 ± 11	52 ± 11	66 ± 12
Función diastólica				
Ritmo cardíaco	75-76	76-78	80-85	67-69
Onda E mitral (m/seg)	0.85 ± 0.13	0.84 ± 0.16	0.77 ± 0.15	0.77 ± 0.11
Onda mitral A (m/seg)	0.5 ± 0.09	0.5 ± 0.1	0.55 ± 0.1	0.46 ± 0.1
Tiempo de desaceleración (ms)	176 ± 44	188 ± 40	193 ± 33	201 ± 48
IVRT (ms)	90 ± 19	79 ± 18	72 ± 16	69 ± 10
Duración de la onda E (ms)	263 ± 50	276 ± 43	282 ± 37	288 ± 48
Duración de la onda E y A (ms)	454 ± 121	412 ± 79	375 ± 63	523 ± 88

Los valores son rangos o medias ± SD.

Circ (*circumference*): circunferencia; d (*diastolic*): diastólica; ESS (*end-systolic wall stress*): estrés de la pared sistólica final; FS (*fractional shortening*): acortamiento fraccionario; IVRT (*isovolumic relaxation time*): tiempo de relajación isovolumica; IVSd (*interventricular septum-diastole*): septum interventricular-diástole; LV (*left ventricle*): ventrículo izquierdo; LVEDD (*left ventricular end-diastolic dimensión*): dimensión diastólica final del ventrículo izquierdo; LVESD (*left ventricular end-systolic dimensión*): dimensión sistólica final del ventrículo izquierdo; PW (*posterior wall*): pared posterior; RWT (*relative wall thickening*): engrosamiento relativo de la pared; SW (*septal wall*): pared septal; VCFC (*rate-adjusted mean velocity of circumferential fiber thickening*): velocidad media ajustada a la velocidad del engrosamiento de la fibra circunferencial.

Datos de Savu (62A) y Vitarelli (71A).

APÉNDICE III Mediciones ecográficas fetales**CUADRO III-1** Diámetro medio del saco gestacional y longitud de la céfalo-caudal y edad menstrual correspondiente

Edad menstrual (día)	Edad menstrual (semana)	Tamaño del saco gestacional (mm)	Longitud céfalocaudal (cm)
30	4.3		
32	4.6	3	
34	4.9	5	
36	5.1	6	
38	5.4	8	
40	5.7	10	0.2
42	6.0	12	0.35
44	6.3	14	0.5
46	6.6	16	0.7
48	6.9	18	0.9
50	7.1	20	1.0
52	7.4	22	1.2
54	7.7	24	1.4
56	8.0	26	1.6
58	8.3	27	1.8
60	8.6	29	2.0
62	8.9	31	2.2
64	9.1	33	2.4
66	9.4	35	2.6
68	9.7	37	2.9
70	10.0	39	3.1
72	10.3	41	3.4
74	10.6	43	3.7
76	10.9	45	4.0
78	11.1	47	4.2
80	11.4	49	4.6
82	11.7	51	5.0
84	12.0	53	5.4

Datos de Nyberg, 1992; Hadlock, 1992; Robinson; 1975; Daya, 1991.

CUADRO III-2 Promedio de los percentiles de edad gestacional correspondientes a las medidas de la longitud céfalo caudal (CRL)

Edad gestacional (semana)				Edad gestacional (semana)			
CRL (mm)	Percentil			CRL (mm)	Percentil		
	5	50	95		5	50	95
10	6 + 5	7 + 3	8	30	9 + 5	10 + 2	11
11	6 + 6	7 + 4	8 + 2	31	9 + 5	10 + 3	11 + 1
12	7 + 1	7 + 5	8 + 3	32	9 + 6	10 + 4	11 + 2
13	7 + 2	8	8 + 4	33	10	10 + 5	11 + 2
14	7 + 3	8 + 4	8 + 6	34	10 + 1	10 + 6	11 + 3
15	7 + 4	8 + 2	9	35	10 + 2	10 + 6	11 + 4
16	7 + 5	8 + 3	9 + 1	36	10 + 2	11	11 + 5
17	8	8 + 4	9 + 2	37	10 + 3	11 + 1	11 + 6
18	8 + 1	8 + 5	9 + 3	38	10 + 4	11 + 2	11 + 6
19	8 + 2	8 + 6	9 + 4	39	10 + 5	11 + 2	12
20	8 + 3	9	9 + 5	40	10 + 5	11 + 3	12 + 1
21	8 + 4	9 + 1	9 + 6	41	10 + 6	11 + 4	12 + 1
22	8 + 5	9 + 2	10	42	11	11 + 4	12 + 2
23	8 + 6	9 + 3	10 + 1	43	11	11 + 5	12 + 3
24	8 + 6	9 + 4	10 + 2	44	11 + 1	11 + 6	12 + 3
25	9	9 + 5	10 + 3	45	11 + 2	11 + 6	12 + 4
26	9 + 1	9 + 6	10 + 4	46	11 + 2	12	12 + 5
27	9 + 2	10	10 + 5	47	11 + 3	12 + 1	12 + 5
28	9 + 3	10 + 1	10 + 5	48	11 + 4	12 + 1	12 + 6
29	9 + 4	10 + 2	10 + 6	49	11 + 4	11 + 2	13

CUADRO III-3 Percentiles de peso fetal según la edad gestacional

Edad gestacional (semana)	Percentiles de peso fetal (g)				
	3	10	50	90	97
10	26	29	35	41	44
11	34	37	45	53	56
12	43	48	58	68	73
13	54	61	73	85	92
14	69	77	93	109	117
15	87	97	117	137	147
16	109	121	146	171	183
17	135	150	181	212	227
18	166	185	223	261	280
19	204	227	273	319	342
20	247	275	331	387	415
21	298	331	399	467	500
22	357	397	478	559	599
23	424	472	568	664	712
24	500	556	670	784	840
25	586	652	785	918	984
26	681	758	913	1 068	1 145
27	787	876	1 055	1 234	1 323
28	903	1 005	1 210	1 415	1 517
29	1 029	1 145	1 379	1 613	1 729
30	1 163	1 294	1 559	1 824	1 955
31	1 306	1 454	1 751	2 048	2 196
32	1 457	1 621	1 953	2 285	2 449
33	1 613	1 795	2 162	2 529	2 711
34	1 773	1 973	2 377	2 781	2 981
35	1 936	2 154	2 595	3 026	3 254
36	2 098	2 335	2 813	3 291	3 528
37	2 259	2 514	3 028	3 542	3 797
38	2 414	2 687	3 236	3 785	4 058
39	2 563	2 852	3 435	4 018	4 307
40	2 700	3 004	3 619	4 234	4 538
41	2 825	3 144	3 787	4 430	4 749
42	2 935	3 266	3 934	4 602	4 933

Adaptado con permiso de Hadlock, 1991.

CUADRO III-4 Percentiles corregidos de peso al nacer para gemelos con placentación dicoriónica

GA (semana)	Percentiles corregidos de peso al nacer				
	5	10	50	90	95
23	477	513	632	757	801
24	538	578	712	853	903
25	606	652	803	962	1018
26	684	735	906	1085	1148
27	771	829	1021	1223	1294
28	870	935	1152	1379	1459
29	980	1054	1298	1554	1645
30	1102	1186	1460	1748	1850
31	1235	1328	1635	1958	2072
32	1374	1477	1819	2179	2306
33	1515	1630	2007	2403	2543
34	1653	1778	2190	2622	2775
35	1781	1916	2359	2825	2989
36	1892	2035	2506	3001	3176
37	1989	2139	2634	3155	3339
38	2079	2236	2753	3297	3489
39	2167	2331	2870	3437	3637
40	2258	2428	2990	3581	3790
41	2352	2530	3115	3731	3948

GA (*gestational age*): edad gestacional
Reproducido con permiso de Ananth, 1998.

CUADRO III-5 Percentiles corregidos de peso de nacimiento para gemelos con placentación monocoriónica

GA (semana)	Percentiles corregidos de peso al nacer				
	5	10	50	90	95
23	392	431	533	648	683
24	456	501	620	753	794
25	530	582	720	875	922
26	615	676	836	1017	1072
27	713	784	970	1178	1242
28	823	904	1119	1360	1433
29	944	1037	1282	1559	1643
30	1072	1178	1457	1771	1867
31	1204	1323	1637	1990	2097
32	1335	1467	1814	2205	2325
33	1457	1601	1980	2407	2537
34	1562	1716	2123	2580	2720
35	1646	1808	2237	2719	2866
36	1728	1899	2349	2855	3009
37	1831	2012	2489	3025	3189
38	1957	2150	2660	3233	3408
39	2100	2307	2854	3469	3657
40	2255	2478	3065	3726	3927
41	2422	2661	3292	4001	4217

Reproducido con permiso de Ananth, 1998.

CUADRO III-6 Medidas de la circunferencia torácica fetal (cm) según la edad gestacional

Edad gestacional (semana)	Percentiles predictivos									
	Núm.	2.5	5	10	25	50	75	90	95	97.5
16	6	5.9	6.4	7.0	8.0	9.1	10.3	11.3	11.9	12.4
17	22	6.8	7.3	7.9	8.9	10.0	11.2	12.2	12.8	13.3
18	31	7.7	8.2	8.8	9.8	11.0	12.1	13.1	13.7	14.2
19	21	8.6	9.1	9.7	10.7	11.9	13.0	14.0	14.6	15.1
20	20	9.6	10.0	10.6	11.7	12.8	13.9	15.0	15.5	16.0
21	30	10.4	11.0	11.6	12.6	13.7	14.8	15.8	16.4	16.9
22	18	11.3	11.9	12.5	13.5	14.6	15.7	16.7	17.3	17.8
23	21	12.2	12.8	13.4	14.4	15.5	16.6	17.6	18.2	18.8
24	27	13.2	13.7	14.3	15.3	16.4	17.5	18.5	19.1	19.7
25	20	14.1	14.6	15.2	16.2	17.3	18.4	19.4	20.0	20.6
26	25	15.0	15.5	16.1	17.1	18.2	19.3	20.3	21.0	21.5
27	24	15.9	16.4	17.0	18.0	19.1	20.2	21.3	21.9	22.4
28	24	16.8	17.3	17.9	18.9	20.0	21.2	22.2	22.8	23.3
29	24	17.7	18.2	18.8	19.8	21.0	22.1	23.1	23.7	24.2
30	27	18.6	19.1	19.7	20.7	21.9	23.0	24.0	24.6	25.1
31	24	19.5	20.0	20.6	21.6	22.8	23.9	24.9	25.5	26.0
32	28	20.4	20.9	21.5	22.6	23.7	24.8	25.8	26.4	26.9
33	27	21.3	21.8	22.5	23.5	24.6	25.7	26.7	27.3	27.8
34	25	22.2	22.8	23.4	24.4	25.5	26.6	27.6	28.2	28.7
35	20	23.1	23.7	24.3	25.3	26.4	27.5	28.5	29.1	29.6
36	23	24.0	24.6	25.2	26.2	27.3	28.4	29.4	30.0	30.6
37	22	24.8	25.5	26.1	27.1	28.2	29.3	30.3	30.9	31.5
38	21	25.9	26.4	27.0	28.0	29.1	30.2	31.2	31.9	32.4
39	7	26.8	27.3	27.9	28.9	30.0	31.1	32.2	32.8	33.3
40	6	27.7	28.2	28.8	29.8	30.9	32.1	33.1	33.7	34.2

Reproducido con permiso de Chitkara, 1987.

CUADRO III-7 Longitud de los huesos largos fetales (mm) según la edad gestacional

Semana	Percentil del húmero			Percentil del cúbito			Percentil del radio			Percentil del fémur			Percentil de la tibia			Percentil del peroné		
	5	50	95	5	50	95	5	15	95	5	50	95	5	50	95	5	50	95
15	11	18	26	10	16	22	12	15	19	11	19	26	5	16	27	10	14	18
16	12	21	25	8	19	24	9	18	21	13	22	24	7	19	25	6	17	22
17	19	24	29	11	21	32	11	20	29	20	25	29	15	22	29	7	19	31
18	18	27	30	13	24	30	14	22	26	19	28	31	14	24	29	10	22	28
19	22	29	36	20	26	32	20	24	29	23	31	38	19	27	35	18	24	30
20	23	32	36	21	29	32	21	27	28	22	33	39	19	29	35	18	27	30
21	28	34	40	25	31	36	25	29	32	27	36	45	24	32	39	24	29	34
22	28	36	40	24	33	37	24	31	34	29	39	44	25	34	39	21	31	37
23	32	38	45	27	35	43	26	32	39	35	41	48	30	36	43	23	33	44
24	31	41	46	29	37	41	27	34	38	34	44	49	28	39	45	26	35	41
25	35	43	51	34	39	44	31	36	40	38	46	54	31	41	50	33	37	42
26	36	45	49	34	41	44	30	37	41	39	49	53	33	43	49	32	39	43
27	42	46	51	37	43	48	33	39	45	45	51	57	39	45	51	35	41	47
28	41	48	52	37	44	48	33	40	45	45	53	57	38	47	52	36	43	47
29	44	50	56	40	46	51	36	42	47	49	56	62	40	49	57	40	45	50
30	44	52	56	38	47	54	34	43	49	49	58	62	41	51	56	38	47	52
31	47	53	59	39	49	59	34	44	53	53	60	67	46	52	58	40	48	57
32	47	55	59	40	50	58	37	45	51	53	62	67	46	54	59	40	50	56
33	5	56	62	43	52	60	41	46	51	56	64	71	49	56	62	43	51	59
34	50	57	62	44	53	59	39	47	53	57	65	70	47	57	64	46	52	56
35	52	58	65	47	54	61	38	48	57	61	67	73	48	59	69	51	54	57
36	53	60	63	47	55	61	41	48	54	61	69	74	49	60	68	51	55	56
37	57	61	64	49	56	62	45	49	53	64	71	77	52	61	71	55	56	58
38	55	61	66	48	57	63	45	49	53	62	72	79	54	62	69	54	57	59
39	56	62	69	49	57	66	46	50	54	64	74	83	58	64	69	55	58	62
40	56	63	69	50	58	65	46	50	54	66	75	81	58	65	69	54	59	62

Reproducido con permiso de Jeanty, 1983.

CUADRO III-8 Parámetros oculares según edad gestacional

Edad (semana)	Distancia binocular (mm)			Distancia interocular (mm)			Diámetro ocular (mm)		
	5	50	95	5	50	95	5	50	95
15	15	22	30	6	10	14	4	6	9
16	17	25	32	6	10	15	5	7	9
17	19	27	34	6	11	15	5	8	10
18	22	29	37	7	11	16	6	9	11
19	24	31	39	7	12	16	7	9	12
20	26	33	41	8	12	17	8	10	13
21	28	35	43	8	13	17	8	11	13
22	30	37	44	9	13	18	9	12	14
23	31	39	46	9	14	18	10	12	15
24	33	41	48	10	14	19	10	13	15
25	35	42	50	10	15	19	11	13	16
26	36	44	51	11	15	20	12	14	16
27	38	45	53	11	16	20	12	14	17
28	39	47	54	12	16	21	13	15	17
29	41	48	56	12	17	21	13	15	18
30	42	50	57	13	17	22	14	16	18
31	43	51	58	13	18	22	14	16	19
32	45	52	60	14	18	23	14	17	19
33	46	53	61	14	19	23	15	17	19
34	47	54	62	15	19	24	15	17	20
35	48	55	63	15	20	24	15	18	20
36	49	56	64	16	20	25	16	18	20
37	50	57	65	16	21	25	1	18	21
38	50	58	65	17	21	26	16	18	21
39	51	59	66	17	22	26	16	19	21
40	52	59	67	18	22	26	16	19	21

Adaptado con permiso de Romero R, 1988.

CUADRO III-9 Medidas del diámetro cerebeloso transversal según la edad gestacional

Edad gestacional (semana)	Diámetro del cerebelo (mm)				
	10	25	50	75	90
15	10	12	14	15	16
16	14	16	16	16	17
17	16	16	17	17	18
18	17	17	18	18	19
19	18	18	19	19	22
20	18	19	19	20	22
21	19	20	22	23	24
22	21	23	23	24	24
23	22	23	24	25	26
24	22	24	25	27	28
25	23	21.5	28	28	29
26	25	28	29	30	32
27	26	28.5	30	31	32
28	27	30	31	32	34
29	29	32	34	36	38
30	31	32	35	37	40
31	32	35	38	39	43
32	33	36	38	40	42
33	32	36	40	43	44
34	33	38	40	41	44
35	31	37	40.5	43	47
36	36	29	43	52	55
37	37	37	45	52	55
38	40	40	48.5	52	55
39	52	52	52	55	55

Adaptado con permiso de Goldstein, 1987.

CUADRO III-10 Valores de referencia para índices Doppler de la arteria umbilical

GA (semana)	Percentiles					
	5		50		95	
	Índice de resistencia	Proporción sistólica/diastólica	Índice de resistencia	Proporción sistólica/diastólica	Índice de resistencia	Proporción sistólica/diastólica
16	0.70	3.39	0.80	5.12	0.90	10.50
17	0.69	3.27	0.79	4.86	0.89	9.46
18	0.68	3.16	0.78	4.63	0.88	8.61
19	0.67	3.06	0.77	4.41	0.87	7.90
20	0.66	2.97	0.76	4.22	0.86	7.30
21	0.65	2.88	0.75	4.04	0.85	6.78
22	0.64	2.79	0.74	3.88	0.84	6.33
23	0.63	2.71	0.73	3.73	0.83	5.94
24	0.62	2.64	0.72	3.59	0.82	5.59
25	0.61	2.57	0.71	3.46	0.81	5.28
26	0.60	2.50	0.70	3.34	0.80	5.01
27	0.59	2.44	0.69	3.22	0.79	4.76
28	0.58	2.38	0.68	3.12	0.78	4.53
29	0.57	2.32	0.67	3.02	0.77	4.33
30	0.56	2.26	0.66	2.93	0.76	4.14
31	0.55	2.21	0.65	2.84	0.75	3.97
32	0.54	2.16	0.64	2.76	0.74	3.81
33	0.53	2.11	0.63	2.68	0.73	3.66
34	0.52	2.07	0.62	2.61	0.72	3.53
35	0.51	2.03	0.61	2.54	0.71	3.40
36	0.50	1.98	0.60	2.47	0.70	3.29
37	0.49	1.94	0.59	2.41	0.69	3.18
38	0.47	1.90	0.57	2.35	0.67	3.08
39	0.46	1.87	0.56	2.30	0.66	2.98
40	0.45	1.83	0.55	2.24	0.65	2.89
41	0.44	1.80	0.54	2.19	0.64	2.81
42	0.43	1.76	0.53	2.14	0.63	2.73

GA: edad gestacional.

Adaptado con permiso de Kofnas AD, 1992.

REFERENCIAS DEL APÉNDICE

1. Acromite MT, Mantzoros CS, Leach RE, *et al.* Androgens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:60.
2. Álvarez SI, Castañón SG, Ruata MLC, *et al.* Updating of normal levels of copper, zinc and selenium in serum of pregnant women. *J Trace Elem Med Biol* 2007;21(S1):49.
- 2A. Ananth CV, Vintzileos, Shen-Schwarz S, *et al.* Standards of birth weight in twin gestations. *Obstet Gynecol* 1998;91:917.
3. Ardawi MSM, Nasrat HAN, BA'Aqueel HS, *et al.* Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 1997;137:402.
- 3A. Aslam N, Ong C, Woelfer B, *et al.* Serum CA 125 at 11-14 weeks of gestation in women with morphologically normal ovaries. *BJOG* 2000;107(5):689.
4. Aziz Karim S, Khurshid M, Rizvi JH, *et al.* Platelets and leucocyte counts in pregnancy. *J Pak Med Assoc* 1992;42:86.
5. Bacq Y, Zarka O, Bréchet JF, *et al.* Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 102 pregnant women and 102 matched controls. *Hepatology* 1996;23:1030.
6. Balloch AJ, Cauchi MN. Reference ranges for haematology parameters in pregnancy derived from patient populations. *Clin Lab Haematol* 1993;15:7.
7. Beguin Y, Lipscei G, Thourmsin H, *et al.* Blunted erythropoietin production and decreased erythropoiesis in early pregnancy. *Blood* 1991;78(1):89.
8. Belo L, Caslake M, Gaffney D, *et al.* Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis* 2002;162:425.
9. Belo L, Santos-Silva A, Rocha S, *et al.* Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;123:46.
10. Bianco I, Mastropietro F, D'Aseri C, *et al.* Serum levels of erythropoietin and soluble transferrin receptor during pregnancy in non- β -thalassemic and β -thalassemic women. *Haematologica* 2000;85:902.
11. Borghi CB, Esposti DD, Immordino V, *et al.* Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:140.

12. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, *et al.* (eds.). Appendices. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15a. ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p A-1.
- 12A. Burlingame J, Hyeong JA, Tang WHW, *et al.* Changes in cardiovascular biomarkers throughout pregnancy and the remote postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:S97.
13. Carranza-Lira S, Hernández F, Sánchez M, *et al.* Prolactin secretion in molar and normal pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;60:137.
14. Carter J. Serum bile acids in normal pregnancy. *BJOG* 1991;98:540.
15. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, *et al.* Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;73:31.
- 15A. Chitkara J, Rosenberg J, Chervenak FA, *et al.* Prenatal sonographic assessment of the fetal thorax: normal values. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1069.
16. Choi JW, Pai SH. Tissue plasminogen activator levels change with plasma fibrinogen concentrations during pregnancy. *Ann Hematol* 2002;81:611.
17. Davison JB, Vallotton MB, Lindheimer MD, *et al.* Plasma osmolality and urinary concentration and dilution during and after pregnancy: evidence that lateral recumbency inhibits maximal urinary concentrating ability. *BJOG* 1981;88:472.
18. Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP, *et al.* Correlation of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:704.
19. Dunlop W. Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy. *BJOG* 1981;88:1.
20. Dux S, Yaron A, Carmel A, *et al.* Renin, aldosterone, and serum-converting enzyme activity during normal and hypertensive pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1984;17:252.
21. Elsheikh A, Creatsas G, Mastorakos G, *et al.* The renin-aldosterone system during normal and hypertensive pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2001;264:182.
22. Ezimokhai M, Davison JM, Philips PR, *et al.* Non-postural serial changes in renal function during the third trimester of normal human pregnancy. *BJOG* 1981;88:465.
23. Fadel HE, Northrop G, Misenhimer HR, *et al.* Acid-base determinations in amniotic fluid and blood of normal late pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979;53:99.
24. Faught W, Garner P, Jones G, *et al.* Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:147.
25. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, *et al.* d-Dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res* 1995;78:399.
- 25A. Goldstein I, Reece A, Pilu, *et al.* Cerebellar measurements with ultrasonography in the evaluation of fetal growth and development. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1065.
- 25B. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J, *et al.* In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology* 1991;181:129.
- 25C. Hale SA, Sobel B, Benvenuto A, *et al.* Coagulation and fibrinolytic system protein profiles in women with normal pregnancies and pregnancies complicated by hypertension. *Pregnancy Hypertens* 2012;2(2):152.
26. Handwerker SM, Altura BT, Altura BM, *et al.* Serum ionized magnesium and other electrolytes in the antenatal period of human pregnancy. *J Am Coll Nutr* 1996;15:36.
- 26A. Haram K, Augensen K, Elsayed S, *et al.* Serum protein pattern in normal pregnancy with special reference to acute phase reactants. *BJOG* 1983;90(2):139.
27. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, *et al.* Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:984.
- 27A. Hui C, Lili M, Libin C, *et al.* Changes in coagulation and hemodynamics during pregnancy: a prospective longitudinal study of 58 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:1231.
28. Hwang HS, Kwon JY, Kim MA, *et al.* Maternal serum highly sensitive C-reactive protein in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2007;98:105.
29. Hytten FE, Lind T. *Diagnostic Indices in Pregnancy*. Summit: CIBA-GEIGY Corporation; 1975.
30. Ilhan N, Ilhan N, Simsek M, *et al.* The changes of trace elements, malondialdehyde levels and superoxide dismutase activities in pregnancy with or without preeclampsia. *Clin Biochem* 2002;35:393.
- 30A. Jacobs JJ, Fay TN, Stabile I, *et al.* The distribution of CA 125 in the reproductive tract of pregnant and non-pregnant women. *BJOG* 1988;95(11):1190.
- 30B. Jeanty P. Fetal limb biometry. *Radiology* 1983;147:602.
31. Jimenez DM, Pocovi M, Ramon-Cajal J, *et al.* Longitudinal study of plasma lipids and lipoprotein cholesterol in normal pregnancy and puerperium. *Gynecol Obstet Invest* 1988;25:158.
- 31A. Jóźwik M, Jóźwik M, Pietrzycki, *et al.* Maternal and fetal blood ammonia concentrations in normal term human pregnancies. *Biol Neonate* 2005;87:38.
32. Karsenti D, Bacq Y, Bréchet JF, *et al.* Serum amylase and lipase activities in normal pregnancy: a prospective case-control study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:697.
33. Kato T, Seki K, Matsui H, *et al.* Monomeric calcitonin in pregnant women and in cord blood. *Obstet Gynecol* 1998;92:241.
34. Kim EH, Lim JH, Kim YH, *et al.* The relationship between aldosterone to renin ratio and RI value of the uterine artery in the preeclamptic patient vs. normal pregnancy. *Yonsei Med J* 2008;49(1):138.
35. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J, *et al.* d-Dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem* 2005;51:825.
- 35A. Kofinas AD, Espeland MA, Penry M, *et al.* Uteroplacental Doppler flow velocimetry waveform indices in normal pregnancy: a statistical exercise and the development of appropriate reference values. *Am J Perinatol* 1992;9:94.
36. Kosciak KL, Bebbington M, Bernstein PS, *et al.* Are maternal serum troponin I levels affected by vaginal or cesarean delivery? *Am J Perinatol* 2004;21(1):31.
38. Larrea F, Méndez I, Parra A, *et al.* Serum pattern of different molecular forms of prolactin during normal human pregnancy. *Hum Reprod* 1993;8:1617.
39. Larsson A, Palm M, Hansson L-O, *et al.* Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG* 2008;115:874.
- 39A. Lattuada A, Rossi E, Calzarossa C, *et al.* Mild to moderate reduction of a Von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome. *Haematologica* 2003;88(9):1029.
- 39B. Leek AE, Ruoss CF, Kitau MG, *et al.* Maternal plasma alpha-fetoprotein levels in the second half of normal pregnancy: relationship to fetal weight, and maternal age and parity. *BJOG* 1975;82:669.
40. Lefkowitz JB, Clarke SH, Barbour LA: Comparison of protein S functional and antigenic assays in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:657.
41. Leiserowitz GS, Evans AT, Samuels SJ, *et al.* Creatine kinase and its MB isoenzyme in the third trimester and the peripartum period. *J Reprod Med* 1992;37:910.
- 41A. Liu XH, Jiang YM, Shi H, *et al.* Prospective, sequential, longitudinal study of coagulation changes during pregnancy in Chinese women. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(3):240.
42. Lockitch G. *Handbook of Diagnostic Biochemistry and Hematology in Normal Pregnancy*. Boca Raton: CRC Press; 1993.
43. López-Quesada E, Vilaseca MA, Lailla JM, *et al.* Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:45.
44. Louro MO, Cocho JA, Tutor JC: Assessment of copper status in pregnancy by means of determining the specific oxidase activity of ceruloplasmin. *Clin Chim Acta* 2001;312:123.
- 44A. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, *et al.* Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves Von Willebrand factor. *Blood* 2001;98(9):2730.
45. Milman N, Bergholt T, Byg KE, *et al.* Reference intervals for haematological variables during normal pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women. *Eur J Haematol* 2007;79:39.
46. Milman N, Byg KE, Hvas AM, *et al.* Erythrocyte folate, plasma folate and plasma homocysteine during normal pregnancy and postpartum: a longitudinal study comprising 404 Danish women. *Eur J Haematol* 2006;76:200.
47. Milman N, Graudal N, Nielsen OJ, *et al.* Serum erythropoietin during normal pregnancy: relationship to hemoglobin and iron status markers and impact of iron supplementation in a longitudinal, placebo-controlled study on 118 women. *Int J Hematol* 1997;66:159.
48. Mimouni F, Tsang RC, Hertzbert VS, *et al.* Parathyroid hormone and calcitriol changes in normal and insulin-dependent diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1989;74:49.

49. Montelongo A, Lasunción MA, Pallardo LF, *et al.* Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 1992;41:1651.
50. Moran P, Baylis PH, Lindheimer, *et al.* Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:648.
51. Morse M: Establishing a normal range for D-dimer levels through pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2004;2:1202.
- 51A. Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, *et al.* (eds.). Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p 1015.
52. O'Leary P, Boyne P, Flett P, *et al.* Longitudinal assessment of changes in reproductive hormones during normal pregnancy. *Clin Chem* 1991;35(5):667.
53. Özerol E, Özerol I, Gökdeniz R, *et al.* Effect of smoking on serum concentrations of total homocysteine, folate, vitamin B12, and nitric oxide in pregnancy: a preliminary study. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:145.
54. Parente JV, Franco JG, Greene LJ, *et al.* Angiotensin-converting enzyme: serum levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:586.
55. Piechota W, Staszewski A. Reference ranges of lipids and apolipoproteins in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;45:27.
56. Pitkin RM, Gebhardt MP. Serum calcium concentrations in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:775.
57. Price A, Obel O, Cresswell J, *et al.* Comparison of thyroid function in pregnant and non-pregnant Asian and western Caucasian women. *Clin Chim Acta* 2001;208:91.
58. Qvist I, Abdulla M, Jägerstad M, *et al.* Iron, zinc and folate status during pregnancy and two months after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:15.
59. Radder JK, Van Roosmalen J. HbA1c in healthy, pregnant women. *Neth J Med* 2005;63:256.
60. Reiter EO, Braunstein GD, Vargas A, *et al.* Changes in 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:227.
61. Risberg A, Larsson A, Olsson K, *et al.* Relationship between urinary albumin and albumin/creatinine ratio during normal pregnancy and preeclampsia. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:17.
- 61A. Romero R, Pilo G, Jeanty P, *et al.* *Prenatal diagnosis of congenital anomalies*. Norwalk: Appleton & Lange; 1988. p 83.
62. Romslo I, Haram K, Sagen N, *et al.* Iron requirement in normal pregnancy as assessed by serum ferritin, serum transferrin saturation and erythrocyte protoporphyrin determinations. *BJOG* 1983;90:101.
- 62A. Savu O, Jurcuț R, Giuscă S, *et al.* Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:289.
63. Shakhmatova EI, Osipova NA, Natochin YV, *et al.* Changes in osmolality and blood serum ion concentrations in pregnancy. *Hum Physiol* 2000;26:92.
64. Sharma SC, Sabra A, Molloy A, *et al.* Comparison of blood levels of histamine and total ascorbic acid in pre-eclampsia with normal pregnancy. *Hum Nutr Clin Nutr* 1984;38C:3.
65. Shivvers SA, Wians FH, Keffer JH, *et al.* Maternal cardiac troponin I levels during labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:122.
66. Singh HJ, Mohammad NH, Nila A, *et al.* Serum calcium and parathormone during normal pregnancy in Malay women. *J Matern Fetal Med* 1999;8:95.
67. Spiropoulos K, Prodromaki E, Tsapanos V, *et al.* Effect of body position on Pao2 and Paco2 during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2004;58:22.
- 67A. Spitzer M, Kaushal N, Benjamin F, *et al.* Maternal CA-125 levels in pregnancy and the puerperium. *J Reprod Med* 1998;43(4):387.
68. Strickland DM, Hauth JC, Widish J, *et al.* Amylase and isoamylase activities in serum of pregnant women. *Obstet Gynecol* 1984;63:389.
69. Suri D, Moran J, Hibbard JU, *et al.* Assessment of adrenal reserve in pregnancy: defining the normal response to the adrenocorticotropin stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3866.
70. Van Buul EJA, Steegers EAP, Jongsma HW, *et al.* Haematological and biochemical profile of uncomplicated pregnancy in nulliparous women: a longitudinal study. *Neth J Med* 1995;46:73.
71. Van den Broek NR, Letsky EA. Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. *BJOG* 2001;108:1164.
- 71A. Vitarelli A, Capotosto L. Role of echocardiography in the assessment and management of adult congenital heart disease in pregnancy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27(6):843.
72. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, *et al.* Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:660.
73. Wickström K, Edelman G, Löwbeer CH, *et al.* Reference intervals for plasma levels of fibronectin, Von Willebrand factor, free protein S and antithrombin during third-trimester pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:31.

ÍNDICE

Nota: Las referencias de página para las figuras se indican con *f*, para los cuadros con *c*.

α -metildopa, para la hipertensión crónica en el embarazo, 980
 α -talasemias, 1084-1085, 1085c
 detección del portador, 290
 β_2 -glicoproteína-I, 1143
 β -adrenoceptores, parto, 404
 β -gonadotropina coriónica humana (β -hCG)
 embarazos múltiples, 870
 mola hidatidiforme, 391
 β -talasemias, 1085-1086
 10 por ciento de tumor, 1130
 15-hidroxiprostaglandina dehidrogenasa (PGDH), menstruación, 85
 16 α -hidroxidehidroepiandrosterona (16-OHDHEA), 105
 17-alpha hidroxiprogesterona caproato (17-OHP-C), 7
 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, biosíntesis del colesterol, 103
 45,X (síndrome de Turner), 39, 259
 aborto euploide, 347
 higroma quístico, 197
 monosomía, 258
 restricción del crecimiento fetal, 352
 47,XXY (síndrome de Klinefelter), 39, 259-260
 47,YYY, 260
 6-Mercaptopurina
 para la colitis ulcerosa, 1050
 para la enfermedad de Crohn, 1051

A

Ablación por radiofrecuencia (RFA), fetoscópica, 326
 Ablandamiento cervical, 407-408
 Aborto completo, 349, 350c
 Aborto de nacimiento parcial, 363
 Aborto electivo, 357. *Véase también* Aborto, inducido
 Aborto espontáneo anembrionario, 347
 Aborto espontáneo. *Véase* Aborto, espontáneo (aborto espontáneo)
 Aborto euploide, 347
 Aborto fallido, 349-351, 350f, 350c
 Aborto incompleto, 349
 Aborto inducido. *Véase* Aborto, inducido
 Aborto inevitable, 351
 Aborto involuntario del embrión, 347
 Aborto involuntario. *Véase* Aborto, espontáneo (aborto involuntario)
 Aborto séptico, 347, 351-352
 del IUD, 684
 Aborto terapéutico, 357. *Véase también* Aborto, inducido
 Aborto tubárico, 372
 Aborto voluntario, 357. *Véase también* Aborto, inducido
 Aborto, 346-364
 aborto incompleto, 363
 anticoagulación, 1015
 anticoncepción posaborto, 364
 coagulopatías, 787

definición, 346
 electiva, 357
 euploide, 347
 nomenclatura, 346-347
 séptico, 347
 de IUD, 684
 terapéutico, 357
 tubárico, 372
 Aborto, definición, 3
 Aborto, en el segundo trimestre, 353-357
 incidencia y etiología, 353-354, 354c
 insuficiencia cervical, 354-357 (*Véase también* Insuficiencia cervical)
 manejo, 354
 Aborto, espontáneo (aborto involuntario), 347
 alcohol, 348
 anembrionario, 347
 cafeína, 348
 cáncer, 348
 clínicamente silente *vs.* evidente, 347
 definición, 346, 347
 diabetes pregestacional, 1099
 embarazo múltiple, 871
 embrionario, 347
 factores ocupacionales y ambientales, 348
 nutrición, 348
 primer trimestre, 347-352
 clasificación clínica
 amenazada, 348-349, 349c
 completa, 349, 350c
 incompleta, 349
 inevitable, 351
 inmunoglobulina anti-D, 352
 omitida, 349-351, 350f, 350c
 séptica, 351-352
 factores fetales, 347
 factores maternos, 347-348
 factores paternos, 348
 incidencia, 347
 patogénesis, 347
 recurrente, 347, 352-353, 352c, 353c
 tabaquismo, 348
 Aborto, inducido, 357-364
 clasificación, 357
 consecuencias, 364
 definición, 346, 357
 en Estados Unidos
 disponibilidad del proveedor, 358
 influencias legales 357-358
 tasa, 4, 357
 métodos del primer trimestre,
 medicamentosos, 361-362, 362c
 métodos del primer trimestre, quirúrgicos,
 358-361
 aspiración al vacío, 359-360, 360f
 complicaciones, 360-361
 dilatación histeroscópica, 358-359, 358f
 misoprostol, 359
 preparación preoperatoria, 358-359, 358f, 359f
 métodos del segundo trimestre, 362-364
 aspiración al vacío, 359-360, 360f

complicaciones, 360-361
 dilatación histeroscópica, 358-359, 358f
 misoprostol, 359
 preparación preoperatoria, 358-359, 358f, 359f
 Abrupción placentaria, 767-773
 clasificación, 767
 coagulopatías con, 785
 coagulopatías, 785
 con hipertensión crónica, 979
 etiopatogenia, 767-768, 768f
 abrupción crónica, 768
 abrupción traumática, 768
 edad del coágulo, 768, 768f
 factores predisponentes
 abrupción previa, 770
 arteria umbilical, sola aislada, 770
 consumo de cocaína, 770
 demográfico, 769-770
 hipertensión relacionada con el embarazo, 770
 leiomiomas uterinos, 770
 membranas prematuras rotas prematuramente, 770
 tabaquismo, 770
 frecuencia, 768-769, 769f
 hallazgos clínicos y diagnóstico, 771-772
 choque hipovolémico, 771
 coagulopatía consuntiva, 771
 diagnóstico diferencial, 771
 lesión renal aguda, 772
 útero Couvelaire, 771, 772f
 síndrome de Sheehan e insuficiencia hipofisaria, 772
 manejo, 772-773
 con compromiso fetal, 772, 772f
 expectante, con un feto pretérmino, 773
 parto por cesárea, 772
 parto vaginal, 772-773
 morbilidad y mortalidad, perinatal, 769, 769c
 traumático, 927-929, 928f
 Abrupción, placentaria, 767-773. *Véase también* Abrupción placentaria
Abruptio placentae. *Véase* Abrupción placentaria
 Absceso de los ovarios, posparto, 671
 Absceso del psoas, 673
 Absceso mamario, 676
 Absceso tuboovárico, del IUD, 684
 Abscesos anaxiales, posparto, 671
 Absorción de líquido amniótico, 650 nm de longitud de onda, 638
 Abuso
 físico, 925-926, 926c
 sexual, 926, 926c
 Abuso de heroína
 cuidado prenatal, 162
 teratogenicidad, 248-249
 Abuso físico, 925-926, 926c
 Acalasia, 1046-1047
 Acardio acéfalo, 880
 Acardio amorfo, 880, 881f
 Accidente cerebrovascular

- anticonceptivos orales, 691
- hemorrágico, 1161c, 1162-1164
 - hemorragia intracerebral, 1161f, 1162-1163, 1162f
 - hemorragia subaracnoidea, 1161f, 1163
 - aneurisma intracraneal, 1163
 - malformaciones arteriovenosas, 1163-1164
- hipertensión relacionada con el embarazo, 744-745
- incidencia, 1160
- isquémico, 1161-1162, 1161f, 1161c
 - embolismo cerebral, 1161-1162, 1161f
 - riesgo de recurrencia, 1162
 - síndrome de preeclampsia, 1161
 - trombosis de la arteria cerebral, 1162
 - trombosis venosa cerebral, 1162
- Accidente cerebrovascular hemorrágico, 1161c, 1162-1164
 - intracerebral, 1161f, 1162-1163, 1162f
 - subaracnoideo, 1161f, 1163
 - aneurisma intracraneal, 1163
 - malformaciones arteriovenosas, 1163-1164
- Accidente cerebrovascular isquémico, 1161-1162, 1161f, 1161c
 - embolia cerebral, 1161-1162, 1161f
 - riesgo de recurrencia, 1162
 - síndrome de preeclampsia, 1161
 - trombosis de la arteria cerebral, 1162
 - trombosis venosa cerebral, 1162
- Accidentes. *Véase también* Trauma automovilístico, 926-927, 927f
- Aceite de onagra nocturna, teratogenicidad, 248c
- Aceleración, frecuencia cardíaca fetal, 464, 465
 - pruebas sin esfuerzo, 335, 335f
- Acetato de glatiramer, para la esclerosis múltiple, 1165
- Acetato de nomegestrol, 690
- Acetónido de triamcinolona, 1188
- Aciclovir, para el virus del herpes simple, 1243, 1244c
- Acidemia fetal
 - metabólica respiratoria mixta, 611
 - metabólica, 611
 - nomograma, 611-612, 612f
 - respiratoria, 611
 - significación clínica fetal, 612-613, 612c
 - neonatal, 612-613, 612c
 - metabólica, 613
 - respiratoria, 613
- Acidemia metabólica fetal, 611
 - neonatal, significado clínico, 612-613, 612c
- Acidemia respiratoria fetal, 611
 - significado clínico, 612-613, 612f
- Acidemia respiratoria metabólica mixta, fetal, 611
- Acidez estomacal, 68, 1046
 - en el embarazo, 174
- Ácido acetilsalicílico
 - en riesgo de preeclampsia, 727-728
 - para el lupus, 1142
 - para el síndrome antifosfolípido, 1145
 - para la artritis reumatoide, 1147
- Ácido ascórbico. *Véase* Vitamina C
- Ácido azelaico, 1187
- Ácido fólico
 - deficiencia, en la anemia megaloblástica, 1077-1078
 - suplementos, para la prevención de defectos del tubo neural, 128-129, 169
- Ácido fólico, para toxoplasmosis, 1226
- Ácido tranexámico
 - después de un parto por cesárea, 576
 - para hemorragia, 790
- Ácido valproico, teratogenicidad, 240, 1160c
- Ácidos grasos
 - cardioprotectores, en el riesgo de preeclampsia, 727
 - metabolismo placentario, en el crecimiento fetal, 845
- Ácidos grasos libres, fetales, 138
- Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, transferencia placentaria-fetal, 138
- Acitretina, teratogenicidad, 245-246
- Acné vulgar, 1187
- Acondrodiasplasia heterocigótica, 211
- Acondrodiasplasia, 211
- Acondroplasia rizomélica, 211
- Acrania, ecografía, 192f
- Acretismo, 777-782. *Véase también* Morbilidad por placenta adherente
- Acromegalia, 1133
- Acromelia, 211
- Acromio dorso posterior derecho (RADP), 425f
- Actinomyces israelii*, infección por IUD, 684
- Actitud fetal, 422-423, 422f
- Activación uterina, 408
- Activador de plasminógeno tisular recombinante (rt-PA)
 - para embolia pulmonar, 1019
 - para la trombosis de la arteria cerebral, 1162
- Actividad cardíaca, basal fetal, 459-464. *Véase también* Monitorización de la frecuencia cardíaca, electrónica fetal
- Actividad uterina normal, 480
- Actividad uterina, vigilancia intraparto
- Actividad uterina, vigilancia intraparto, 478-481
 - contracciones, origen y propagación, 450, 450f
 - monitoreo externo, 478, 478f
 - monitoreo interno, 478, 478f
 - patrones de actividad uterina, 478-479, 479f
- Activina, placentaria, 99c, 102
- Adalimumab
 - para la artritis reumatoide, 1147
 - para la colitis ulcerativa, 105
 - para la enfermedad de Crohn, 1051
- Adamantanes, 1214
- Adecuación de la pared torácica, en el embarazo, 64, 64f, 987
- Adenoma hepático benigno, anticonceptivos orales, 692
- Adenoma hepático, 1069
 - anticonceptivos orales, 692
- Adenoma hepático, benignos, anticonceptivos orales, 692
- Adenomiosis, 1197
- Adenovirus, 1216
- Adherencias, por parto por cesárea, 578
 - por obstrucción intestinal, 1051-1052, 1052f
- Adipocitoquinas, 51, 936. *Véanse también* tipos específicos
- Adiponectina, 51, 56
- Adipoquinas, 845, 936. *Véanse también* tipos específicos
- Admisión por nacimiento, monitoreo fetal, embarazos de bajo riesgo, 469-470
- Adrenalitis autoinmune, 1132
- AFI "límitrofe", 232
- Afibrinogenemia, 1091
- Agalactia, 659
- Agnesia de Vermian, 193, 194-195, 195f inferior, 195
- Agnesia del cuerpo calloso, ecografía, 194, 194f
- Agnesia del cuerpo calloso, imágenes, 194, 194f
- Agnesia del sacro, secuencia de regresión causal, 196
- Agnesia mülleriana, 42, 43f
- Agnesia renal, 208-209, 209f
- Agnesia vermiana inferior, 195
- Agentes antiinflamatorios. *Véase también* tipos específicos
 - teratogenicidad
 - leflunomida, 241
 - NSAID, 241
- Agentes antimicrobianos. *Véase también* tipos específicos
 - para rotura prematura de membranas pretérmino, 822
 - para trabajo de parto pretérmino con membranas intactas, 825
- teratogenicidad, 242
 - aminoglucósidos, 242
 - cloranfenicol, 242
 - nitrofurantoína, 242
 - sulfonamidas, 242
 - tetraciclinas, 242
- Agentes antineoplásicos. *Véase también* tipos específicos
 - teratogenicidad
 - ciclofosfamida, 242
 - metotrexato, 242-243
 - tamoxifeno, 243
 - trastuzumab, 243
- Agentes antivirales. *Véase también* tipos específicos
 - teratogenicidad
 - antagonistas del receptor de endotelina, 243
 - efavirenz, 243
 - ribavirina, 243
- Agentes de contraste basados en gadolinio, 216
- Agentes de contraste radiográficos, en el embarazo, 908
- Agentes de contraste, en el embarazo, 908, 910-911
 - basado en gadolinio, 216
- Agentes fetotóxicos, 234, 234c, 238-249. *Véase también* Teratógenos
- Agentes hemostáticos, tópicos, para hemorragia, 791
- Agentes hipoglucemiantes orales, para diabetes gestacional, 1112-1113
- Agonistas del receptor β -adrenérgico, por trabajo de parto pretérmino, 826
- Ajo, teratogenicidad, 248c
- Ajustes psicológicos, del embarazo, 1173-1175
 - evaluación perinatal y evaluación, 1174-1175
 - puerperio, 1174
 - resultados del embarazo, 1175
 - tratamiento, 1175
- Alcohol
 - aborto involuntario, 348
 - síndrome de alcoholismo fetal, 162, 239-240, 239c, 240f
 - teratogenicidad, 162, 239-240, 239c, 240f
 - uso prenatal, 162
- Alcohol etílico. *Véase* Alcohol
- Aldosterona, materna, 72
- Aldosteronismo, primario, 1132
- Aleteo auricular, fetal, terapia para, 316
- Alfafetoproteína (AFP). *Véase* Alfafetoproteína sérica materna (MSAFP)
- Alfafetoproteína sérica materna (MSAFP), 192
 - ecografía dirigida, 278

- elevación, defectos del tubo neural y, 283, 283c
 perspectiva histórica, 277-278
 placenta mórbida adherente, 779
 placenta previa, 775
 ultraecografía, 277-278
- Algas *Laminaria*, dilatador higroscópico, 358, 358f
- Algas, dilatador higroscópico, 358, 358f
- Alimentación, neonato, 615
- Alivio del dolor. *Véase también* Analgesia, obstétrica
 atención hospitalaria, puerperio, 661
 materno, trabajo de parto, 436
- Almacenamiento de sangre autóloga, 791
- Almohada fetal, 575
- Aloe, teratogenicidad, 248c
- Aloinmunización
 a antígenos menores, 302-303
 autoinmunización de Kell, 302-303
 incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO, 302, 303
 CDE(Rh) incompatibilidad del grupo sanguíneo, 301-302, 302c
 detección, 301, 301c
 efecto abuela, 302
 glóbulos rojos, 300, 301-306 (*Véase también* Aloinmunización de los glóbulos rojos)
 pérdida recurrente del embarazo, 353
 Aloinmunización de glóbulos rojos, 300, 301-306
 aloinmunización a antígenos menores, 302-303
 autoinmunización Kell, 302-303
 incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO, 302, 303
 detección de aloinmunización, 301, 301c
 fenotipos D, serológicamente débiles, 306
 fisiopatología, 301
 hemorragia feto-materna con, 302, 302c
 incidencia, 301
 manejo de la aloinmunización en el embarazo, 303-305
 análisis espectral de líquido amniótico, 304
 riesgo fetal, determinante, 303
 transfusión de sangre fetal, 304-305
 velocimetría Doppler de la arteria cerebral media, 303-304, 304f
 prevención de aloinmunización anti-D, 305-306
- Aloinmunización del antígeno D, eritrocitos, 95
- Alojamiento en habitación, neonato, 616
- Alopecia. *Véase* Efluvio telógeno
- Alta hospitalaria, neonato, 616
- Alteplasa
 para la embolia pulmonar, 1019
 para la trombosis de la arteria cerebral, 1162
- Alteraciones circulatorias, placentarias, 113-115
 alteración del flujo sanguíneo materno, 114-115
 deposición de fibrina perivelloso, 114, 114f
 hematoma, 114-115, 114f
 infarto en el fondo materno, 114
 infarto, 114
 trombosis intervellosa, 114
 interrupción del flujo sanguíneo fetal 113-115
 hematoma subamniótico, 115
 lesiones vasculares vellosas, 115
 vasculopatía trombótica fetal, 114f, 115
- Altura fúndica
 prenatal, 164-165
 restricción del crecimiento fetal, 852
- Amamantamiento y lactancia, 656-659
 agalactia, 659
 anatomía de la mama y producciones secretoras, 656-657, 656f, 656c
- consecuencias inmunológicas, 657
 contraindicaciones, a la lactancia materna, 658
 cuidado de las mamas, 658
 endocrinología, 657
 lactancia, 657
 enfermería, 657-658, 657c, 658c
 fármacos en leche, 658-659
 galactoceles, 659
 ingurgitación mamaria, 659
 línea de leche, 659
 pezones invertidos, 659
 poligalactia, 659
 polimastia, 659
 politelia, 659
- Amaurosis, en la preeclampsia, 724
- Ambrisentan, teratogenicidad, 243
- Amebiasis, 1227-1228
- Amenaza de aborto, 348-349, 349c
- Aminoácidos
 fetales, 139
 maternos, en crecimiento fetal, 845
- Aminoglucósidos, teratogenicidad, 242
- Amitriptilina, para la migraña, 1158
- Amniocentesis, 291-293
 complicaciones, 293
 embarazo múltiple, 292-293
 indicaciones, 291-292
 para detección de infección, trabajo de parto pretérmino con membranas intactas, 822
 para el diagnóstico de defectos del tubo neural, 278
 para la madurez pulmonar fetal, 638, 638f
 precoces, 293
 técnica, 292, 292f, 292c
 tiempo para completar, 292
- Amniocorion, 116-117
 amnios nodoso, 116-117
 complejo de la pared corporal de la extremidad, 116
 corioamnionitis, 116
 funisitis, 116
 membrana amniótica, 117
 secuencia de banda amniótica, 116
- Amniotomía, 116-117
 para desceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal por atrapamiento de cordón, 475-476, 475c
 desceleraciones variables de, 476
 para líquido amniótico teñido de meconio, 476
 para oligohidramnios, 476
 para síndrome de aspiración de meconio, 476, 620
- Amniotomía intraparto, para el síndrome de aspiración de meconio, 476, 620
- Amniorreducción, 230
- Amnios nodoso, 116-117
- Amnios, 95-97
 anatomía, 95-96, 96f
 circulación, 94, 94f
 desarrollo, 96
 fisiología, 401, 401f
 funciones metabólicas, 97
 histogénesis, 96-97
 células epiteliales del amnios, 96-97
 células mesenquimales del amnios, 97
 resistencia a la tracción, 97
 síntesis de prostaglandinas, 401, 401f
- Amniotomía, para inducción y aumento del trabajo de parto, 504, 511-512, 511c
- Amoxicilina, para la enfermedad de Lyme, 1225
- Ampicilina
 para listeriosis, 1220
 para *Streptococcus* del grupo B, 1222
- Analgesia de conducción
 con trastornos hemorrágicos, 1091
 para versión cefálica externa, 550
- Analgesia epidural espinal combinada (CSE)
 obstétrica, 493f, 497
 vs. meperidina, para nulípara en trabajo de parto espontáneo a término, 445-446, 445c
- Analgesia espinal continua, trabajo de parto, 493f, 497
- Analgesia neuroaxial, obstétrica, 490-497.
Véase también Analgesia, neuroaxial; Bloqueo epidural, lumbar continuo
- Analgesia posparto, 500
- Analgesia regional, obstétrica, 488-490
 agentes anestésicos, 488, 489c
 bloqueo pudendal, 489-490, 489c, 490f
 bloqueo paracervical, 490
 toxicidad cardiovascular, 489
 toxicidad del sistema nervioso central, 489
 toxicidad sistémica, manejo, 489
- Analgesia, neuroaxial, 490-497
 bloqueo epidural lumbar continuo, 487f, 493-497 (*Véase también* Bloqueo epidural, lumbar continuo)
 bloqueo espinal (subaracnoideo), 490-492
 complicaciones, 491-492, 491c
 contraindicaciones, 492, 492c
 parto por cesárea, 491
 parto vaginal, 490-491
 epidural (*Véase* Bloqueo epidural, obstétrico)
 espinal continuo, 493f, 497
 espinal-epidural combinada, 493f, 497
 para parto por cesárea, 575
- Analgesia, obstétrica, 485-498. *Véase también* tipos específicos e indicaciones
 con preeclampsia-eclampsia, 743
 conducción
 con trastornos hemorrágicos, 1091
 para versión cefálica externa, 550
 en mortalidad materna, 486
 parto por cesárea, infiltración local, 497-498, 497f
 posparto, 500
 principios de alivio del dolor, 486-487, 487f
 regional, 488-490
 agentes anestésicos, 488, 489c
 bloqueo paracervical, 490
 bloqueo pudendo, 489-490, 489c, 490f
 toxicidad cardiovascular, 489
 toxicidad del sistema nervioso central, 489
 toxicidad sistémica, manejo, 489
 servicios de anestesia obstétrica, 486, 486c
 trastornos cardiovasculares, 491, 953, 962
- Analgesia, trabajo de parto
 embarazo múltiple, 888
 narcótico, 487, 487c
 óxido nitroso, 488
 parenteral
 butorfanol, 488
 eficacia y seguridad, 488
 fentanilo, 487c, 488
 meperidina y prometazina, 487-488, 487c
 nalbupina, 488
 remifentanilo, 488
- Análisis citogenético, 270
- Análisis de micromatrices cromosómicas (CMA), 254, 271-272, 272f
- aplicaciones clínicas, 272
- prenatal, 260

- Análisis de orina, fetal, 326c
- Análisis de orina, materna, 66-67, 67f
glucosuria, 66
hematuria, 66, 1026
proteína de la orina, medición, 67
proteinuria, 66-67, 67f, 720, 726
- Análisis del cuerpo polar, 295
- Análisis del DNA libre de células, aneuploidía, 8, 273-274, 284-286
detección secundaria, 285
embarazos de bajo riesgo, 285
indicaciones, 285
limitaciones, 285
perspectiva histórica, 284
rendimiento de la evaluación, 284-285
vs. análisis basado en iones, 285-286
- Análisis psicosocial, prenatal, 161
- Análisis secuencial contingente, 280c, 284
- Análisis sérico integrado, 284
- Análisis viscoelásticos, para hemorragia, 791, 791f
- Analitos múltiples, detección de aneuploidía, 28
- Anastomosis de arteria a arteria, gemelos monocoriales, 877-878, 877f
- Anastomosis de Hyrtl, 118
- Anatomía materna. *Véase también* Anatomía, materna
- Anatomía musculoesquelética, pélvica, 29-31
articulaciones, 29
formas pélvicas, 31, 31f
huesos, 29, 30f
planos y diámetros, 30-31, 30f
entrada pélvica, 30, 30f
pelvis media y salida pélvica, 30, 30f
- Anatomía, fetal, imágenes
Doppler, 213-215 (*Véase también* Imágenes Doppler, fetal)
ecografía, 191-213 (*Véase también* sitios anatómicos específicos)
3-D y 4-D, 212-213, 212f
anomalías esqueléticas, 210-212
cara y cuello, 196-198
cerebro y columna vertebral, 191-196
corazón, 200-205
pared abdominal, 205-206
riñones y tracto urinario, 207-210
tórax, 198-200
tracto gastrointestinal, 206-207
- imágenes por resonancia magnética, 215-220 (*Véase también* Imágenes por resonancia magnética (MRI))
abdomen, 218-219, 219f
caracterización, 217
sistema nervioso central, 217-218, 217f, 218f
tórax, 218, 219f
- Anatomía, materna, 14-31
distorsión del órgano intraperitoneal, 903, 903f
órganos genitales, externos, 16-23
himen, 17-18
perineo, 18f, 19-23 (*Véase también* Perineo, anatomía)
vagina, 18-19, 18f
vulva (pudenda), 16-17, 17f (*Véase también* Vulva)
órganos genitales, internos, 23-28
inervación, pélvica, 27-28, 27f (*Véase también* Inervación, pélvica)
irrigación sanguínea, pélvica, 24f, 25-27, 26f (*Véase también* Irrigación sanguínea, pélvica)
ligamentos, 24-25, 24f, 25f
anchos, 24f, 25
- cardinales, 25, 25f
infundibulopélvicos, 24f, 25
redondos, 24-25, 24f, 25f
uteroovárico, 24f, 28
uterosacro, 24, 24f, 25, 25f
- linfáticos, pélvicos, 27
- ovarios, 24f, 28
- trompas de Falopio, 28, 29f
- útero, 23-24, 23f
cuello uterino, 23-24, 24f
endometrio, 24, 24f
miometrio, 24, 24f
miometrio, en trabajo de parto, 400-401
- pared abdominal, anterior, 14-16, 15f
capa subcutánea, 14
fascia, 14
inervación, 15-16, 15f
piel, 14
suministro de sangre, 14-15, 15f
- pélvico musculoesquelético, 29-31
articulaciones, 29
formas pélvicas, 31, 31f
huesos, 29, 30f
planos y diámetros, 30-31, 30f
entrada pélvica, 30, 30f
salida pélvica y pelvis media, 30, 30f
- tracto urinario, inferior, 28-29
uréter, 29
vejiga, 28-29
- Andrógenos, maternos, 72
androstenediona, 72
sulfato de dehidroepiandrosterona, 72
testosterona, 72
- Androstenediona, 72
- Anemia
aplásica e hipoplásica, 1080-1081
embarazo, 1080
embarazo, después del trasplante de médula ósea, 1080-1081
- Diamond-Blackfan, 1080
esferocítica, 1079
Fanconi, 1080
fetal, 300-306
aloimmunización de glóbulos rojos, 300, 301-306 (*Véase también* Aloimmunización de glóbulos rojos)
causas, 300
enfermedad hemolítica del feto y el neonato, 300
incidencia y evolución, 300
- hemolítica, 1078-1080
asociado a embarazo, 1079
defectos de la membrana eritrocítica, hereditaria, 1079-1080
deficiencias de enzimas eritrocíticas, 1080
esferocitosis hereditaria, 1079
hemoglobinuria paroxística nocturna, 1079
hemólisis autoinmune, 1078
hemólisis inducida por fármacos, 1078-1079
toxinas bacterianas, 1079
hereditaria no esferocítica, 1080
- materna, 1075-1081
con enfermedad crónica, 1077
de pérdida de sangre, 1077
deficiencia de hierro, 1076-1077, 1077f
definición e incidencia, 1075-1076, 1076f, 1076c
en los resultados del embarazo, 1076
en restricción del crecimiento fetal, 850-851
megaloblástica, 1077-1078
neonatal, 625-626
- Anemia aplásica, 1080-1081
embarazo, 1080
embarazo, después de un trasplante de médula ósea, 1080-1081
- Anemia de células falciformes, hemoglobina fetal, 132
- Anemia de Cooley, 1085
- Anemia de Diamond-Blackfan, 1080
- Anemia de Fanconi, 1080
- Anemia esferocítica, 1079
- Anemia hipoplásica inducida por el embarazo, 1080
- Anemia hipoplásica, 1080-1081
embarazo, 1080
después del trasplante de médula ósea, 1080-1081
- Anemia megaloblástica, 1077-1078
- Anemia no esferocítica hereditaria, 1080
- Anemia perniciosa de Addison, 1078
- Anemia por deficiencia de vitamina B₁₂, 1078
- Anemias hemolíticas, 1078-1080
asociadas al embarazo, 1079
defectos de la membrana eritrocítica, hereditarios, 1079-1080
deficiencias de enzimas eritrocíticas, 1080
hemoglobinuria paroxística nocturna, 1079
hemólisis autoinmune, 1078
hemólisis inducida por fármacos, 1078-1079
toxinas bacterianas, 1079
- Anencefalia, fetal
biosíntesis de estrógenos, placentaria, 105
imágenes, 192, 192f
- Anestesia, obstétrica, 901, 901c. *Véase también* tipos específicos
con preeclampsia-eclampsia, 743
en el feto, 486
en mujeres obesas, 942
general, 498-500
anestésicos inhalados, 499
aspiración, 499-500
extubación, 499
inducción e intubación, 498
intubación fallida, 498-499
preparación del paciente, 498
muertes, relacionadas con la anestesia, 485, 485c
principios de alivio del dolor, 486-487, 487f
regional, 488-490 (*Véase también* Analgesia regional, obstétrica)
servicios de anestesia obstétrica, 486, 486c
trabajo de parto, embarazo múltiple, 888
trastornos cardiovasculares, 491, 953, 962
- Anestésicos inhalatorios, en obstetricia, 499
- Aneuploidía
definición, 254, 278
eritrocitos, 131
fetal, 8
detección de DNA libre de células, 8
detección, prenatal, 165
incidencia, 254, 254f, 278
restricción del crecimiento fetal, 852
- Aneurisma
arteria umbilical, 120
Charcot-Bouchard, 738-739
intracraneal, 1163
placa intracraneal, 1032
- Aneurisma de Berry, intracraneal, 1032
- Aneurisma de Charcot-Bouchard, 738-739
- Aneurisma de la baya intracraneal, 1032
- Aneurisma intracraneal, 1163
- Aneurisma sacular, roto, 1163
- Anfetaminas, teratogenicidad, 247

- Angiografía
 cerebral, 1156
 en embarazo, 906-907, 907c
 pulmonar
 intravascular, para embolia pulmonar, 1018
 multidetector CT, 907, 1016-1018, 1018f
 radiación, en el embarazo, 906-907, 907c
- Angiografía cerebral, 1156
- Angiografía pulmonar intravascular, para embolia pulmonar, 1018
- Angiografía pulmonar, para embolia pulmonar, 1018
- Angiopatia posparto, 1161
- Angiotensina II, 63
 parto, 417
- Ángulo subcostal, 64, 64f
- Anhidramnios, 230
- Anidulafungina, para la neumonía, 995
- Anillo de fuego, 376
- Anillo de retracción
 fisiológico, 413
 patológico, 413
- Anillo de retracción fisiológica, 413
- Anillo de retracción patológica, 413
- Anillo himenal, 20, 20f
- Anillo transvaginal, 692-693, 692f
- Anomalía de Ebstein, 959, 1179
- Anomalía de May-Hegglin, 1086
- Anomalía del pedículo corporal, 206
- Anomalías congénitas del tracto genital, pérdida recurrente del embarazo, 353
- Anomalías cromosómicas estructurales, 260-263
 cromosoma en anillo, 263
 deleciones y duplicaciones, 260-261, 260f
 microdeleciones, 260
 microduplicaciones, 260
 síndrome de microdeleción 22q11.2, 260-261
 inversiones cromosómicas
 paracéntricas, 263, 263f
 pericéntricas, 263, 263f
 isocromosomas, 262-263
 translocaciones cromosómicas, 261-262
 recíprocas, 261-262, 262f
 robertsoniana, 262
- Anomalías cromosómicas sexuales, 258-259
 45,X, 39, 258, 259, 347, 352
 47,XXX, 259
 47,XXY, 39, 259-260
 47,XYY, 260
- Anomalías cromosómicas, 254-264. *Véase también tipos específicos*
 aborto espontáneo, 347
 estructura cromosómica, 260-263
 incidencia y proporción relativa, 254, 254f
 mosaicismo cromosómico, 263-264
 nomenclatura, estándar, 254, 255c
 número cromosómico, 254-260
 pérdida recurrente de embarazos, 352
- Anomalías de la columna vertebral. *Véase también tipos específicos*
 fetales, imágenes, 191-196 (*Véase también* Imágenes cerebrales y de la columna vertebral)
- Anomalías de la embriología del tracto genitourinario, 33-37
 genitales externos, 35, 37f
 gónadas, 35, 36f
 sistema urinario, 33, 34f
 tracto genital, 33-35, 34f
- Anomalías de la fuerza de expulsión, 442-447
 disfunción uterina, 442
 descoordinado, 442
 hipertonia uterina, 442
 hipotonía uterina, 442
 predominio fúndico uterino, 442
- trastornos del trabajo de parto
 disfunción uterina, riesgos, 447
 esfuerzos de empuje, maternos, 447
 etapa fetal, inicio del trabajo de parto, 447
 prolongación, fase activa, 442-446
 Comité de consenso sobre atención obstétrica, 444, 444f
 Prevención Segura del Parto por Cesárea Primaria, 442
 regla 6 cm, antecedentes, 444c-446c, 445-446, 445f, 446f
 regla de 6 cm, *vs.* 4 cm, 444
 trastorno de detención, 442, 443-444, 443f, 443c
 trastorno de la protracción, 442, 443, 443c, 444
 trastornos de la segunda etapa del descenso, 446-447
 prolongación, fase latente, 442, 443c
 trastorno de la prolongación, 443c
- Anomalías del tracto genital, materno. *Véase también tipos específicos*
 pérdida recurrente de embarazo, 353
- Anomalías en el número cromosómico, 254-260
 anomalías cromosómicas sexuales, 258-259 (autosómicas)
 45,X, 39, 258, 259, 347, 352
 47,XXX, 259
 47,XXY, 39, 259-260
 47,XYY, 260
 monosomía, 258
 poliploidía, 259
 embarazos tetraploides, 259
 triploides diandroides, 259
 triploides digínico, 259
 trisomías autosómicas, 254-258 (*Véase también* Trisomías, autosómicas)
- Anomalías en la prueba de PAP, 1193, 1194c
- Anomalías esqueléticas, ecografía fetal, 210-212
 defectos de reducción de extremidades, 212, 212f, 294f
 displasias esqueléticas, 210-211, 211f
 nosología y clasificación, 210
 pie zambo, 211-212, 211f
- Anomalías genitourinarias congénitas, 33-46. *Véase también* Anomalías genitourinarias, congénitas
- Anomalías genitourinarias, congénitas, 33-46. *Véase también tipos específicos*
 anomalías müllerianas, 41-45, 42c, 43f
 anomalías perineales y de vejiga, 41
 embriología del tracto genitourinario, 33-37, 34f, 37f
 flexión uterina, 46, 46f
 trastornos del desarrollo sexual, 38-41, 39c
- Anomalías himenales, 41
- Anomalías müllerianas, 41-45, 42c
 agenesia mülleriana, 42, 43f
 cervicales, 42-43
 deformidades principales, 41-42
 dietilstilbestrol, 42, 43f, 45
 pérdida recurrente del embarazo, 353
 trompa de Falopio, 45
 uterina, 43-45
 descubrimiento, 43
 didelfis uterina, 44-45
 imagen, 43-44, 44f
 tratamiento de cerclaje, 45
 útero arcuato, 44f, 45
 útero bicornue, 44f, 45
 útero septado, 44f, 45
 útero unicornuato, 44
 vaginal, 42
- Anomalías uterinas, müllerianas, 43-45
 descubrimiento, 43
 didelfo uterino, 44-45
 imágenes, 43-44, 44f
 pérdida recurrente de embarazo, 353
 tratamiento de cerclaje, 45
 útero arcuato, 44f, 45
 útero bicornue, 44f, 45
 útero septado, 44f, 45
 útero unicornuato, 44
- Anomalías uterinas, restricción del crecimiento fetal, 851
- Anomalías, fetales. *Véase también tipos específicos*
 detección ecográfica
 primer trimestre, 186, 186c
 segundo y tercer trimestre, 187-188
 parto retrasado, 411
 parto vaginal, 525
- Anorexia nerviosa, 152, 1180-1181
- Antagonista del receptor de oxitocina (ORA), para trabajo de parto pretérmino, 827
- Antagonistas del receptor de endotelina, teratogenicidad, 243
- Antecedentes familiares, atención preconcepcional, 149, 150f
- Antecedentes sociales, atención de preconcepción
 dieta, 152
 drogas recreativas y tabaquismo, 152
 ejercicio, 152
 exposiciones ambientales, 152
 violencia de pareja, 152-153
- Antecedentes, restricción del crecimiento fetal, 848-849
- Anteflexión, uterina, 46
- Anticoagulación
 aborto y, 1015
 bloqueo epidural lumbar continuo y, 496
 para la enfermedad cardíaca corregida quirúrgicamente, 247, 954-955
 para la trombosis venosa profunda, 1012-1015
 agentes más recientes, 1015
 complicaciones, 1015
 heparina de bajo peso molecular, 1013-1014, 1013c
 heparina no fraccionada, 1012-1013, 1013c
 osteoporosis inducida por heparina, 1015
 parto y, 1015-1016
 trombocitopenia inducida por heparina, 1008, 1015
 parto y, 1015-1016
- Anticoagulante lúpico (LAC)
 restricción del crecimiento fetal, 851
 síndrome antifosfolípido, 1143
- Anticoagulantes. *Véase también tipos específicos*
 anticuerpos naturales contra el síndrome antifosfolípido, 1143-1144
 bloqueo epidural lumbar continuo y, 496
 para la enfermedad cardíaca corregida quirúrgicamente, 247, 954-955
- Anticoncepción de emergencia, 696-697, 696c
 hormonal, 696, 696c
 IUD que contienen cobre, 696c, 697
- Anticoncepción reversible de acción prolongada (LARC), 681
- Anticoncepción, 680-697. *Véase también métodos específicos*
 anticonceptivos hormonales, 689-693 (*Véase también* Anticonceptivos, hormonales)

- anticonceptivos sólo de progestina, 689
- acciones y efectos secundarios, 689
- contraindicaciones, 682c-683c, 689
- con hemoglobinopatías de células falciformes, 1083
- criterios Médicos de Elegibilidad, 681
 - de acción prolongada reversible, 681
- descripción general, 680-681, 682c-683c
- dispositivos intrauterinos, 681-685 (*Véase también* Dispositivos intrauterinos [IUD])
- emergencia, 696-697, 696c
 - hormonal, 696, 696c
 - IUD que contienen cobre, 696c, 697
- espermicidas, 695-696
 - esponja anticonceptiva, 680c, 695, 695f
- implantes de progestina, 685-689 (*Véase también* Implantes de progestina)
- métodos basados en el conocimiento de la fertilidad, 680c, 695
 - Método de días estándar, 695
 - Método de la mucosa cervical, 695
 - Método de ritmo de la temperatura, 695
 - Método sintotérmico, 695
- métodos de barrera, 693-695
 - capuchón cervical, 695
 - condón
 - femenino, 694, 694f
 - masculino, 682c-683c, 693-694
 - diafragma más espermicida, 694-695, 694f
 - posabortivo, 364
 - puerperio, 662-663, 662f, 682c-683c, 697
 - tasas de fallos, 680-681, 680c
- Anticonceptivos hormonales. *Véase* Anticonceptivos, hormonales
- Anticonceptivos orales, combinación (COC), 689-690
- Anticonceptivos sólo de progestina, 689
 - acciones y efectos secundarios, 689
 - contraindicaciones, 682c-683c, 689
- Anticonceptivos, hormonales, 689-693
 - anillo transvaginal, 692-693, 692f
 - combinación hormonal, mecanismo de acción, 689
 - combinación oral, 689-690
 - efectos específicos del método
 - beneficios no anticonceptivos, 692
 - cardiovasculares, 691-692
 - cloasma, 692
 - colestasis e ictericia colestática, 692
 - eficacia del fármaco alterado, 682c-683c, 691
 - metabólicos, 691
 - neoplasia, 692
 - parche transdérmico, 692
 - píldoras solamente de progestina, 682c-683c, 693
 - progestina inyectable, 693
- Anticonvulsivos, teratogenicidad, 1160c
- Anticuerpos anticardiolipina (ACA), 1143
- Anticuerpos antifosfolípidos. *Véase también* tipos específicos
 - anticoagulante lúpico, 1143
 - anticuerpos anticardiolipina, 1143
 - pérdida de embarazo, recurrente, 353
 - tromboprofilaxis, 1021c
 - β_2 -glicoproteína-I, 1143
- Anticuerpos bloqueadores estimuladores de la tiroides, 1119
- Anticuerpos de peroxidasa tiroidea, 1119, 1119f
- Anticuerpos microsómicos tiroideos, 1119, 1119f
- Anticuerpos monoclonales, para el cáncer, 1191-1192
- Antifúngicos. *Véase también* tipos específicos
- teratogenicidad, 241
- Antígeno del cáncer 125 (CA125), 1198
- Antígenos leucocitarios humanos (HLA), interfaz fetomaterna, 95
- Antihistamínicos, oral, 1188
- Antioxidantes. *Véase también* tipos específicos
 - para la prevención de la preeclampsia, 727
- Antipsicóticos, teratogenicidad, 245
- Antirretroviral sin tratamiento previo, 1250
- Antitrombóticos. *Véase también* tipos específicos
 - para la prevención de la preeclampsia, 727-728
- Anti- β_2 glicoproteína-I, restricción del crecimiento fetal, 851
- Aorta, enfermedades de, 967-968
 - coartación aórtica, 968
 - disección aórtica, 967
 - síndrome de Marfan, 967-968
- Apendicitis, 1052-1053, 1053f
- Apixaban, 1015
- Apoplejía uteroplacentaria, 771, 772f
- Apropiado para la edad gestacional, 803
- Arañoiditis, de bloqueo espinal, 492
- Arañas vasculares, 53-54
- Área divisoria, 641
- Arginina vasopresina. *Véase* Vasopresina
- Arritmia cardíaca. *Véase* Arritmia; tipos específicos
- Arritmias, 965-967
 - bradiarritmias, 966
 - definición, 315
 - fetal, 462-464, 464f
 - línea de base 462-464, 464f
 - inicio abrupto de la línea de base, 462, 464f
 - terapia para, 315-317
 - bradiarritmia, 316-317
 - contracciones auriculares prematuras, 315-316
 - taquiarritmias, 316, 316f
- incidencia, 965
- intervalo QT prolongado, 967
- mecanismos, 965-966
- taquicardia ventricular, 967
- taquicardias supraventriculares, 966-967
- Artemisinina, para la malaria, 1227
- Arteria cerebral media (MCA)
 - imagen Doppler, 214-215, 214f
 - velocimetría Doppler, fetal, 300, 303-304, 304f, 340
- Arteria de Sampson, 26, 26f
- Arteria espiral
 - invasión, placenta, 89f, 91-92
 - preeclampsia, 725
- Arteria femoral, 14-15, 15f
- Arteria iliaca circunfleja superficial, 14-15, 15f
- Arteria iliaca interna
 - ligadura, por hemorragia, 792-793, 794f
 - ramas, 26f, 27
- Arteria ovárica, 26, 26f
- Arteria umbilical
 - aneurisma, 120
 - imagen Doppler, fetal, 213-214, 854f
 - índices Doppler, valores de referencia, 1270c
 - única aislado
 - abrupción placentaria, 770
 - evaluación ecográfica, riesgos de, 117
 - riesgo de abrupción placentaria, 770
 - velocimetría, Doppler fetal, 339-340
- Arteria umbilical única (SUA), 117
- Arteria uterina, 25-26, 26f
 - imagen Doppler, 214
- velocimetría Doppler, 726
 - fetal, 340
 - haciendo muescas, 726
 - ligadura, por hemorragia, 792, 792f
 - preeclampsia
 - velocidad del flujo sanguíneo, 725-726
- Arterias espirales uterinas, 725
- Arterias pudendas externas superficiales, 14-15, 15f
- Arterias pudendas, 14-15, 15f
- Arteritis de Takayasu, 1150
- Artesunato, para la malaria, 1227
- Articulaciones, pélvicas, 29
- Artritis reumatoide juvenil, 1148
- Artritis reumatoide, 1146-1148
 - criterios de clasificación, 1146, 1147c
 - embarazo y, 1148
 - etiopatogenia, 1146
 - manejo, 1147
 - prevalencia y asociaciones, 1146-1147
 - reumatoide juvenil, 1148
- Asalto sexual, 926, 926c
- Asas del cordón, 119-120
- Asas falsas (cordón umbilical), 119
- Asas, cordón umbilical, 119-120
- Ascendencia de Europa del Este
 - análisis genético, atención prenatal, 165
 - atención preconcepcional, 151
 - detección de portadores, 291
- Ascendencia judía
 - análisis del portador, 291
 - cuidado de preconcepción, 151
 - examen genético, prenatal, 165
- Asesoramiento
 - en los resultados del embarazo, 146-147
 - preconcepción (*Véase* Asesoramiento preconcepcional)
- Asesoramiento nutricional, prenatal, 165-169
 - calorías, 167, 167f
 - desnutrición, grave, 166
 - ingesta dietética recomendada, 167, 167c
 - ingestas dietéticas de referencia, 167, 167c
 - minerales, 167c, 168
 - proteína, 167-168, 167c
 - recomendaciones de ganancia de peso, 165-166, 166c
 - retención de peso después del embarazo, 166-167, 167f
 - vigilancia nutricional pragmática, 169
 - vitaminas, 167c, 168-169
- Asesoramiento preconcepcional, 147
 - en la fibrosis quística, 998
 - en la hipertensión, crónica, 976-977, 977c
 - en los resultados del embarazo, 146-147
 - en los trastornos cardiovasculares, 951
 - para las convulsiones, 1159
 - sesión, 147
- Asfixia neonatal, 621
- Asignación de género, 41
- Asinclitismo, 427, 429f
 - anterior, 427, 429f
 - posterior, 427, 429f
- Asma, 988-991
 - curso clínico, 988, 988c, 989f
 - efectos fetales, 990
 - embarazo en, 988-989
 - en el resultado del embarazo, 989, 989c
 - evaluación clínica, 989f, 990
 - fisiopatología, 988
 - manejo
 - asma aguda, 991
 - asma crónica, 990-991, 990f

- estado asmático e insuficiencia respiratoria, 991
trabajo de parto y parto, 991
- Aspiración
al vacío, 359-360, 360f
anestesia general, obstétrica, 499-500
- Aspiración al vacío eléctrica (EVA), 359-360, 360f
- Aspiración al vacío, 359-360, 360f
- Aspiración manual al vacío (MVA), 359-360, 360f
- Ataque isquémico transitorio (TIA), 1161
- Atelectasia, después del parto abdominal, 667
- Atención en la sala de partos, neonato, 607-610
inmediata, 607
inmovilización del cordón umbilical, 607
protocolo de reanimación, 607-608, 608f
compresiones torácicas, 609
epinefrina, 610
evaluación inicial, 608, 609f
interrupción de la reanimación, 610
ventilación de máscara, 608, 609f, 610c
vías respiratorias alternativas, 608-609
- Atención posparto, parto vaginal, inmediato, 527-533
episiotomía, 529-531, 529f
fundamentos, 527
laceraciones en el canal del parto, 527-529, 528f
reparaciones por laceración y episiotomía, 530f-533f, 531-532
- Atención preconcepcional, 146-154
definición, 146
diabetes pregestacional, 1104-1105
edad de los padres
edad materna, 151, 151f
edad paterna, 152
tecnologías de reproducción asistida, 151-152
- enfermedades genéticas, 149-151
ascendencia de Europa del Este y judía, 151
defectos del tubo neural, 149
fenilcetonuria, 149-150, 149c
historia familiar, 149, 150f
talasemias, 150-151
- historia reproductiva, 151
- historia social
dieta, 152
drogas recreativas y tabaquismo, 152
ejercicio, 152
exposiciones ambientales, 152
violencia de pareja, 152-153
- historial médico, 147-149
diabetes mellitus, 147-148, 148f
epilepsia, 148-149, 148c
inmunizaciones, 149
importancia, 146
pruebas de detección, 153, 153c-154c
- Atención prenatal, 157-175
asesoramiento nutricional, 165-169
calorías, 167, 167f
desnutrición, severa, 166
ingestas dietéticas de referencia, 167, 167f
proteína, 167-168, 167c
recomendaciones de ganancia de peso, 165-166, 166c
retención de peso después del embarazo, 166-167, 167f
subsídios recomendados, 167, 167c
vigilancia nutricional pragmática, 169
vitaminas, 167c, 168-169
diagnóstico de embarazo, 158-159
- pruebas de embarazo, 158-159, 158f
hogar, 159
medición de hCG, 158-159, 158f
síntomas y signos, 158
- embarazo múltiple, 884-885
dieta, 884
ecografía, 884
vigilancia fetal, anteparto, 884-885
- en Estados Unidos
efectividad, 157-158
uso, 157, 157f
- evaluación inicial, 159-164
evaluación clínica, 163
evaluación de riesgos, 163-164
pruebas de laboratorio, 160c, 163
registro prenatal, 159-163 (*Véase también* Registro prenatal)
- para mujeres obesas, embarazadas, 942
- preocupaciones comunes, 170-175
banco de sangre del cordón umbilical, 175
cafeína, 174
cefalea o dolor de espalda, 174-175
coito, 171
consumo de mariscos, 170
cuidado dental, 171
detección de plomo, 170-171
ejercicio, 170, 170c
- empleo, 170
- inmunización, 171-174, 172c-173c
náuseas y acidez estomacal, 174
pica y ptialismo, 174
sueño y fatiga, 175
várices y hemorroides, 175
viajes aéreos y automovilísticos, 171
- reconocimiento ecográfico, 159, 159f
- visitas posteriores, 164-165
programación, 164
pruebas de laboratorio
defecto del tubo neural y detección genética, 165
diabetes gestacional, 165
infección por estreptococos del grupo B, 165
- vigilancia prenatal
altura del fondo uterino, 164-165
ecografía, 165
fundamentos, 160c, 164
sonidos cardíacos fetales, 165
- Atenolol, para la hipertensión crónica en el embarazo, 980
- Aterosis, 714
- Atonía uterina, 758-761
eliminación de la placenta, manual, 758-759, 759f
evaluación y gestión, 759-761
agentes uterotónicos, 759-760
agentes uterotónicos, sangrado que no responde, 760-761
compresión uterina bimanual, 760, 760f
pasos, 760-761
procedimientos quirúrgicos, 761, 792-794
taponamiento con balón, 761, 761f
inspección, 759
factores de riesgo, 759
manejo del trabajo de parto en la tercera etapa, 758-759, 759f
- Atosiban, para el trabajo de parto pretérmino, 827
- Atresia duodenal, 207, 207f
- Atresia esofágica, 206
- Atresia gastrointestinal, 206-207
- Atresia uretral, fetal, 325
- Atresia yeyunal, ecografía fetal, 205
- Atrofia amarilla aguda, 1060-1062, 1060f, 1061c
- Atrofia muscular espinal (SMA), detección de portador, 289-290
- Aumento de peso, materno
con obesidad, 941
en el embarazo, 54, 54c
gestacional, nutricional y, en restricción de crecimiento fetal, 849-850
recomendaciones, prenatales, 165-166, 166c
- Aumento del trabajo de parto. *Véase también* Inducción del trabajo de parto
con parto por cesárea, previo, 597-598
definición, 503
embarazo múltiple, 888
métodos, 508-512
amniotomía, 504, 511-512, 511c
oxitocina, 509-511, 509c
prostaglandina E₁, 508-509
para el parto pelviano, 543
- Aumento repentino de la línea de base, 462, 464f
- Aumento, trabajo de parto. *Véase* Aumento del trabajo
- Autoanticuerpos estimulantes de la tiroides, 1119
- Autocorrelación, 458
- Autoinmunidad, enfermedad tiroidea y, 1119, 1119f
microquimerismo fetal, 1119
- Autoinmunización de Kell, 302-303
- Autoinmunización, Kell, 302-303
- Automóviles
accidentes, 926-927, 927f
en el embarazo, 171
- Autoregulación
cerebrovascular, 73, 1160
flujo sanguíneo cerebral, 723
neonato pretérmino, 639
trastornos hipertensivos, 723
choque hipovolémico, 788
glándula tiroides, 57
- Awa, teratogenicidad, 248c
- Azatioprina
para el lupus, 1142
para la colitis ulcerativa, 1050
para la enfermedad de Crohn, 1051
- Azitromicina
para la gonorrea, 1240
para la shigelosis, 1220
- ## B
- Bacillus anthracis*, 1228
- Bacteriuria asintomática, 1027, 1027c
- Bacteriuria, asintomática, 1027, 1027c
- Bajo peso al nacer, 3, 803
embarazo múltiple, 872, 872f, 873f
tasas, Estados Unidos; 4, 4c
- Balón de Bakri posparto, 761, 761f
- Balón de Bakri, 761, 761f
- Balsalazida, por colitis ulcerosa, 1050
- Banco de sangre de cordón umbilical, prenatal, 175
- Bancos de sangre del cordón umbilical, prenatal, 175
- Banda gástrica de silicona ajustable laparoscópica (LASGB), 944-945, 944c
- Base de datos *GeneReview*, 253
- Bazo, 60
- Beta interferones, por esclerosis múltiple, 1165
- Betacaroteno, 246
- Betametasona dipropionato, dermatológica, 1188

- Betametasona, para la maduración del pulmón, 134
- Beta-talasemia, detección del portador, 290
- Beyaz, 690
- Bicarbonato, en preeclampsia, 719-720
- Bigeminismo auricular bloqueado, fetal, 315
- Biopsia de Trofotodermo, 296
- Biopsia renal, 1026
- Biosíntesis de estrógeno, placentaria, 103-104
- afecciones maternas, 105-106
 - enfermedad de Addison, 106
 - tratamiento con glucocorticoides, 105-106
 - tumores productores de andrógenos, 106
 - biosíntesis, 103-104, 104f
 - condiciones fetales en, 105
 - deficiencia de sulfatasa placentaria-fetal, 105
 - eritroblastosis fetal, 105
 - feto anencefálico, 105
 - hipoplasia suprarrenal cortical fetal, 105
 - muerte fetal, 105
 - trisomía, 105
 - secreción direccional, 104
- Bioterrorismo
- ántrax, 1228
 - otros agentes, 1228
 - viruela, 1228
- Bioterrorismo de viruela, 1228
- Bioterrorismo por ántrax, 1228
- Blastocisto, 87f, 88
- desarrollo, 125
 - fertilización, 87f, 88
 - masa celular interna, 87f, 88
 - trofoblastos, 87f, 88
 - trofoectodermo, 87f, 88
- Blastómero, 87-88, 87f
- biopsia, 295, 295f
- Bloque paracervical, 490
- Bloque pudiendo, 489-490, 489c, 490f
- Bloqueadores de los canales de calcio
- para la hipertensión crónica, en el embarazo, 980-981
 - para trabajo de parto pretérmino, 827
- Bloqueadores del receptor de angiotensina
- oligohidramnios, 231
 - teratogenicidad, 241, 981
- Bloqueadores del receptor H₂, para la enfermedad de úlcera péptica, 1047
- Bloqueadores del receptor β-adrenérgico
- para fibrosis quística, 998
 - para hipertensión crónica en el embarazo, 980
- Bloqueo cardíaco
- congénito, 316
 - lupus eritematoso sistémico, 1143
- Bloqueo cardíaco congénito, 316
- lupus eritematoso sistémico, 1143
- Bloqueo de la columna, más alto o total
- del bloqueo epidural lumbar continuo, 494
 - del bloqueo espinal, 491
- Bloqueo del nervio pudiendo, 22
- Bloqueo epidural lumbar continuo, 487f, 493-497. *Véase también* Bloqueo epidural, lumbar continuo
- Bloqueo epidural, lumbar continuo, 487f, 493-497
- complicaciones
 - analgesia ineficaz, 494
 - bloqueo espinal mayor o total, 494
 - dolor de espalda, 495
 - fiebre materna, 494-495
 - hipotensión, 494
 - miscelánea, 495
 - contraindicaciones
 - anticoagulación, 496
 - preeclampsia-eclampsia severa, 496-497
 - trombocitopenia, 496
 - en frecuencia cardíaca fetal, 495
 - en tasas de parto por cesárea, 495, 496f
 - en trabajo de parto, 495, 495c
 - seguridad, 496
 - sincronización, 495-496
 - técnica, 493-494, 494c
- Bloqueo epidural, obstétrico, 492-493, 493f
- con parto por cesárea, anterior, 598
 - para versión cefálica externa, 550
- Bloqueo espinal, 490-492
- complicaciones, 491-492, 491c
 - contraindicaciones, 492, 492c
 - parto por cesárea, 491
 - parto vaginal, 490-491
- Bloqueo subaracnoideo, 490-492. *Véase también* Bloqueo espinal
- Bocio por hipotiroidismo, fetal y neonatal, 1122
- Bocio por tirotoxicosis, fetal y neonatal, 1121, 1121f
- Bolsa Rathke, 136-137
- Bolsa única más profunda, 226
- Bolsillo vertical máximo, 226
- Borramiento cervical, 411, 413-414, 413f, 435
- Borrelia burgdorferi*, 1225
- Bosentan, teratogenicidad, 243
- Bradiarritmias, 966
- definición, 315
 - fetal, 459, 461, 461f
 - terapia por, 316-317
- Braquicefalia, 184
- Brazo nual, extracción pelviana parcial, 546, 546f
- Broncograma aéreo, 637
- Bronquitis, aguda, 991-992
- BT-Cath, 761, 761f
- Bulbo vestibular, 19, 19f, 20
- Bulimia nerviosa, 152, 1180-1181
- Butoconazol, para candidiasis, 1247
- Butorfanol, para trabajo de parto, 488
- Bypass gástrico Roux-en-Y, embarazo, 944, 944f
- C**
- Cabello, materno, 54
- efluvio telógeno, 54
 - periodos de crecimiento del cabello, 54
- Cabeza fetal
- cambios de forma, 431, 431f
 - moldeado
 - contracciones de Braxton Hicks, 431, 431f
 - tamaño, desproporción fetopélvica, 450, 450f
- Cabeza, fetal
- cambios de forma, 431, 431f
 - compresión, sobre la frecuencia cardíaca, 465
 - moldeamiento
 - contracciones de Braxton Hicks, 431, 431f
 - distocia, 431, 431f, 455
 - tamaño, desproporción fetopélvica, 450, 450f
- Cafeína
- en el embarazo, 174
 - exceso, aborto involuntario, 348
 - para el síndrome de dificultad respiratoria, neonato pretérmino, 637
- Calcificación, placenta, 115
- Calcio
- fetal, 139
 - materna, 57
 - necesidades fetales, 1128
 - parto, 404
- Calcio, suplementos
- embarazo y lactancia, 167c, 168
 - en riesgo de preeclampsia, 727
- Calcitonina, 1128
- materna, 71
 - para hiperparatiroidismo, 1129
- Calcitriol, para hipoparatiroidismo, 1129
- Cálculos biliares, 1069, 1070f
- Cálculos renales, 1030
- Calmodulina, parto, 404
- Calorías, para el embarazo, 167, 167f
- Calostro, 53, 656
- Cambios en el segmento ST, fetales, 471-472, 472f
- Cambios hematológicos
- maternos, 57-58
 - concentración de hemoglobina y hematocrito, 58
 - metabolismo del hierro, 58
 - hepcidina, 58
 - requerimientos de hierro, 58, 58f
 - puerperales, 655, 655f
- Cambios metabólicos, maternos, 54-57
- aumento de peso, 54, 54c
 - demandas de energía y tasa metabólica, 55, 55c
 - electrolito y metabolismo mineral, 57
 - metabolismo de carbohidratos, 55-56, 55f
 - hambre acelerada, 56
 - resistencia a la insulina, 56
 - metabolismo de las grasas, 56-57
 - hiperlipidemia, 56
 - leptina, 56
 - metabolismo del agua, 54-55, 55f
 - metabolismo proteico, 55
- Cambios vasculares, maternos, 53-54
- Campos electromagnéticos, 152
- Canal anal, 21-22, 21f
- Canal de Alcock, 22
- Canal de parto, puerperio, 652
- Canal endocervical, 24
- Canal pudiendo, 22, 22f
- Cáncer cervical, 1192-1195
- cáncer cervical invasivo, 1194-1195, 1195f
 - neoplasia epitelial, 1193-1194, 1194c
 - pólipo endocervical, 1192-1193
- Cáncer colorrectal, 1204
- Cáncer de cuello uterino invasivo, 1194-1195, 1195f
- Cáncer de ovario, 1199-1200
- Cáncer de páncreas, 1204
- Cáncer de tiroides, 1201-1202
- Cáncer de vulva, 1200
- Cáncer del tracto gastrointestinal, 1204
- Cáncer gástrico, 1204
- Cáncer hepatocelular, 1204
- Cáncer vaginal, 1200
- Cáncer, 1190-1204. *Véase también* Trastornos neoplásicos; *tipos específicos*
- Cánceres uterinos, 1195-1197
- leiomiomas, 1195-1197, 1196f, 1197f
 - lesiones endometriales, 1197
- Candida* vaginitis, 1247
- Candidiasis (*Candida albicans*), 1247
- vulvovaginal, tratamiento en el embarazo, 241
- Candidiasis vulvovaginal, tratamiento, en el embarazo, 241
- Cantidad dietética recomendada, embarazo y lactancia, 167, 167c
- CAOS. *Véase* Interrupción crónica de la secuencia de oligohidramnios

- Capa basal, 83, 84f
 Capa cervical, 695
 Capa de Nitabuch, 86-87
 Capa funcional, 83-84, 84f
 Capacidad inspiratoria, 64
 en el embarazo, 64, 65f, 987
 Capacidad pélvica, desproporción fetopelviana, 448-449
 entrada estrecha, 448-449
 estimación, 449-450
 pelvis media estrecha, 449
 salida estrecha, 449
 Capacidad pulmonar total, 64, 64f
 Capacidad residual funcional, 64, 65f
 Capacidad respiratoria máxima, 64
 Capacidad vital forzada, 64
 Capacidad vital programada, 64
 Capacidad vital, en el embarazo, 64, 987
Caput succedaneum, 431, 431f
 distocia, 431, 431f, 455
 vs. cefalohematoma, 629
 Cara y cuello, ecografía fetal, 196-198
 hendiduras faciales, 196-197, 197f
 higroma quístico, 197-198, 198f
 micrognatia, 196, 197f
 normal, 196, 196f, 197f
 Carbamazepina, teratogenicidad, 240, 1160c
 Carbetocina, después del parto por cesárea, 576
 Carboprost
 después de parto por cesárea, 576
 para la atonía uterina, 760
 Carcinoma de mama, 1200-1201
 Carcinoma endometrial, 1197
 Cardiomiopatías dilatadas, 963
 Cardiopatía congénita, 958-960
 defectos septales auriculares, 958
 defectos septales auroventriculares, 959
 defectos septales ventriculares, 958-959
 enfermedad cardíaca cianótica, 959
 incidencia, 958
 persistencia (patente) *ductus* arterioso, 959
 resultados, 958
 síndrome de Eisenmenger, 958-959, 960, 960f
 Cardiopatía isquémica, 968-969, 969f
 antes, embarazo con, 969
 después de la hipertensión relacionada con el embarazo, 745
 incidencia, 968
 infarto de miocardio, en el embarazo, 968-969, 969f
 restricción del crecimiento fetal, 850
 Carúnculas mirtiformes, 654
 Cascada de coagulación, trombofilias en, 1005, 1005f
 Cascadas endocrinas, fetales, fase de parto 2, 410-411, 410f
 Caspofungina, para neumonía, 995
 Categoría AD de fármacos y drogas, 238, 238c
 Categorías farmacológicas y fármacos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), 238, 238c
 Catéter central insertado periféricamente (PICC), para trastornos gastrointestinales, 1043
 Catéter de la arteria pulmonar, 916-917
 Catéter transcervical, para la maduración cervical, 508, 508f
 Cavidad coriónica. Véase Saco gestacional
 Cavidad uterina, después del parto, 415-416, 415f, 416f
 Cefalea de racimo, 1158
 Cefalea migrañaosa, 1157
 en el embarazo, 1157-1158
 Cefalea pospunción, por bloqueo espinal, 491-492
 Cefalea tensional, 1157
 Cefalea, 1157-1158, 1157f
 clasificación, 1157, 1157f
 en el embarazo, 174-175
 en la preeclampsia, 723
 gestión, 1158
 incidencia, 1157, 1157f
 migraña, 1157
 en el embarazo, 1157-1158
 racimo, 1158
 tipo de tensión, 1157
 Cefalocelo, ecografía fetal, 192-193, 192f
 Cefalohematoma, neonato, 628-629, 629f
 Cefazolina, para *Streptococcus* del grupo B, 1222
 Cefixima, para gonorrea, 1240
 Cefotaxima, para la enfermedad de Lyme, 1225
 Ceftriaxona
 para gonorrea, 1240
 para la enfermedad de Lyme, 1225
 para shigelosis, 1220
 Cefuroxima, para la enfermedad de Lyme, 1225
 Ceguera, preeclampsia y eclampsia, 723, 724, 724f
 Células amniógenas, 96
 Células asesinas naturales (NKC)
 decidua, 91, 95
 interfaz fetal-materna, 95
 Células asesinas naturales deciduales (dNK), 91, 95
 Células B, fetales, 137
 Células de Hofbauer, 93
 Células de Langerhans, 90
 Células dendríticas, interfaz fetomaterna, 95
 Células endoteliales
 activación, trastornos hipertensivos, 715
 lesión 715, hipertensión relacionada con el embarazo, 716
 preeclampsia, disfunción, 725c, 726
 Células epiteliales amnióticas, 96-97
 Células glandulares atípicas de significado indeterminado, 1192-1193
 Células inmunes deciduales, 95
 Células mesenquimales amnióticas, 97
 Células T
 invasión reguladora de trofoblasto, 91
 materna, interfaz materno-fetal, 95
 Cerclaje cervical, 45
 prevención del parto pretérmino, 815-816, 816f
 embarazo múltiple, 886
 rescate
 insuficiencia cervical, aborto en el segundo trimestre, 355
 prevención del parto pretérmino, embarazo múltiple, 886
 trabajo de parto pretérmino con membranas intactas, 825
 transabdominal, 356, 357f
 vaginal, 355-356, 355f, 356f
 Cerclaje cervicoistmico, 356, 357f
 Cerclaje de rescate
 insuficiencia cervical, aborto en el segundo trimestre, 355
 prevención del parto pretérmino, embarazo múltiple, 886
 Cerclaje McDonald, 355, 355f
 emergencia o rescate, 825
 fístula cervicovaginal posterior, 1037
 fístula vesicovaginal posterior, 1037
 Cerclaje Shirodkar, 355, 356f
 Cerclaje transabdominal, 356, 357f
 Cerclaje vaginal, 355-356, 355f, 356f
 Cerclaje. Véase también Cerclaje cervical
 McDonald, 355, 355f
 emergencia o rescate, 825
 fístula cervicovaginal secundaria, 1037
 fístula vesicovaginal secundaria, 1037
 Shirodkar, 355, 356f
 Cerebelo
 fetal
 diámetro transversal, por edad gestacional, 1269c
 ecografía, 191, 191f
 neonatal, hemorragia pretérmino, 639
 Cerebro
 convulsiones eclámpicas en, 745
 tipos de accidentes cerebrovasculares, 1161, 1161f
 Cerebro, hipertensión relacionada con el embarazo en, 722-724
 cambios visuales y ceguera, 724, 724f
 estudios de neuroimagen, 724
 fisiopatología cerebrovascular, 723, 723f
 flujo sanguíneo cerebral, 723
 lesiones neuroanatómicas, 722-723, 722f
 manifestaciones neurológicas, 723
 Certificado de nacimiento, 2, 3c
 Certificado Estándar de Nacimiento Vivo, revisión de 2003, 2, 3c, 846
 Certolizumab
 para la artritis reumatoide, 1147
 para la enfermedad de Crohn, 1051
 Cervicitis mucopurulenta, *Chlamydia*, 1028, 1240
 Cervicitis, *Chlamydia* mucopurulenta, 1028, 1240
 Cérvix de fresa, 1246
 Cetirizina, 1188
 Cetoacidosis diabética, 1104, 1105c
 Chancroide, 1244
 Choque eléctrico, 152
 Choque hipovolémico
 abrupción placentaria, 771
 manejo, 788
 Choque, hipovolémico
 abrupción placentaria, 771
 manejo, 788
 Cicatriz de parto por cesárea (CSP), 381-382, 382f
 placenta acreta, 778
 Ciclo endometrial, 83-85
 menstruación, 84f, 85
 fase proliferativa, 83-84, 83f
 fase secretoria, 84-85, 84f
 Ciclo ovárico, 81-83
 fase folicular, 81-82, 81f, 82f
 fase lútea, 81f, 82-83
 ovulación, 81f, 82-83, 82f
 ventana de selección, 82
 Ciclo ovárico-endometrial, 80-85
 acción de estrógenos y progesterona, 83
 cambios histológicos endometriales, cíclicos, 80, 81f
 ciclo endometrial, 83-85
 fase proliferativa, 83-84, 83f
 fase secretoria, 84-85, 84f
 menstruación, 84f, 85
 ciclo ovárico, 81-83
 fase folicular, 81-82, 81f, 82f
 fase lútea, 81f, 82-83
 ovulación, 81f, 82-83, 82f
 ventana de selección, 82
 duración, 81, 81f
 hormona foliculoestimulante, 80, 81f
 hormona luteinizante, 80, 81f
 Ciclofosfamida
 para lupus, 1142
 teratogenicidad, 242, 1142

- Ciclooxigenasa 1 (COX-1), 402
 Ciclooxigenasa 2 (COX-2), 402
 menstruación, 85
 Ciclosporina
 para colitis ulcerativa, 1050
 para enfermedad de Crohn, 1051
 para penfigoide gestacional, 1186
 Cierre asistido al vacío (VAC), 670-671
 Cigosidad. *Véase también tipos específicos*
 embarazos múltiples, determinante, 867
 Cigoto, 87-88, 87f
 desarrollo, 125
 Cilosoma, 206
 Circulación, materna, 60, 62-63, 62f
 Circuncisión, 161f, 615-616
 Circunferencia torácica, 64, 64f
 fetal, por edad gestacional, 1266c
 Cirrosis criptogénica, 1067
 Cirrosis de Laënnec, 1067
 Cirrosis posnecrótica, 1067
 Cirrosis, 1067
 Cirugía cardíaca, en el embarazo, 955
 Cirugía fetal abierta, 319-321
 fundamentos, 319
 indicaciones, 319c
 masas torácicas, 321
 mielomeningocele, 319-321, 320f, 320c
 riesgos, 319, 320c
 teratoma sacrococcígeo, 321, 321f
 Cirugía fetal percutánea, 319c, 324-327
 Cirugía fetoscópica, 321-324. *Véase también*
 Cirugía, fetostópica
 Cirugía laparoscópica, durante el embarazo, 901-904
 abordaje quirúrgico, 901
 cirugía endoscópica GI, 901-902, 902c
 complicaciones, 904
 efectos hemodinámicos, 902
 obesidad, 902-903
 prevalencia, 901
 resultados perinatales, 903
 técnica, 903-904, 903f, 904f
 tiempo de gestación, 901-902
 trastornos gastrointestinales, 1043
 Cirugía reconstructiva pélvica, previa, parto vaginal, 525
 Cirugía, fetal, 318-328
 cirugía fetoscópica, 321-324 (*Véase también*
 Cirugía, fetoscópica)
 fetal abierta, 319-321 (*Véase también* Cirugía fetal abierta)
 fundamentos, 319
 indicaciones, 319c
 masas torácicas, 321
 mielomeningocele, 319-321, 320f, 320c
 riesgos, 319, 320c
 teratoma sacrococcígeo, 321, 321f
 indicaciones, 319, 319c
 percutánea, 324-327
 indicaciones, 319c
 principios rectores, 318-319, 318c
 tratamiento intraparto en el útero, 327-328, 327f, 327c
 indicaciones, 319c
 Cirugía, fetoscópica, 321-324
 ablación por radiofrecuencia, 326
 derivaciones torácicas, 324-325, 324f
 derivaciones urinarias, 325-326, 325f, 326c
 hernia diafragmática congénita, 323-324, 323f
 indicaciones, 319c
 mielomeningocele, reparación endoscópica, 324
 oclusión traqueal endoscópica fetal, 323-324, 323f
 procedimientos de catéteres intracardiacos, 326-327
 síndrome de transfusión gemelo a gemelo, 321-323, 322f
 Cirugía, materna, durante el embarazo
 laparoscópica, 901-904 (*Véase también* Cirugía laparoscópica, en el embarazo)
 morbilidad perinatal, 901, 901c
 resultados del embarazo, 901
 Cirugía. *Véase también tipos específicos*
 cáncer, en el embarazo, 1191
 Cistitis, 1027c, 1028
 Citocinas. *Véase también tipos específicos*
 en la resistencia a la insulina, 936-937
 parto pretérmino espontáneo, origen, 811
 Citotrofoblastos, 88, 89f
 Clamidia (*Chlamydia trachomatis*), 1240-1241, 1241c
 cervicitis mucopurulenta, 1028, 1240
 complicaciones en el embarazo, 1240
 conjuntivitis, neonato, 614
 detección y tratamiento, 1240-1241, 1241c
 infección con IUD, 684
 linfogranuloma venéreo, 1241
 pruebas prenatales, 163
 terapia acelerada, 1241
 uretritis, 1028, 1240
 Clase X, 238, 238c
 Clasificación blanca, diabetes en el embarazo, 1098, 1099c
 Cleidotomía, por distocia de hombro, 523
 Clem. *Véase* Embriofeto; *Cucurbita pepo*
 Clindamicina
 para malaria, 1227
 para vaginosis bacteriana, 1245
 Clinodactilia, detección aneuploidea del segundo trimestre, 287f
 Clítoris, 17, 17f, 19, 19f, 20, 20f
 anomalías, 41
 Cloasma, 53
 anticonceptivos orales, 692
 Clobetasol propionato, 1188
 Clofazimina, para la enfermedad de Hansen, 1224
 Clonidina, para la hipertensión crónica en el embarazo, 980
 Cloranfenicol, teratogenicidad, 242
 Cloroquina, para la malaria, 1227
 Clortalizida, en el riesgo de preeclampsia, 727
Clostridium difficile, 1048
Clostridium perfringens
 aborto séptico, 351
 anemia hemolítica, 1079
 síndrome de choque tóxico, posparto, 675
Clostridium sordellii
 aborto séptico, 351
 síndrome de choque tóxico, posparto, 675
 Clotrimazol, para candidiasis, 1247
 Clubfoot, 211-212, 211f, 631
 Coagulación
 activación
 normal, 783, 784c
 patológica, 784
 análisis séricos y sanguíneos, 1256c
 cambios inducidos por el embarazo, 783
 componentes séricos y sanguíneos, 1256c
 preeclampsia y eclampsia en, 719
 puerperio, 655, 655f
 Coagulación intravascular diseminada (DIC), 782
 en el embarazo, 782-783
 Coagulación y fibrinólisis, materna, 59-60, 784f
 factor XIII, 60
 hemostasis, 59, 60c
 plaquetas, 60
 procoagulantes, 59-60, 60c
 proteínas reguladoras, 60, 1005f
 proteína C activada, 60, 60c
 Coagulopatía dilucional, 789
 Coagulopatía tuberculosa, 782
 abrupción placentaria, 771
 Coagulopatías, obstétricas, 782-787
 cambios inducidos por el embarazo, 783
 coagulación extravascular diseminada, 782-783
 coagulación, activación de
 normal, 783, 784f
 patológica, 784
 diagnóstico, 784-785
 manejo, condiciones comórbidas
 aborto, 787
 abrupción placentaria, 785
 embolismo de líquido amniótico, 785-787
 diagnóstico, 785-786, 786c
 fisiopatología, 786-787, 786f
 resultados clínicos, 787
 muerte fetal y parto tardío, 785
 preeclampsia, eclampsia y HELLP, 785
 púrpura fulminante, 787
 síndrome de sepsis, 787
 manejo, general, 785
 síndrome de sepsis, 787
 Coartación aórtica, 968
 Cobre
 fetal, 139
 pruebas séricas y sanguíneas, 1258c
 sobrecarga, 1067
 Cocaína
 abrupción placentaria, 770
 teratogenicidad, 248
 Cognición
 diabetes pregestacional en, desarrollo a largo plazo, 1102
 puerperio, atención hospitalaria, 661
 Cohosh azul, teratogenicidad, 248c
 Cohosh negro, teratogenicidad, 248c
 Cohosh, teratogenicidad, 248c
 Coito
 embarazo, 171
 puerperio, 663
 Colágeno I, 97
 Colágeno II, 97
 Colágenos, 97
 maduración cervical, 409, 409f
 resistencia a la tensión del amnios, 97
 Colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP), 1043
 Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP), 1042, 1070
 Colangitis, ascendente, 1070
 Colecistitis, 1069
 en el embarazo, 1039-1070
 manejo medicamentoso vs. quirúrgico, 1070
 Colelitiasis, 1069, 1070f
 colangiopancreatografía retrógrada endoscópica 1070f para, 1070
 en el embarazo, 1069-1070
 manejo medicamentoso vs. quirúrgico, 1070
 Colestasis intrahepática del embarazo, 1059-1060, 1184
 Colestasis intrahepática familiar progresiva, 1059
 Colestasis, por anticonceptivos orales, 692

- Colesterol
biosíntesis, reductasa HMG-CoA, 103
suero y sangre, 1259c
- Colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL)
anticonceptivos orales, 691
captación y uso placentario, 138
Depo-Provera en, 689
fetal, 105
suero y sangre, 1259c
- Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL)
anticonceptivos orales, 691
Depo-Provera en, 689
suero y sangre, 1259c
- Colitis ulcerosa, 1049, 1049f
clasificación, 1048, 1049c
embarazo y, 1050-1051
etiopatogenia, 1048
fertilidad y, 1050
- Colonoscopia, 1042
- Colostomía, embarazo y, 1051
- Complejo de la pared corporal de la extremidad, 116, 206
- Complejo del esfínter anal, 21f, 22
- Complejo del esfínter urogenital estriado, 20, 20f
- Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), materno, 59
- Complicaciones del embarazo, embarazo múltiple, 871-873
aborto espontáneo, 871
bajo peso al nacer, 872, 872f, 873f
en desarrollo, bebé a largo plazo, 873
hipertensión, 872-873
malformaciones congénitas, 871-872
- Complicaciones médicas y quirúrgicas. *Véase también tipos específicos*
consideraciones generales, 900-911 (*Véase también* Complicaciones médicas y quirúrgicas)
incidencia, 900
- Complicaciones, médicas y quirúrgicas. *Véase también tipos específicos*
cirugía laparoscópica, 901-904 (*Véase también* Cirugía laparoscópica, en el embarazo)
ecografía, 909
fármacos y cirugías
morbilidad perinatal, 901, 901c
resultados del embarazo, 901
fisiología materna y valores de laboratorio, 900-901
imágenes en el embarazo, 911, 911c
imágenes por resonancia magnética, 909-911
incidencia, 900
radiografía, 904-909
- Componentes de suero y sangre, 1255c-1260c
cardíaco, 1259c
coagulación, 1256c
gas sanguíneo, 1260c
hematología, 1255c
hormonas sexuales, 1259c
lípidos, 1259c
mediadores autoinmunes e inflamatorios, 1259c
pruebas de función renal, 1260c
pruebas metabólicas y endocrinas, 1258c
químico, 1257c
vitaminas y minerales, 1258c
- Componentes químicos, suero y sangre, 1257c
- Compresión uterina bimanual, para la atonía uterina, 760, 760f
- Compresión uterina, bimanual, 759
- Compresión uterina, bimanual, 759-760, 760f
- Compresiones torácicas, reanimación del recién nacido, 609
- Compromiso, 427, 429f
- Compuestos de progestágenos, para la prevención del parto prematérmino, 816
nacimiento pretérmino anterior, 816-817, 817c
- Comunidad, 1245
- Concentrado de fibrinógeno, para hemorragia, 789c, 790
- Condición fetal, 414, 415f, 436
inicio del trabajo de parto, trastornos de la expulsión, 447
- Condición, fetal, 414, 415f, 436
inicio del trabajo de parto, trastornos expulsivos, 447
- Condón
femenino, 694, 694f
masculino, 682c-683c, 693-694
- Condón femenino FC2, 694, 694f
- Conductancia de las vías respiratorias, en el embarazo, 64
- Conductos lactíferos, 656, 656f
- Conduplicato corpore, 454
- Condyloma acuminata, 1244-1245
- Condyloma lata, 1236-1237, 1236f
- Conexinas, 405, 406f
- Conexonas, 405, 406f
- Conformidad pulmonar, 64
- Conización cervical, 1193-1194
- Conjuntivitis, neonato, 614
- Consanguinidad, herencia autosómica recesiva, 266
- Consistencia, 436
- Constricción del cordón, 119
- Construcción de pedigree, 149, 150f
- Consumo de mariscos, durante el embarazo, 170
- Contracciones auriculares prematuras (PAC)
ecocardiografía, 204-205, 205f
fetal, terapia para, 315-316
- Contracciones Braxton Hicks, 50, 403
moldeado, 431, 431f
- Contracciones uterinas
terminología, 480-481
trabajo de parto, 411-412, 411f
vigilancia intraparto
incoordinación, 480
origen y propagación, 480, 480f
patrones de actividad, 478-479, 479f
terminología, 480-481
- Convulsiones
del bloqueo espinal, 492
en eclampsia, 723 (*Véase también* Eclampsia; Sulfato de magnesio)
- Convulsiones de ausencia, 1109
- Convulsiones tónico-clónicas generalizadas, 1158-1159
- Convulsiones, eclampsia, 723. *Véase también* Sulfato de magnesio, para las convulsiones por eclampsia
indicaciones, 742
neuroprofilaxis de sulfato de magnesio, 741-743
profilaxis selectiva vs. universal, 742-743, 742c
pruebas aleatorizadas, 741-742, 741c
- Cor pulmonal, fibrosis quística, 998
- Corangiocarcinoma, 115
- Corangioma, 115-116, 116f
- Corangiomatosis, 115
- Corangiosis, 115
- Corazón, fetal, 200-205
ecocardiografía, 201-205
- componentes, 202-203, 203c
contracciones auriculares prematuras, 204-205, 205f
defecto del cojín endocárdico, 203, 203f
defecto septal ventricular, 202f, 203
examen especializado, 201-203
foco intracardiaco ecogénico, 286-287, 287f
malformaciones cardíacas, 200-201
modo M, 204-205, 205f
rabdomioma cardíaco, 204, 204f
síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo, 203, 204f
tetralogía de Fallot, 204, 204f
- examen cardíaco, básico, 201, 201f-202f
otras vistas, 201, 202f
vista de cuatro cámaras, 201, 201f, 202f
vista del tracto de salida del ventrículo derecho, 201, 202f
vista del tracto de salida del ventrículo izquierdo, 201, 202f
normal, 198
- Corazón, materno, 60-61
función ventricular de Braunwald, 61, 61f, 949
masa del ventrículo izquierdo, 61, 61f
plasticidad, 61
soplo diastólico, 61
- Cordocentesis, 294-295, 295f
- Cordón nuchal, 119-120
- Cordón umbilical hiperenrollado, 117
- Cordón umbilical hipoenrollado, 117
- Cordón umbilical, 97, 98f, 130f. *Véase también* Cordón
cuidado del, neonato, 615
implantación y desarrollo placentario, 97, 98f, 130f
- Cordón umbilical, anomalías, 117-120
arteria umbilical única, 117
bucles, 119-120
enrollado, 117
estenosis, 119
fundido, con lumen compartido, 117
inserción, 118, 118f
longitud, 117
nudos, 119
presentación funicular, 120
quistes, 118
restos, 118
restricción del crecimiento fetal, 851
vasa previa, 118-119, 119f
vascular
aneurisma de la arteria umbilical, 120
hematomas del cordón, 120
número de vasos, 117-118, 117f
trombosis de vasos del cordón umbilical, 120
variz de vena umbilical, 120
- Corin, en la restricción del crecimiento fetal, 848
- Corioadenoma destruens, 394
- Corioamnionitis, 116
en el riesgo de parálisis cerebral, 642
ruptura prematura de membranas en embarazo pretérmino, 821-822
trastornos del trabajo de parto, 447
- Corioangioma, 115-116, 116f
- Corion frondosum, 90, 293
- Corion laeve, 90
- Corion, 89, 90-95, 126f
desarrollo, 90, 91f
corion frondosum, 90
corion laeve, 90
fisiología, 401, 401f

- Corionicidad, embarazos múltiples,
determinación, 867-869, 868c
ecografía, 867-869, 868f, 869f
examen de la placenta, 865f, 869, 869f
- Coronación, 517
- Corpus luteum*, fase lútea, 81f, 82-83, 82f
- Correlación de imagen espaciotemporal (STIC), 212
- Corticosteroides. *Véase también tipos específicos*
para el síndrome antifosfolípido, 1146
para el síndrome HELLP, 773, 734f
para la maduración pulmonar fetal
 ruptura prematura pretérmino de
 membranas, 822
 trabajo de parto pretérmino con
 membranas intactas, 823-824
prenatales, para bebés pretérminos, 638
teratogenicidad, 244
- Corticotropina. *Véase* Hormona
adrenocorticotrópica (ACTH)
- Cortisol, 1258c
células mesenquimales amnióticas, 97
fetal
 maduración pulmonar, 134
 parto, 410-411, 410f
materno, 71-72, 71f
 hormona adrenocorticotropa, 71-72, 71f
 refractoriedad tisular, 72
 transcortina, 71
- Cosmecéticos, teratogenicidad, 246
- Craneosinostosis, 185
- Crecimiento discordante, fetos gemelos, 881-882
 diagnóstico, 882
 etiopatogenia, 881-882
 manejo
 ecografía en serie, 882
 vigilancia fetal, 882
- Crecimiento fetal, 844-847
 fases, 845-846, 845f
 insulina y factores de crecimiento similares a
 la insulina, 845
 peso al nacer, normal, 845-846, 846f, 846c
 velocidad, 846-847
 vs. peso al nacer, 846-847
- Crecimiento, fetal. *Véase* Crecimiento fetal
- Crioprecipitado, para hemorragia, 789c, 790
- Crisis colinérgica, miastenia gravis, 166, 1165
- Crisis de células falciformes, 1081
- Crisis focales, 1158
- Crisis hipercaliémica, 1128, 1129
- Crisis miasténica, 1165
- Crisis refractaria, miastenia gravis, 1165
- Crisis renal esclerodermia, 1149
- Crisis suprarrenal, pérdida de sal, 317
- Crisis suprarrenales que pierden sal, 317
- Crisis tiroidea. *Véase también* Hipertiroidismo
 insuficiencia cardíaca y, 1122, 1123f
- Crista dividens*, 130-131
- Criterios de Duke, 965
- Criterios médicos de elegibilidad, 681
- Crizanlizumab, para hemoglobinopatías de
 células falciformes, 1081
- Cromosoma del anillo, 263
- Cucurbita pepo*. *Véase* Clem
- Cuello uterino conglutinado, 1194
- Cuello uterino incompetente, aborto en el
 segundo trimestre, 354
- Cuello uterino, 23-24, 24f, 51, 51f
 anomalías, mülleriana, 42-43
 canalización, 354
 conglutinado, 1194
 desfavorable, definido, 840
 embarazo, 401
- evaluación ecográfica transvaginal, 190-191,
 190f, 190c
- evaluación, trabajo de parto, 435-436
- examen, trabajo de parto, 435
- fresa, 1246
- incompetente, aborto en el segundo
 trimestre, 354
- infecciones, pruebas prenatales, 163
- longitud cervical
 análisis, universal, 7-8
 evaluación, ecografía, 189-191, 189f, 354
 manejo, parto pretérmino, 815
- nulíparas *vs.* multíparas, 653, 653f
- parto pretérmino, cambios, 814
- puerperio, 653, 653f
- trabajo de parto
 cambios, 403f, 412-413, 412f
 consistencia, 436
 estado fetal, 436
 posición, 436
- trabajo de parto pretérmino espontáneo,
 disfunción, 810
- Cuello, ecografía fetal
 anomalías, 196-198, 198f
 normal, 196, 196f, 197f
- Cuerda floja inflamatoria, 85
- Cuerpo perineal, 19, 19f
- Cuidado de la piel, neonato, 615
- Cuidado de la sala de partos, neonato
- Cuidado de salud en crisis en Estados Unidos,
 6-9
 abuso de opiáceos, durante el embarazo, 9
 costos de atención médica materna e infantil,
 7-8
 derogar y reemplazar, 7
 fertilización *in vitro*, 9
 Hospitalista Ob/Gin, 8
 intervenciones ineficaces y costosas, 7-8
 Medicaid, 7
 nacimientos en el hogar, 8
 Obamacare, 6
 responsabilidad, médica, 8
 servicios de planificación familiar, 9
 tasa de parto por cesárea, 8
 tecnología genómica, 8
 tecnologías de reproducción asistida, 9
 útero, artificial, 9
- Cuidado dental, durante el embarazo, 171
- Cuidado perineal, puerperio, 660
- Cuidado preventivo, neonato, 613-614
 análisis, 614, 614c
 inmunización contra la hepatitis B, 614,
 1065
 profilaxis para las infecciones oculares,
 613-614
 virus zika, 614
 vitamina K, 614
- Cuidados en el hogar, puerperio
 coito, 663
 cuidado de seguimiento, 663
 morbilidad materna, tardía, 663, 663c
- Cuidados intensivos, obstétricos, 915-917
 atención obstétrica intensiva, 916, 916c
 cambios hemodinámicos en el embarazo,
 917, 917c
 catéter de arteria pulmonar, 916-917
 organización, cuidados intensivos, 915, 916c
- Culdocentesis, para embarazo ectópico, 376,
 377f
- Curalotodo, teratogenicidad, 248c
- Curva de disociación de la oxihemoglobina, 920,
 920f
- CYP17A1, 103
- CYP21A1, 317
- Cytotec. *Véase* Misoprostol
- D**
- D y E intacto, 363
- Dabigatran, 1015
- Danazol, teratogenicidad, 243
- Daño térmico, 930-931
 lesiones eléctricas y por radiaciones, 930-931
 tasas de mortalidad, 930, 930f
- Dapsona, para la enfermedad de Hansen, 1224
- Datos posteriores, 835. *Véase también* Embarazo
 postérmino
- Deceso fetal
 biosíntesis de estrógenos, placentaria, 105
 diabetes pregestacional, inexplicable,
 1101-1102
 embarazo múltiple, 882-884
 muerte de un feto, 882-888, 883f
 muerte de un feto, inminente, 884
- Decidua basal*, 86, 86f
- Decidua capsularis*, 85, 86f
- Decidua parietalis*, 86, 86f
- Decidua, 80, 85-87, 86f, 401
 decidualización, 85
 disfuncional, placenta adherente mórbida, 780
 estructura, 85-86, 86f
 histología, 86-87, 86f
 parto, 407
 placentación hemocorial, 85
 prolactina, 87
 puérpera, 653
- Decidual elenco, 349, 373f
- Defecto de fase lútea, pérdida recurrente de
 embarazo, 353
- Defecto de reducción de la extremidad
 longitudinal, 212, 212f
- Defecto de reducción de la extremidad
 transversal, 212, 212f
- Defecto del canal AV, ecografía fetal, 203, 203f
- Defecto del cojín endocardial
 ecocardiografía, 203, 203f
 fetal, terapia para, 316
- Defectos de coagulación hereditarios, 1089-
 1091. *Véase también* Defectos de
 coagulación, heredados
- Defectos de coagulación, placenta previa, 775
- Defectos de la coagulación, hereditarios, 1089-
 1091
 analgesia de conducción y 1091
 deficiencia de factor VIII, 1090
 deficiencia del factor X (factor Stuart-Prower),
 1090-1091
 deficiencia del factor XI, 1091
 deficiencia del factor XII, 1091
 deficiencia del factor XIII, 1091
 enfermedad de Von Willebrand, 1090
 hemofilias A y B, 1089-1090
- Defectos de la membrana de eritrocitos,
 heredados, 1079-1080
- Defectos de nacimiento. *Véase también*
 Malformaciones congénitas; *tipos*
 específicos
 de fármacos, 234, 234c, 235f
 etiología, 234, 235f
 incidencia, 234, 235f
- Defectos de reducción de extremidades, 212,
 212f, 294f, 631
 con muestreo de vellosidades coriónicas, 294,
 294f
- Defectos del tubo neural (NTD)
 atención de preconcepción, 149
 diagnóstico de amniocentesis, 278

- elevación de AFP en suero materno, 283, 283c
- evaluación, prenatal, 165
- herencia multifactorial, 270
- imagen, fetal, 192-193
- anencefalia, 192, 192f
- cefalocele, 192-193, 192f
- encefalocele, 193
- espina bífida, 193, 193f (*Véase también* Espina bífida, ecografía fetal)
- malformación de Chiari III, 193
- secuencia de banda amniótica, 193
- síndrome de Meckel-Gruber, 193
- prevención de suplementos de ácido fólico, 128-129
- Defectos septales auriculares (ASD), 958
- Defectos septales auriculoventriculares (AV), 959
- fetal, ecografía, 203, 203f
- Defectos septales ventriculares (VSD), 958-959
- ecocardiografía, 202f, 203
- Deficiencia de antitrombina, trombofilia, 1006c, 1007
- Deficiencia de espectro, 1079
- Deficiencia de factor Stuart-Prower, 1090-1091
- Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa, herencia autosómica recesiva, 265-266
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), 1080
- Deficiencia de piruvato quinasa, 1080
- Deficiencia de sulfatasa esteroide, estriol, 284
- Deficiencia de sulfatasa fetal placentaria, biosíntesis placentaria de estrógenos, 105
- Deficiencia de sulfatasa, biosíntesis de estrógenos, fetal-placentaria, 105
- Deficiencia del factor VIII, 1090
- Deficiencia del Factor X, 1090-1091
- Deficiencia del Factor XI, 1091
- Deficiencia del Factor XII, 1091
- Deficiencia del Factor XIII, 1091
- Deficiencia precedente de trombina en plasma, 1091
- Deficiencias de enzimas eritrocíticas, 1080
- Deficiencias enzimáticas, herencia autosómica recesiva, 265
- Deformidad de Clubhand, 212
- Degeneración carnosa, 1196
- Degeneración mixomatosa, 957
- Degeneración roja, 1196
- Deglución, fetal, 134-135
- Dehidroepiandrosterona (DHEA), placentaria, 103-104, 104f
- Dejando de bajar, 657
- Deleciones, cromosómicas, 260-261, 260f
- microdeleciones, 260
- síndrome de microdeleción 22q11.2, 260-261
- trastornos cardiovasculares, 916, 953
- Depo-Provera (DMPA), 693
- Deposición de fibrina perivillosa masiva, 114
- Deposición perivillosa de fibrina, materna, 114, 114f
- Depresión mayor, 1175-1178. *Véase también* Depresión
- embarazo y, 1175-1176
- etiología, 1176
- incidencia, 1175
- posparto, 1176-1177
- síntomas, 1175, 1176c
- tratamiento
- algoritmo, 1177, 1177f
- efectos fetales y neonatales, 1178
- fármaco, 1176-1178, 1176c
- terapia electroconvulsiva, 1178
- Depresión posparto, 1176-1177
- Depresión. *Véase también* Depresión mayor
- evaluación, perinatal, 1174-1175, 1175c
- mayor, 1175-1178
- preeclampsia, 1174
- restricción del crecimiento fetal, 1174
- Derivaciones torácicas, cirugía fetoscópica, 324-325, 324f
- Derivaciones urinarias, cirugía fetoscópica, 325-326, 325f, 326c
- Derivaciones ventriculares maternas, 1168
- Derivaciones vesicoamnióticas, 325-326, 325f
- Dermatomiositis, 1150-1151
- Desaceleraciones, frecuencia cardíaca fetal, 464-469
- embarazo postérmino, 836, 836f
- influencias, 459, 460c
- prolongado, 468-469, 468f-469f
- tardías, 466, 466f
- insuficiencia útero-placentaria, 465, 466
- tempranas, 464-466, 465f
- compresión de la cabeza, 465-466, 465f
- variable, 466-468, 466f-468f
- Desarrollo embrionario, placenta en, 139-141
- espacio intervelloso, 139-140
- transferencia placentaria, 140-141, 140c
- mecanismos, 140
- transferencia de oxígeno y dióxido de carbono, 140-141, 140f
- transferencia selectiva y difusión facilitada, 141
- Desarrollo embrionario, 125-128
- desarrollo del cigoto y los blastocistos, 125
- información general, 125, 125f
- periodo embrionario, 126-128, 126f, 127f
- teratogenicidad, 236, 236f
- Desarrollo y fisiología fetal, 128-137, 845
- desarrollo de glándulas endocrinas, 136-137
- glándula tiroides, 136-137
- glándulas suprarrenales, 137
- hipófisis, 136
- sistema inmunológico
- células B, 137
- inmunoglobulina A, 137
- inmunoglobulina G, 137
- inmunoglobulina M, 137
- linfocitos y monocitos, 137
- embarazo múltiple, a largo plazo, 873
- energía y nutrición, 137-139
- ácidos grasos libres y triglicéridos, 138
- aminoácidos, 139
- glucosa y fetal crecimiento, 138
- macrosomía fetal, 138
- transporte de glucosa, 138
- iones y metales residuales, 139
- leptina, 138
- metales pesados, secuestro placentario, 139
- proteínas, 139
- vitaminas, 139
- etapas del periodo fetal, semanas
- gestacionales, 128, 161
- 12, 128, 128f
- 16, 128
- 20, 128
- 24, 128
- 28, 128
- 32 y 36, 128
- 40, 128
- hemopoyesis, 131-133
- factores de coagulación, 133
- hemoglobina fetal, 131-133, 920f
- hemoglobina y edad gestacional, 131, 132f
- plaquetas, 131, 132f
- proteínas plasmáticas, 133
- sistema cardiovascular, 129-131
- cambios circulatorios en el nacimiento, 131
- circulación fetal, 129-131, 130f
- volumen sanguíneo fetoplacentario, 131
- sistema digestivo, 134-135
- deglución, 134-135
- enzimas digestivas, 135
- hígado, 135
- meconio, 135
- páncreas, 135
- vaciamiento estomacal, 135
- sistema musculoesquelético, 137
- sistema nervioso central, 128-129
- cerebro, 128-129, 129f
- médula espinal, 129
- sistema respiratorio, 133-134
- corticosteroides y maduración pulmonar, 134
- maduración anatómica, 133
- respiración, 134
- síndrome de distrés respiratorio, 133
- surfactante pulmonar, 133-134, 134f
- sistema urinario, 135-136
- Desarrollo y fisiología. *Véase* Desarrollo embrionario; Desarrollo embrionario; Desarrollo fetal y fisiología; Implantación y desarrollo placentario; *tipos específicos*
- Descendiente de judío asquenazí, 291
- análisis del portador, 291
- análisis genético, prenatal, 165
- atención preconcepcional, 151
- Descenso fetal. *Véase* Descenso, fetal
- Descenso, fetal, 427, 436
- cambios en el fondo pélvico, 21, 414-415
- parto, placenta y membranas, 415-416, 415f, 416f
- trastornos de la segunda etapa, 446-447
- Desfibulación, 525, 525f
- Deslealtad. *Véase* Obstétricos Williams
- Desmopresina, para diabetes insípida, 1133
- Desnutrición, materna
- restricción del crecimiento fetal, 850
- severa, prenatal, 166
- Desoxicorticosterona, 72
- Despertar uterino, 408
- Desplazamiento Doppler, 213
- Desprendimiento de membrana, para inducción del trabajo de parto, 512
- embarazo postérmino, 840
- Desprendimiento de retina, en la preeclampsia, 724
- Desproporción cefalopélvica, 442-443
- Desproporción fetopélvica, 443, 448-454
- capacidad pélvica, 448-449
- entrada contraída, 448-449
- pelvis media contraída, 449
- salida contratada, 449
- cuerpo fetal y tamaño de la cabeza, 450, 450f
- estimación de la capacidad pélvica, 449-450
- fracturas pélvicas, 449
- posición transversal, 452-454, 453f
- descuidado, 453
- etiología 453f, 453
- manejo, 454
- mecanismo del trabajo de parto, 453-454, 454f
- posición y presentación, 452-453
- presentación compuesta, 454, 454f
- presentación de frente, 452, 452f
- presentación de la cara, 450-454, 451f

- etiología, 451
- fundamentos, 450-451, 451f
- manejo, 452
- mecanismos de trabajo, 451-452, 451f
- Detección de dímeros D, por trombosis venosa profunda, 1011-1012
- Detección de la aneuploidia, 278-288
 - consideraciones estadísticas, 277-279
 - riesgo individual, 279-280
 - sensibilidad, 279
 - tasa de positivos falsos, 279, 280c
 - valor predictivo negativo, 280-281
 - valor predictivo positivo, 280, 280c, 281c
- DNA libre de células, 273-274, 284-286
 - embarazos de bajo riesgo, 285
 - evaluación secundaria, 285
 - indicaciones, 284
 - limitaciones, 285
 - perspectiva histórica, 284
 - rendimiento de la detección, 284-285
 - vs. detección basada en analitos, 285-286
- ecográfica, 286-288
 - aplicaciones e importancia, 286, 286c
 - marcadores del segundo trimestre, "signos suaves", 286-288, 287f, 287c
 - "pie en sandalia", 287f
 - clinodactilia, 287f
 - dilatación de la pelvis renal, 287, 287f
 - foco ecocardiográfico intracardiaco, 286-287, 287f
 - intestino fetal ecogénico, 287-288, 287f
 - pliegue cutáneo nuchal, 286, 287f
 - primer trimestre, 282f, 288
 - anomalías inexplicables, 282
 - eficacia, 282
 - translucencia nuchal, 281-282, 282f
 - translucencia nuchal, longitud de la coronaria en, 281
- elementos de asesoramiento, 279, 280c
- pruebas tradicionales, 281-284
 - índice de verosimilitud compuesta, 281
 - iones múltiples, 281
 - múltiplos de la mediana, 281
 - primer trimestre, 281-282
 - segundo trimestre, 282-284
 - AFP sérico materno y defectos del tubo neural, 283, 283c
 - análisis integrado, 280c, 284
 - análisis secuencial, 280c, 284
 - anomalías inexplicables, 283-284
 - marcador cuádruple, 282-283
 - niveles de estriol, 284
 - Programa de evaluación prenatal de California, 282-283
 - tasas de detección, 282
 - valor positivo predeterminado, 281
 - tasa de falsos positivos, 279, 280c
 - tipos de prueba y elección, 276-277
- Detección de plomo, prenatal, 170-171
- Detección del marcador cuádruple, aneuploidia, 282-283
- Detección del portador, prenatal, por trastornos genéticos, 288-291
 - ascendencia judía asquenazi, 291
 - atrofia muscular espinal, 289-290
 - de base étnica, 288, 289c
 - efecto fundador, 288
 - enfermedad de Tay-Sachs, 290-291
 - fibrosis quística, 289, 289c
 - hemoglobinopatías de células falciformes, 290
 - objetivo, 288
 - panétnico, 288
 - portador expandido, 288
- talasemias
 - alfa-, 290
 - beta-, 290
- Detención (trabajo de parto)
 - fase activa, 442, 443-444, 443f, 443c
 - oxitocina para, 510-511
 - transversal, 431
 - trastornos, 434, 442, 443-444, 443f, 443c
- Detención de la fase activa, 442, 443-444, 443f, 443c
 - oxitocina para, 510-511
- Detención transversal, 431
- Determinación del sexo, DNA fetal, libre de células, 274
- Dexametasona, para la maduración pulmonar, 134
- Diabetes gestacional, 1098, 1107-1114
 - cuidado prenatal, 165
 - definición, 1107-1108
 - detección y diagnóstico, 1108-1110
 - Conferencia de Desarrollo Consensual NIH, 1110
 - estrategia de detección recomendada basada en el riesgo, 1108-1109, 1108c
 - estudio de resultados de hiperglucemia y embarazo adverso, 1109-1110, 1110f
 - Grupo de estudio de la Asociación Internacional de Diabetes y embarazo, 1110
 - umbral de los valores de glucosa para el diagnóstico, 1108, 1108c
 - prueba de tolerancia a la glucosa, 1109, 1109c
- efectos maternos y fetales, 1110
 - fundamentos, 1100c, 1110-1111
 - hipoglucemia neonatal, 1111
 - macrosomía fetal, 1111
 - obesidad materna, 1111
- incidencia, 1107
- manejo, 1111-1113
 - agentes hipoglucemiantes orales, 1112-1113
 - dieta, 1112
 - ejercicio, 1112
 - evaluación posparto, 114c, 1113-1114
 - fundamentos, 1111
 - monitoreo de glucosa, 1112
 - obstétrico, 1113
 - recurrente, 1114
 - tratamiento con insulina, 1112
- obesidad, 939
- pruebas de laboratorio, prenatales, 165
- Diabetes insípida, 1133
- transitoria, 1062
- Diabetes mellitus, 1097-1114. *Véase también*
 - Diabetes gestacional; Diabetes pregestacional; *tipos específicos*
 - clasificación
 - en el embarazo, 1098, 1098f
 - en el embarazo, White, 1098, 1099c
 - etiológicos, 1097, 1098c
 - de herencia, con diabetes materna pregestacional, 1102-1103
 - diabetes pregestacional, 1098-1107
 - historia médica, 147-148, 148f
- Diabetes pregestacional, 1098-1107
 - diagnóstico, 1098-1099, 1099c
 - en el embarazo, 1099-1104, 1099c
 - efectos fetales, 1099-1102
 - aborto espontáneo, 1099
 - crecimiento fetal, alterado, 1100-1101, 1101f
 - hidramnios, 1102
- malformaciones, 1100, 1100c, 1101f
- muerte fetal, inexplicable, 1101-1102
- parto pretérmino, 1100
- efectos maternos, 1103-1104
 - cetoacidosis diabética, 1104, 1105c
 - infecciones, 1104
 - nefropatía diabética, 1103
 - neuropatía diabética, 1104
 - preeclampsia, 1103, 1103f
 - retinopatía diabética, 1103-1104
- efectos neonatales, 1102-1103
 - cardiomiopatía, 1102
 - desarrollo cognitivo, a largo plazo, 1102
 - herencia de la diabetes, 1102-1103
 - hiperbilirrubinemia, 1102
 - hipocaliemia, 1102
 - hipoglucemia, 1102
 - policitemia, 1102
 - síndrome de distrés respiratorio, 1102
- manejo, 1104-1107
 - atención de preconcepción, 1104-1105
 - primer trimestre, 1105
 - dieta, 1106
 - hipoglucemia, 1106
 - monitoreo de insulina, 1106, 1106c
 - tratamiento con insulina, 1105-1106, 1105c
 - puerperio, 1107
 - segundo trimestre, 1106
 - tercer trimestre y parto, 1106-1107, 1107c
- prevalencia, 1098
- restricción del crecimiento fetal, 850
- Diabetes tipo 1, 1097, 1098c
- Diabetes tipo 2, 1097, 1098f, 1098c
- Diafragma más espermicida, 694-695, 694f
- Diafragma pélvico, 21
- Diafragma, materno, 64, 64f
- Diagnóstico genético preimplantacional (PGD), 150, 295-296, 295f
- Diagnóstico prenatal, 277-296. *Véase también temas específicos*
 - detección de aneuploidia, 278-288
 - detección de portadores, para trastornos genéticos, 288-291
 - perspectiva histórica y alfa-fetoproteína sérica materna, 277-278
 - procedimientos, 291-295
 - amniocentesis, 291-293
 - complicaciones, 293
 - embarazo múltiple, 292-293
 - indicaciones, 291-292
 - técnica, 292, 292f, 292c
 - temprana, 293
 - tiempo para completar, 292
 - muestreo de sangre fetal, 294-295, 295f
 - muestreo de vellosidades coriónicas, 293-294, 293f, 294f
- Diagnóstico, prenatal, 277-296. *Véase también*
 - Diagnóstico prenatal
- Dialisis, en el embarazo, 1036
- Diámetro biparietal (BPD), 184-185, 184f
- Diámetro del saco medio, pérdida precoz del embarazo, 350
- Diarrea, aguda, 1047-1048, 1048c
- Diástasis de los rectos, 53, 655
- Diátesis hipertensiva crónica, 977
- Diclegis, para hiperemesis gravidarum, 1045
- Didelphys virginiana*, 44. *Véase* Virgil
- Dienogest, 690
- Dieta vegetariana, atención de preconcepción, 152
- Dieta, materna
 - cuidado preconcepcional, 152

- en embarazo múltiple, 884
para el hipoparatiroidismo, 1129
para la depresión, 1178
para la diabetes gestacional, 1112
para prevención de la preeclampsia, 726-727
por obesidad, materna, 941-942
vegetariana, 152
- Dietilestilbestrol (DES), 354
anomalías müllerianas, 42
anomalías del tracto, 43f, 45
insuficiencia cervical, 354
teratogenicidad, 243-244
- Diez pasos para amamantar con éxito*, 658, 658c
- Difenhidramina, 1188
- Diferencia de oxígeno arteriovenosa, materna, 65
- Diferenciación sexual, 38, 38c
factor determinante del testículo, 38
gen de la región determinante del sexo, 38
género fenotípico, 38
género gonadal, 38
sustancia inhibidora mülleriana, 38
- Dihidrotacisterol, para hipoparatiroidismo, 1129
- Dilapan-S, 358, 358f
- Dilatación cervical, 411, 414, 414f, 435
duración de las curvas de trabajo de parto, 445, 445f
tasa de cambio, por etapas, 445, 445c
- Dilatación de la pelvis renal, 208, 208f, 208c
examen aneuploide del segundo trimestre, 287, 287f
- Dilatación y curetaje (D y C), 359, 360f
- Dilatación y evacuación (D y E), 362-363
- Dilatación y extracción (D y X), 363
intactos, 363
- Dilatación y legrado agudo (D y C), 359, 360f
- Dilatación, cervical, 411, 414, 414f, 435
curvas
duración del trabajo de parto, 445, 445f
núlpara promedio, 432, 432f
tasa de cambio, por etapa, 445, 445c
- Dilatador Hank, 359
- Dilatador Hegar, 359, 360f
- Dilatador Pratt, 359
- Dilatadores
Hank, 359
Hegar, 359, 360f
higroscópico, 358-359, 358f
para la maduración cervical, 508
osmótico, 358-359, 358f
Pratt, 359
- Dilatadores higroscópicos, 358-359, 358f
para la maduración cervical, 508
- Dilatadores osmóticos, 358-359, 358f
- Dinoprostona, para aborto inducido, 362c
- Dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC, PC),
surfactante, 134
evaluación de amniocentesis, 638, 638f
- Discapacidad intelectual, neonato, 625
- Diseción aórtica, 967
- Disfibrinogenemia, 1091
- Disfunción uterina descoordinada, 442
- Disfunción uterina hipertónica, 442
- Disfunción uterina hipotónica, 442
- Disfunción uterina, 442, 447
descoordinado, 442
distocia, 443
dominancia del fondo uterino, 442
hipertónico uterino, 442
hipotónico uterino, 442
histórico, 441
riesgos, trastornos laborales, 447
- Disgenesia del cuerpo calloso, 194
- Disgenesia gonadal, 38
- Dislocación cervical vertebral, neonato, 631
- Dislocación de cadera, neonato, 631
- Disnea, materna fisiológica, 65
- Disgenesia gonadal, 38
- Disnegesia gonadal mixta, 39
- Disomía uniparental, 268, 269f
- Disostosis, 210
- Displasia arritmogénica del ventrículo derecho, 964
- Displasia broncopulmonar, 637
- Displasia mesenquimal placentaria, 113
- Displasia septo-óptica, resonancia magnética, 217, 218f
- Displasia tanatofórica, 211
- Displasia ventricular derecha, arritmogénica, 964
- Displasias esqueléticas, 210-211, 211f
- Dispositivo intrauterino de Jaydess, 681. Véase también Dispositivos intrauterinos (IUD)
- Dispositivo intrauterino Kyleena, 681. Véase también Dispositivos intrauterinos (IUD)
- Dispositivo intrauterino Liletta, 681. Véase también Dispositivos intrauterinos (IUD)
- Dispositivo intrauterino Skyla, 681. Véase también Dispositivos intrauterinos (IUD)
- Dispositivos intrauterinos (IUD), 681-685
acción anticonceptiva, 681
dispositivos aprobados, 681, 681f
efectos adversos específicos del método, 683-685
cambios menstruales, 684
contraindicaciones, 682c-683c
dispositivo perdido, 683
embarazo ectópico, 683
embarazo, 684-685
infección, 684
perforación, 683-684
inserción, 685, 686f-687f
- Dispositivos intrauterinos de cobre (Cu-IUD), 681-685. Véase también Dispositivos intrauterinos (IUD)
anticoncepción de emergencia, 696c, 697
inserción, 685, 687f
- Disreflexia autonómica, 1167-1168
- Distensión uterina, parto pretérmino espontáneo, 809
- Distocia de hombro, parto vaginal, 520-524
consecuencias maternas y neonatales, 520
diagnóstico, en trabajo de parto, 431
instrucción para distocia del hombro, 523-524
manejo, 521-523
cleidotomía, 523
fractura de clavícula anterior, deliberada, 523
maniobra de McRober, 521-522, 521f-522f
maniobra de Zavanelli, 523
maniobra en cuatro pasos, 522
maniobras de Rubin, 522, 523f
maniobras de tirabuzón de Woods, 522, 522f
presión suprapúbica, 521
rotación del hombro posterior, 522-523
simfisiotomía, 523
predicción y prevención, 520
distocia anterior del hombro, 521
peso al nacer, 520-521
- Distocia, 441-455. Véase también temas específicos complicaciones
maternas, 453f, 454-455
desgarros uterinos con histerectomía, 454
- formación de fístula, 455
- hemorragia, 454
- infección, 454
- lesión del fondo pélvico, 455
- lesión del nervio de la extremidad inferior, 455, 661
- ruptura uterina, 453f, 454-455
- perinatales
caput succedaneum y moldeado, 431, 431f, 455
trauma mecánico, 455
- descriptores, 441-442, 441c
- desproporción fetopélvica, 448-454
presentación compuesta, 454, 454f
- disfunción uterina, 443
- histórica, 441
- mecanismos, 442
- membranas rotas prematuramente a término, 447-448
- parto por cesárea para, 446, 446f, 446c
- trabajo de parto y parto precipitados, 448
- Distrés respiratorio, neonato, 619-620
- Distrofia muscular de Becker, herencia ligada a X, 266
- Distrofia muscular de Duchenne, herencia ligada al cromosoma X, 266
- Diuresis posparto, 656
- Diuréticos tiazídicos, para la hipertensión crónica, 981
- Diuréticos, para la hipertensión crónica en el embarazo, 981
preeclampsia-eclampsia, 740
- Divertículo uretral, 1037
- División de dilatación, trabajo de parto, 432, 432f
- División pélvica, trabajo de parto, 432
- División preparatoria, trabajo de parto, 432, 432f
- Divisiones funcionales, trabajo de parto, 432, 432f
- DMPA. Véase Depot, acetato de medroxiprogesterona,
- DNA fetal en la circulación materna, 273-274
- DNA libre de células, 273, 273f
detección de aneuploidia, 273-274
determinación del sexo fetal, 274
evaluación del genotipo Rh D, 274
- DNA libre de células, 273, 273f
- Dolicocefalia, 184, 185
- Dolor de espalda
en el embarazo, 174-175
por bloqueo epidural lumbar continuo, 495
- Dolores posteriores, 654
- Donantes de óxido nítrico. Véase también tipos específicos
para la maduración cervical previa a la inducción, 507
para trabajo de parto pretérmino, 827
- Doppler de onda continua, 213
- Doppler de onda pulsada, 213
- Dosimetría de rayos X, 906, 906c
- Doxiciclina
para la enfermedad de Lyme, 1225
para la malaria, 1227
- Drogas recreativas. Véase Drogas, recreativas (ilícitas); drogas específicas
- Drospirenona, 690
- Ductus arterioso persistente (patente), 959
- Ductus arteriosus, Imágenes de Doppler fetales, 214
- Ductus venosus, fetal
imágenes de Doppler, 215, 215f
velocimetría de Doppler, 340
- Duplicaciones, cromosoma, 260-261, 260f
microduplicaciones, 260, 261c
- Duración, trabajo de parto normal, 434

E

- Eclampsia 1216, 734-738. *Véase también*
Trastornos hipertensivos del embarazo
bloqueo epidural lumbar continuo, 496-497
coagulopatías, 785
deterioro cognitivo posterior, 723
edema, 735
en el riesgo materno y fetal, 734
frecuencia cardíaca fetal, 735, 735f
hallazgos clínicos, 734-735, 734f
manejo, 736
 sulfato de magnesio, para convulsiones, 736-738, 736c, 737f, 738c (*Véase también* sulfato de magnesio, para las crisis de eclampsia)
vs. lupus eritematoso sistémico, 1141, 1141c
- Ecocardiografía 248c, 201-205, 951. *Véase también* trastornos específicos
componentes, 202-203, 203c
comunicación interventricular, 202f, 203
contracciones auriculares prematuras, 204-205, 205f
defecto del cojín endocárdico, 203, 203f
defecto septal ventricular, 202f, 203
examen especializado, 201-203
mediciones maternas, 1261c
modo M, 204-205, 205f
rabioma cardíaco, 204
síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, 203, 204f
tetralogía de Fallot, 204, 204f
- Ecocardiografía fetal de navegación inteligente (FINE), 212-213
- Ecocardiografía modo M, 204-205, 205f
- Ecografía
cáncer, en el embarazo, 1191
crecimiento discordante, fetos gemelos, 882
embarazo múltiple, 870, 870f, 884
en el embarazo, 886-887, 909
- Ecografía del primer trimestre, 185-186
componentes evaluados, 185-186, 185c
detección de la anomalía fetal, 186, 186c
translucidez nuchal, 186, 186c
vindicaciones, 185, 185c
- Ecografía del segundo y tercer trimestres, 186-191
cuello uterino, evaluación transvaginal, 190-191, 190f, 190c
detección de anomalías fetales, 187-188
encuesta anatómica fetal estándar, 187, 188c
 componentes, 187, 188c
 indicaciones, 187, 189c
evaluación de la longitud cervical, 189-191, 189f
 indicaciones, 187, 187c
 rutina, 186-187
 volumen de líquido amniótico, 188-189
- Ecografía del tercer trimestre, obstétrica, 186-191. *Véase también* Ecografía, segundo y tercer trimestres
- Ecografía transvaginal. *Véase también* Ecografía embarazos fallidos, 346
para el aborto amenazado, 349
- Ecografía, detección de aneuploidía, 286-288
aplicaciones e importancia, 286, 286c
marcadores del segundo trimestre, “signos suaves”, 286-288, 287f, 287c
 “pie en sandalia”, 287f
 clinodactilia, 287f
 dilatación de la pelvis renal, 287, 287f
 foco intracardiaco ecogénico, 286-287, 287f
 intestino fetal ecogénico, 287-288, 287f
 pliegue cutáneo nuchal, 286, 287f
 primer trimestre, 282f, 288
- Ecografía, obstétrica, 182-191
3D y 4D, 212-213
 correlación espacio-temporal de la imagen, 212
 Ecocardiografía fetal de navegación inteligente, 212-213
 tecnología y mecanismos, 212, 212f
- atención prenatal, 165
braquicefalia, 184
craneosinostosis, 185
diagnóstico de embarazo, 159, 159f
diagnóstico laboral, 426-427
dolicocefalia, 184
ecografía, definida, 182
evaluación de la edad gestacional, 183-185, 183c
 diámetro biparietal, 184-185, 184f
 índice cefálico, 184
 longitud de la corona a la rabadilla, 183-184, 184f, 186f, 1262c
 longitud del fémur, 185
 relación de circunferencia abdominal, 185
 subóptimos de fecha, 185
- índice mecánico, 183
índice térmico, 183
- medidas fetales, 183-184, 1262c-1270c
 circunferencia torácica, por edad gestacional, 1266c
 diámetro del cerebelo, transversal, por edad gestacional, 1269c
 diámetro del saco gestacional, medio, 1262c
 índices Doppler de la arteria umbilical, valores de referencia, 1270c
 longitud coronilla-rabadilla y edad menstrual, 183-184, 184f, 186f, 1263c
 diámetro del saco gestacional y, 1262c
 longitud del hueso largo, por edad gestacional, 1267c
 parámetros oculares, por edad gestacional, 1268c
 peso al nacer, percentiles suavizados para gemelos
 con placentación dicoriónica, 1265c
 con placentación monocoriónica, 1265c
 peso por edad gestacional, 1264c
- niveles I y II, 277
- presentación pelviana, 542
- primer trimestre, 185-186
 componentes evaluados, 185-186, 185c
 detección de anomalías fetales, 186, 186c
 indicaciones, 185, 185c
 translucidez nuchal, 186, 186c
- principio ALARA, 183
- restricción del crecimiento fetal, 852-853, 853f
- saco vitelino, 159, 159f
- segundo y tercer trimestres, 186-191
 cuello uterino, evaluación transvaginal, 190-191, 190f, 190c
 detección de anomalías fetales, 187-188
 encuesta anatómica fetal dirigida
 componentes, 187, 188c
 indicaciones, 187, 189c
 encuesta anatómica fetal estándar, 187, 188c
 evaluación de la longitud cervical, 189-191, 189f
 indicaciones, 187, 187c
 rutina, 186-187
 volumen de líquido amniótico, 188-189
- seguridad
 fetal, 183
 operador, 183
 tecnología, 182-183
 vigilancia prenatal, 165
- Ecuación Doppler, 213, 213f
- Eczema, 1185c, 1186
- Edad de ovulación, 124, 124f
- Edad fetal, 161, 166-167
- Edad gestacional estimada, embarazo postérmino, 835
- Edad gestacional subóptimamente fechada, 185
- Edad gestacional, 124-125, 124f
 estimada
 embarazo postérmino, 835
 neonato, 614-615
 evaluación, 183-185, 183c
 circunferencia torácica, 1266c
 diámetro biparietal, 184-185, 184f
 fecha subóptima, 185
 índice cefálico, 184
 longitud coronilla-rabadilla, 183-184, 184f, 186f, 1262c
 longitud del fémur, 185
 relación de circunferencia abdominal, 185
 regla de Naegele, 125, 161
- Edad materna
 en el riesgo de placenta previa, 775
 en el riesgo de trisomía fetal, 278, 279c, 280c
 autosómica, 255, 255f
 en embarazos multifetales, 866, 866f
 en la abrupción placentaria, 769-770
 en la atención de preconcepción, 151, 151f
 parto, tendencias, 278, 278f
- Edad menstrual, 124-125, 124f
 regla de Naegele, 125, 161
- Edad paterna
 avanzada
 en la trisomía 21, 265
 herencia autosómica dominante, 265
 protooncógeno RET, 265
 en atención preconcepción, 152
- Edad posconcepcional, 124, 124f
- Edad, materna
 en abrupción placentaria, 769-770
 en embarazos múltiples, 866, 866f
 en la atención preconcepcional, 151, 151f
 en riesgo de placenta previa, 775
 en riesgo de trisomía fetal, 278, 279c, 280c
 autosómica, 255, 255f
 para el parto, tendencias, 278, 278f
- Edad, paterna, 152
 avanzada
 en la trisomía 21, 265
 herencia autosómica dominante, 265
 protooncógeno RET, 265
 en la atención preconcepcional, 152
- Edema cerebral, eclampsia, 723
- Edema de permeabilidad no cardiogénico, 917-918, 917c
- Edema hidrostático cardiogénico, 918
- Edema pulmonar cardiogénico, 917
- Edema pulmonar no cardiogénico, 917
- Edema pulmonar, agudo, 917-918
 cardiogénico *vs.* no cardiogénico, 917
 edema de permeabilidad no cardiogénico, 917-918, 917c
 edema hidrostático cardiogénico, 918
 manejo, 918
 preeclampsia, terapia de fluidos para, 740
- Edema triple, 310
- Edema vasogénico, 723

- Edema. *Véase tipos específicos*
- Efavirenz, teratogenicidad, 243
- Efecto abuela (teoría), 302
- Efecto Bohr, 65
- Efecto Wolff-Chaikoff, 57
- Efectos estocásticos, 905-906
- Efedra, teratogenicidad, 248c
- Efluvio telógeno, 54
- Eje renina-angiotensina-aldosterona, 63
- Ejercicio
- en el embarazo, 170, 170c
 - en el riesgo de preeclampsia, 727
 - en la atención de preconcepción, 152
 - para la diabetes gestacional, 1112
- Electrocardiograma (ECG), 949, 950f
- fetal, 457-458, 457f-459f, 471-472, 472f
 - variabilidad latido a latido, 458
- Electrolitos
- convulsiones eclámpicas, 719-720
 - hipertensión relacionada con el embarazo en, 719-720
- Embarazo abdominal, 383-384
- Embarazo cervical, 382-383, 382f
- Embarazo de ubicación desconocida (PUL), 159, 347, 349. *Véase también* Embarazo ectópico
- gonadotropina coriónica beta-humana, 373
- Embarazo ectópico, 349, 371-384
- abdominal, 383-384
 - agudo *vs.* crónico, 372
 - causas, 371
 - cervical, 382-383, 382f
 - cicatriz de cesárea, 381-382, 382f
 - intersticial, 380-381, 380f, 381f
 - otros sitios, 384
 - ovarios, 384
 - placa decidual, 373, 373f
 - tubáricos, 371-380 (*Véase también* Embarazo tubárico)
- Embarazo intersticial, 380-381, 380f, 381f
- Embarazo múltiple, 863-892
- adaptaciones fisiológicas, maternas, 870-871
 - amniocentesis, 292-293
 - atención prenatal, 884-885
 - dieta, 884
 - ecografía, 884
 - vigilancia fetal, anteparto, 884-885
 - complicaciones del embarazo, 871-873
 - aborto espontáneo, 871
 - bajo peso al nacer, 872, 872f, 873f
 - desarrollo, bebé a largo plazo, 873
 - hipertensión, 872-873
 - malformaciones congénitas, 871-872
 - complicaciones fetales, únicas, 873-881
 - anastomosis arteria-a-arteria, 877-878, 877f
 - gemelos monoamnióticos, 873-875, 874f
 - gemelos monocoriónicos y anastomosis vascular, 876-881
 - anastomosis, 876-881
 - mola hidatidiforme con feto normal coexistente, 881
 - número de conexión, tamaño y dirección, 877, 877f
 - secuencia doble de perfusión arterial invertida, 880-881, 880f, 881f
 - secuencia gemelar anemia-policitemia, 880
 - síndrome de transfusión gemelo-gemelo, 877f, 878-880 (*Véase también* Síndrome de transfusión gemelo-gemelo (TTTS))
 - crecimiento discordante, fetos gemelos, 881-882
 - diagnóstico, 882
 - etiopatogenia, 881-882
 - manejo
 - ecografía fetal, 882
 - vigilancia fetal, 882
- deceso fetal, 882-884
- muerte de un feto, 882-888, 883f
 - muerte de un feto, inminente, 884
- diagnóstico, 869-870
- ecografía, 870, 870f
 - evaluación clínica, 869-870
 - imagen por resonancia magnética, 870
 - radiografía abdominal, 870
- gemelo, único y aberrante, 875-876
- feto-en-feto, 875f, 876
 - gemelos parásitos externos, 875f, 876
 - gemelos unidos, 875-876, 875f-877f
- hidramnios, 229
- incidencia, 863
- mecanismos, 864-869
- cigosidad, determinante, 867
 - ciclos sexuales, 867
 - corionicidad, determinando, 867-869, 868c
 - ecográfico, 867-869, 868f, 869f
 - examen placentario, 865f, 869, 869f
 - formación de gemelos
 - factores, 865-867
 - monocigóticos, génesis, 864, 865f - gemelos dicigóticos *vs.* monocigóticos, 864
 - superfecundación, 865, 866f
 - superfetación, 864-865
- morbilidad y mortalidad
- fetales, 863-864
 - maternas, 864
- nacimiento pretérmino, 812, 873, 885-887
- parto retardado del segundo gemelo, 887
 - predicción, 885
 - prevención
 - cerclaje cervical, 886
 - pesario, 886
 - reposo en cama, 885
 - terapia de progesterona, IM, 885
 - tocólisis, profiláctica, 885
- ruptura prematura de membranas
- pretérmino, 819-822, 886-887
- trabajo de parto pretérmino, tratamiento, 886
- parto, 887-891
- cesárea, 547f, 890
 - gestación triple o de orden mayor, 890-891
 - nacimiento vaginal después del parto por cesárea, 890
 - parto vaginal, segundo gemelo, 889-890, 890f
 - presentación cefálica-cefálica, 888
 - presentación cefálica-no cefálica, 888-889, 889c
 - presentación pelviana, primer gemelo, 889
 - sincronización, 887-888
- reducción selectiva, 891
- restricción del crecimiento fetal, 851, 851f, 872, 872f
- terapia para la infertilidad, 864
- terminación, 891-892
- Embarazo ovárico, 384
- Embarazo postérmino, 835-842
- complicaciones
 - macrosomía, 837f, 839
 - oligohidramnios, 231, 839, 839f - edad gestacional, estimada, 835
 - fisiopatología, 836-839
 - disfunción placentaria, 837, 837f
 - distrés fetal y oligohidramnios, 837-838, 838f
 - restricción del crecimiento fetal, 838-839
 - síndrome de aspiración de meconio, 836c, 838, 840, 841-842
 - síndrome posmadurez, 836-837, 837f
- incidencia, 836
- manejo, anteparto, 839-841
- estrategias, 841, 841f
 - factores de inducción, 840
 - pruebas de inducción *vs.* pruebas fetales, 840-841, 841c
- manejo, intraparto, 841-842
- mortalidad y morbilidad, perinatal, 836, 836f, 836c
- Embarazo prolongado, 835. *Véase también* Embarazo postérmino
- Embarazo tubárico, 371-380
- clasificación, 371
 - diagnóstico, multimodalidad, 373-375
 - algoritmo, 373, 374f - ecografía transvaginal, 375-377
 - hallazgos anexos, 375-376, 376f
 - hallazgos endometriales, 375, 375f
 - hemoperitoneo, 376, 377f
 - gonadotropina coriónica beta-humana, 373-375
 - laparoscopia, 376-377
 - muestreo endometrial, 376
 - progesterona, suero, 375
- evolución y resultados potenciales, 372, 372f
- manejo, 377-380
- expectante, 380
 - médico *vs.* quirúrgico, 379-380
 - médico, 377-378, 377c
 - quirúrgico, 378-379
 - laparotomía *vs.* laparoscopia, 378-379
 - salpingectomía, 379
 - salpingostomía, 379
 - trofoblasto persistente, 379
- manifestaciones clínicas, 372-373, 373f
- riesgos, 371-372
- roto, 372, 372f
- Embarazo, diagnóstico, 158-159
- pruebas de embarazo, 158-159, 158f
 - hogar, 159
 - medición de hCG, 158-159, 158f
 - síntomas y signos, 158
- Embarazo, ectópico. *Véase* Embarazo ectópico
- Embarazo, intervalo entre
- nacimiento pretérmino, 813
 - parto por cesárea, previo y trabajo de parto, 596
- Embarazo. *Véase también* temas específicos
- abuso de opiáceos en, 9
 - con IUD, 684-685
 - después de la hipertensión relacionada con el embarazo, 744
 - después de la muerte del bebé, antes, 648-649, 649c
 - después de la terapia del cáncer, 1192
 - después de la traquelectomía, radical, 1195
 - después del cáncer de mama, 1201
 - ectópico, 349
 - evaluación de riesgos, 163-164, 164c
 - fallido, ultrasonido transvaginal, 346
 - heterotópico (*Véase también* Embarazo tubárico)
 - incidencia, 371
 - involuntario, tasas, 680, 680c
 - logro, pasos biológicos básicos, 80 (*Véase también* Implantación y desarrollo placentario)
 - múltiple (*Véase* Embarazo múltiple) postérmino, 835-842

- postérmino, 835-842 (*Véase también* embarazo postérmino)
- precauciones de viaje, 1228
- registros de teratógenos, 237
- tasas, Estados Unidos; 4, 4c
- Embarazos heterotópicos. *Véase también* Embarazo tubárico
- incidencia, 371
- Embolectomía, por embolia pulmonar, 1019
- Embolia cerebral, 1161-1162, 1161f
- Embolia de líquido amniótico, 785-787
- diagnóstico, 785-786, 786c
- fisiopatología, 786-787, 786f
- resultados clínicos, 787
- trabajo de parto y parto precipitados, 448
- Embolia pulmonar, 1016-1019
- anticonceptivos orales, 691
- diagnóstico, 1016-1018, 1018, 1018f
- algoritmo, 1017, 1017f
- angiografía pulmonar intravascular, 1018
- CT multicorte con angiografía pulmonar, 907, 1016
- gammagrafía de ventilación-perfusión, scan pulmonar, 1018
- manejo, 1018-1019
- embolectomía, 1019
- filtros de vena caval, 1018
- trombolisis, 1018-1019
- masivo, 1016, 1017f
- presentación clínica, 1016
- Embolismo, pulmonar, 1016-1019. *Véase también* Embolismo pulmonar
- anticonceptivos orales, 691
- Embolización angiográfica, para hemorragia, 793-794
- Embolización. *Véase también* tipos específicos angiográfica, para hemorragia, 793-794
- Embriofeto. *Véase* Clem
- Embriogénesis
- desarrollo embrionario, 125-128 (*Véase también* Desarrollo embrionario)
- edad gestacional, 124-125, 124f
- Embriología
- genitales externos, 35, 37f
- gónadas, 35, 36f
- sistema urinario, 33, 34f
- tracto genital, 33-35, 34f
- Embriopatía micofenolato, 244
- Embriopatía por ácido retinoico, 245, 246f
- Embriopatía por tolueno, 249
- Embudo, cervical, 354
- Empaquetamiento pélvico, para hemorragia, 794
- Empleo, en el embarazo, 170
- Encefalocele, ecografía fetal, 193
- Encefalopatía de Wernicke, 1044
- con hiperemesis gravídica, 1044
- Encefalopatía hipóxico-isquémica (HIE), neonato, 477, 620-622
- con parto por cesárea, previo, 593
- criterios, 621-622, 622c
- prevención, 622
- Encefalopatía neonatal, 620-622
- neuroimagen, 624-625
- Encefalopatía, neonatal, 620-622
- neuroimagen, 624-625
- Encuesta anatómica fetal dirigida, ecografía
- componentes, 187, 188c
- detección de alfafetoproteína en suero materno, 278
- detección de aneuploidía, 286
- indicaciones, 187, 189c
- Encuesta anatómica fetal estándar, ecografía, 187, 188c
- Endocarditis
- gonocócica, 1240
- infecciosa, 965, 966c
- Libman-Sacks, 957
- Endocarditis bacteriana subaguda, 965
- Endocarditis bacteriana, 965
- Endocarditis de Libman-Sacks, 957
- Endocarditis infecciosa, 965, 966c
- Endoglina soluble (sEng), en la preeclampsia, 716, 717f
- Endoglina, soluble (sEng), en la preeclampsia, 716, 717f
- Endometrio, 24, 24f
- cambios histológicos, cíclico, 80, 81f
- capa basal, 83, 84f
- capa funcional, 83-84, 84f
- preovulatorio, 84
- puérpera, regeneración, 653-654
- Endometriosis, 1197
- Endometritis, posparto, 667-670, 667c
- Endometriometritis, posparto, 667-670, 667c
- Endoparametritis, posparto, 667-670, 667c
- Endosalpinx, 28, 52
- Endoscopia gastrointestinal superior, 1042
- Endoscopia videocapsular, 1042
- Endotelina, 63, 716. *Véase también* tipos específicos
- Endotelina-1 (ET-1)
- en la preeclampsia, 716
- parto, 417
- Endoteliosis capilar glomerular, 720, 721f
- Endoteliosis glomerular, en la preeclampsia, 720
- Energía
- demandas fetales, en la madre, 55, 55c
- fetal, 137-139 (*Véase también* Nutrición, fetal)
- Energía embrionaria y nutrición, 137-139
- Enfermedad cardíaca cianótica, 959
- Enfermedad cardíaca valvular, 955-958
- estenosis aórtica, 956c, 957-958
- estenosis mitral, 955-957, 956c
- fisiopatología, 955-957
- manejo, 956-957, 956f
- resultados del embarazo, 956
- estenosis pulmonar, 956c, 958
- insuficiencia aórtica, 956c, 958
- insuficiencia mitral, 956c, 957
- prolapso de la válvula mitral, 957
- Enfermedad de Addison, biosíntesis de estrógenos placentarios, 106
- Enfermedad de Behçet, 1150
- Enfermedad de Berger, 1032
- Enfermedad de Crohn, 1049, 1049f
- clasificación, 1048, 1049c
- embarazo y, 1051
- etiopatogenia, 1048
- fertilidad y, 1050
- Enfermedad de Cushing, 1131
- Enfermedad de Gaucher, 1080
- Enfermedad de Hansen, 1224-1225
- Enfermedad de Hodgkin, 1202, 1202c
- Enfermedad de Huntington, 1165
- Enfermedad de la hemoglobina H, 1085
- Enfermedad de la mañana, 174
- Enfermedad de la membrana hialina, 637
- Enfermedad de la tiroides, fetal, terapia para hipotiroidismo fetal, 318
- tirototoxicosis fetal, 318
- Enfermedad de Lyme, 1225
- Enfermedad de Navidad, 1089-1090
- Enfermedad de Tay-Sachs
- análisis del operador, 290-291
- atención de preconcepción, 151
- evaluación prenatal, 165
- Enfermedad de Wilson, 1067
- Enfermedad del corazón. *Véase también* Trastornos cardiovasculares
- corregida quirúrgicamente, 954-955
- anticoagulación, 247, 954-955
- cirugía cardíaca en el embarazo, 955
- reemplazo de válvula antes del embarazo, 954, 954c
- trasplante de corazón, embarazo posterior, 955
- Enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), 938, 939-940, 1067
- Enfermedad del tejido conectivo indiferenciado, 1149
- Enfermedad hemolítica del feto y el neonato (HDFN), 300
- Enfermedad hemorrágica del neonato, 626-627
- Enfermedad hepática aloimmune gestacional, 1066
- Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), 1048-1051
- clasificación, 1048, 1049c
- colitis ulcerativa, 1049, 1049f
- embarazo y, 1050-1051
- enfermedad de Crohn, 1049, 1049f
- etiopatogenia, 1048
- fertilidad y, 1050
- Enfermedad microinvasiva, 1195
- Enfermedad paratiroidea, 1128-1130
- calcitonina, 1128
- crisis hipercaliémica, 1128, 1129
- demandas fetales de calcio, 1128
- hiperparatiroidismo, 1128-1129
- hipoparatiroidismo, 1129
- hormona paratiroidea, 1128
- osteoporosis asociada al embarazo, 1129-1130, 1129f
- proteína relacionada con PTH, 71, 1128
- Enfermedad pélvica inflamatoria (PID), por IUD, 684
- Enfermedad periodontal, parto pretérmino, 812-813
- Enfermedad por aglutinina en frío, 1078
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), 1046
- Enfermedad renal crónica (CKD), 1034-1036
- clasificación, 1034-1036
- criterios, 1034
- efectos a largo plazo, 1036
- embarazo y, 1034-1035
- diálisis, 1036
- enfermedad renal con función preservada, 1034-1035, 1034c
- insuficiencia renal crónica, 1035, 1035f, 1035c
- manejo, 1035
- Enfermedad renal poliquística (PKD), 210, 1031-1032
- Enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD), 210
- Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ARPKD), 210
- Enfermedad renal, crónica, 1034-1036
- Enfermedad sin pulso, 1150
- Enfermedad tiroidea autoinmune eurotiroidea, 1125-1126
- Enfermedad tiroidea nodular, 1128
- Enfermedad trofoblástica gestacional maligna, 388, 393-396. *Véase también* Neoplasia trofoblástica gestacional (GTN)
- Enfermedad trofoblástica gestacional persistente, 388, 393-396. *Véase también* Neoplasia trofoblástica gestacional (GTN)

- Enfermedad trofoblástica gestacional, 388-396.
Véase también tipos específicos
 clasificación, 388
 definición, 396
 embarazos posteriores, 396
 mola hidatidiforme, 388-393
 neoplasia trofoblástica gestacional, 393-396
- Enfermedad ulcerosa péptica (PUD), 1047
- Enfermedades cerebrovasculares, 1160-1164
 accidente cerebrovascular hemorrágico 1161c,
 1161-1164
 hemorragia intracerebral, 1161f, 1162-
 1163, 1162f
 hemorragia subaracnoidea, 1161f, 1163
 aneurisma intracraneal, 1163
 malformaciones arteriovenosas, 1163-
 1164
 accidente cerebrovascular isquémico, 1161-
 1162, 1161f, 1161c
 embolia cerebral, 1161-1162, 1161f
 riesgo de recurrencia, 1162
 síndrome de preeclampsia, 1161
 trombosis de la arteria cerebral, 1162
 trombosis venosa cerebral, 1162
- epidemia de obesidad en, 1160
- etiopatogenia, 1160
- factores de riesgo, 1160-1161
- incidencia, 1160
- Enfermedades de transmisión sexual (STD),
 1235-1250
 chancroide, 1244
 clamidia, 1240-1241, 1241c
 linfogranuloma venéreo, 1241
 gonorrea, 1239-1240
 detección y tratamiento, 1239-1240
 incidencia, 1239
 infecciones gonocócicas diseminadas, 1240
 profilaxis, después de una agresión sexual,
 926, 926c
- sífilis, 1235-1239
 diagnóstico, 1237-1238
 incidencia, 1235
 manifestaciones clínicas
 sífilis congénita, 1237, 1237f
 sífilis materna, 1236-1237, 1236f
 patogénesis y transmisión, 1235-1236
 reacciones a la penicilina, 1239, 1239c
 tratamiento, 1238-1239, 1238c
- tratamiento del condiloma acuminata, 1244-
 1245
- vaginitis, 1245-1247
 candidiasis, 1247
 tricomoniasis, 1246-1247
 vaginosis bacteriana, 1245-1246, 1246f
- virus de la inmunodeficiencia humana, 1247-
 1250, 1248f, 1250c
 atención antes del parto, 1248-1249
 atención posparto, 1250
 detección prenatal del HIV, 1247-1248,
 1248f
 etiopatogenia y epidemiología, 1247
 manifestaciones clínicas, 1247
 planificación del parto, 1249
 terapia antirretroviral, antes del parto,
 1249, 1250c
 transmisión vertical, 1248
- virus del herpes simple, 1241-1244
 diagnóstico, 1243
 enfermedad adulta, 1241-1242, 1242f
 manejo, 1243, 1244c
 profilaxis de eliminación, periparto, 1243-
 1244
 transmisión vertical, 1242-1243
- virus del papiloma humano, 1244-1245
 condiloma acuminata, 1244, 1245
 incidencia, 1244
 infección neonatal, 1245
- Enfermedades del espectro autista, neonato, 625
- Enfermedades del neonato, 619-627
 desórdenes hematológicos, 625-627
 anemia, 625-626
 enfermedad hemorrágica del neonato,
 626-627
 hiperbilirrubinemia, 626
 policitemia e hiperviscosidad, 626
 trombocitopenia, 627
- discapacidad intelectual, 625
- distrés respiratorio, 619-620
 síndrome de aspiración de meconio, 620
 síndrome de distrés respiratorio, 619-620
- encefalopatía neonatal, 620-622
 neuroimagen, 624-625
- enfermedades del espectro autista, 625
- parálisis cerebral, 622-624
 neuroimagen, 624-625
- síndrome de abstinencia neonatal, 625
- trastornos convulsivos, 625
- Enfermedades del tejido conectivo
 inmunomediadas, 1138-1139
 clasificación, 1138
 complicaciones obstétricas, 1138
 embarazo, 1138
 espondiloartropatías seronegativas por RF,
 1138
 factor reumatoide, 1138
 microquimerismo de células fetales, 1139
- Enfermedades desmielinizantes, 1164-1166
 definición, 1164
 esclerosis múltiple, 1164-1165, 1164f
- Enfermedades genéticas. *Véase también*
enfermedades y genes específicos
 atención de preconcepcional, 149-151
 ascendencia de Europa del Este y judía,
 151
 defectos del tubo neural, 149
 fenilcetonuria, 149-150, 149c
 historia familiar, 149, 150f
 talasemias, 150-151
 incidencia, 253
- Enfermedades glomerulares, 1032-1034, 1033c
 glomerulonefritis, 1032
 patrones, 1032, 1032c
 síndromes nefríticos agudos, 1032-1033,
 1032c
 síndromes nefróticos, 1032c, 1033-1034, 1033f
- Enfermedades infecciosas, 1209-1228. *Véase*
también tipos específicos
 aborto séptico, 351-352
 bacterianas, 1220-1225
 bioterrorismo, 1228
 después del aborto, quirúrgico, 361
 enfermedades de transmisión sexual, 1235-
 1250 (*Véase también* Enfermedades de
 transmisión sexual (STD))
 etiología, 1209, 1210f
 herida, en mujer obesa, 943
 inmunología, materna y fetal, 1209-1210
 cambios inducidos por el embarazo, 1209
 fetal y neonatal, 1209-1210
- mamas, 675-676, 676f
 maternales
 diabetes pregestacional, 1104
 distocia, 454
 restricción del crecimiento fetal, 851-852
- micóticas, 1228
 parto pretérmino
- profilaxis antibiótica, 813
 vaginosis bacteriana, 813
- perinatales
 en el riesgo de parálisis cerebral, 641-642
 en la leucomalacia periventricular, 641
 por transfusiones, 791-792
 precauciones de viaje, 1228
 prevención, para parto por cesárea, 570-571
 protozoarias, 1225-1228
 puerperales, síndrome de sepsis, 923-925,
 925f, 925c
 restricción del crecimiento fetal, fetal 851-852
 trabajo de parto, pretérmino espontáneo,
 810-811
 transmisión, 1209
 viral, 1210-1220
- Enfermedades neurodegenerativas, 1165-1166
 definición, 1164
 enfermedad de Huntington, 1165
 miastenia gravis, 1165-1166
- Enfermería, 657-658, 657c, 658c
- Enfoque de exclusión, 1247-1248
- Enrollamiento, cordón umbilical, 117
- Entamoeba histolytica*, 1227-1228
- Enterocolitis necrosante, 638-639
- Enterografía por resonancia magnética (MRN),
 1043
- Entrada contraída, 448-449
- Entrada pélvica, 30, 30f
- Entrada, contraída, 448-449
- Entrega de oxígeno, materna, 65
 diferencia arterial de oxígeno arteriovenoso,
 65
 masa de hemoglobina total, 65
- Envenenamiento, 931
- Enzima convertidora del péptido natriurético
 auricular (ANP), en la restricción del
 crecimiento fetal, 848
- Enzimas digestivas, fetales, 135
- Epigenética, 941
- Epilepsia. *Véase* Trastornos convulsivos
- Epinefrina, para reanimación de neonatos, 610
- Episiotomía
 atención posparto, 529-531, 529f
 indicaciones, 530-531
 infecciones, 674-675, 675c
 lateral, 529-530
 línea media, 529-530
 mediolateral, 529-530, 529f
 reparación
 posparto, 530f-533f, 531-532
 aproximación de extremo a extremo,
 esfínter anal, 532, 532f
 episiotomía mediolateral, 530f, 531
 laceraciones de cuarto grado, 532, 533f
 laceraciones de segundo grado,
 530f-531f, 531-532
 laceraciones de tercer grado, 532, 532f
 reparación de la línea media, 531-532,
 531f
 técnica de superposición, 532
 temprana, 674-675, 675c
 tipos, 529-530
- Epispadias, 41
- Epitelios endocervicales, maduración cervical, 410
- Equilibrio ácido-base, materno, 65
 disnea fisiológica, 65
 efecto Bohr, 65
 esfuerzo respiratorio, 65
- Equinácea, teratogenicidad, 248c
- Ergonovina
 para el trabajo de parto, tercera etapa, 527
 para la atonía uterina, 759

- Ergotioxitocina, para la atonía uterina, 760
 Eritema infeccioso, 1216
 Eritema migrans, 1225
 Eritema palmar, 54
 Eritema *nodosum*, 997, 1187
 Eritroblastosis fetal, 300
 biosíntesis de estrógenos, placentaria, 105
 Eritroblastosis fetal, biosíntesis de estrógenos placentarios, 105
 Eritrocito
 fetal, 131
 placenta, aloinmunización con antígeno D, 95
 Eritromicina, para linfogranuloma venéreo, 1241
 Eritropoyesis, fetal, 131
 Eritropoyetina
 recombinante, 1077
 suero, madurez fetal en, 131
 Eritropoyetina recombinante, 1077
 Errores congénitos del metabolismo, herencia autosómica recesiva, 265-266
 Erupción atópica del embarazo, 1185c, 1186
 Erupción polimórfica del embarazo, 1185c, 1186, 1186f
 Escape de sodio, 981
 Escleroderma, 1148-1149
 Esclerosis múltiple recurrente progresiva, 1164
 Esclerosis múltiple remitente-recurrente, 1164
 Esclerosis múltiple, 1164-1165, 1164f
 Esclerosis sistémica, 1148-1149
 Escoliosis, neonato, 631
 Esferocitosis hereditaria, 1079
 Esfínter anal externo (EAS), 21f, 22
 Esfínter anal interno (IAS), 21f, 22
 Esfínter de la uretra, 20, 20f
 Esfuerzo respiratorio, 65
 Especies microRNA, en el remodelamiento vascular y el flujo sanguíneo uterino, 51
 Espermicidas, 695-696
 diafragma plus, 694-695, 694f
 esponja anticonceptiva, 680c, 695, 695f
 Espina bífida abierta, ecografía, 193
 Espina bífida, ecografía fetal, 193, 193f
 abierta, 193
 acrania, 192
 malformación de Arnold-Chiari, 193
 meningocele, 193
 mielomeningocele, 193, 193f
 signo de limón, 193, 193f
 signo del plátano, 193, 193f
 ventriculomegalia, 193
 Esplenomegalia, 60
 Esponja anticonceptiva actual, 680c, 695, 695f
 Esquiscefalia, ecografía, 195, 195f
 Estadificación de Quintero, 879, 879f
 Estadísticas vitales, 2-3
 Estado asmático, 991
 Estado de ánimo, puerperio, 661
 Estado de salud, prenatal, 161-163
 Estado epiléptico, eclampsia, 734, 734f
 Estado fetal no tranquilizador, evaluación intraparto, 472-478
 beneficios del monitoreo de la frecuencia cardíaca, electrónicos fetales, 477
 definición y clasificación, 472-475
 diagnóstico, 473-474, 473c
 meconio en líquido amniótico, 474
 opciones de manejo, 475-476, 475c
 amnioinfusión, 475-476, 475c
 tocólisis, 475
 patrones de frecuencia cardíaca fetal y lesión cerebral, 476-477, 476f
 recomendaciones, actuales, 478, 478c
 Estado fetal no tranquilizante, definido, 472
 Estatinas, en el riesgo de preeclampsia, 727
 Esteatohepatitis no alcohólica (NASH), 938, 1067
 Estenosis acueductal, 194
 Estenosis aórtica, 956c, 957-958
 Estenosis mitral, 955-957, 956c
 fisiopatología, 955-957
 manejo, 956-957, 956f
 resultados del embarazo, 956
 Estenosis pilórica, factores genéticos hereditarios, 269
 Estenosis pulmonar, 956c, 958
 Estenosis, cordón umbilical, 119
 Esterilización transcervical, 705-706, 705f
 Esterilización tubárica no puerperal, 704
 Esterilización tubárica puerperal, 702-704, 703f-704f
 Esterilización tubárica, 702-705
 inversión, 705
 no puerperal, 704
 puerperal, 702-704, 703f-704f
 Esterilización, 702-706
 complicaciones, a largo plazo
 falla anticonceptiva, 704-705
 otra, 705
 con hemoglobinopatías de células falciformes, 1083
 transcervical, 705-706, 705f
 tubárica, 702-705
 inversión, 705
 nopuerperal, 704
 puerperal, 702-704, 703f-704f
 vasectomía, 706, 706f
 Esteroides anabólicos, teratogenicidad, 243
 Estilo de vida
 para la hipertensión, crónica
 embarazo, 976, 977c
 población adulta, 976c
 para prevención de la preeclampsia, 726-727
 parto pretérmino y, 812
 Estimación obstétrica, 846
 Estimulación del cuero cabelludo, 470
 Estimulación vibroacústica, fetal, 470-471
 Estimuladores tiroideos de acción prolongada (LATS), fetales, 136
 Estiramiento uterino, feto en, 410
 Estradiol
 ciclo ovárico-endometrial, 83
 en el ciclo endometrial
 invasión endometrial, 91
 suero y sangre, 1259c
 Estrés materno-fetal, trabajo de parto
 pretérmino espontáneo, 809-810
 Estrés oxidativo, preeclampsia, 725c, 726
 Estría Rohr, 87
 Estrias, 53
 Estriol
 bajo suero materno, segundo trimestre, 284
 síntesis, placentaria, 105
 Estrógeno, materno
 ciclo ovárico, 82, 82f
 ciclo ovárico-endometrial, 83
 en ciclo endometrial, 83-84
 en trabajo de parto, 402
 fase lútea, 83
 precursor del sulfato dehidroepiandrosterona
 materna, 104, 104f
 Estroma cervical, 24
 Estudio anatómico, fetal, ecografía
 dirigido
 componentes, 187, 188c
 indicaciones, 187, 189c
 estándar, 187, 188c
 Estudio de Resultados de Hiperglucemia y Embarazo Adverso (HAPO), 1109-1110, 1110f
 Estudio del Parche de Nicotina en el Embarazo (SNIPP), 162
 Estudio Nacional de Prevención de Defectos de Nacimiento (NBDPS), 237
 Estudio OPPTIMUM, 818
 Estudio PRIMS, 1164
 Estudios ácido-base
 determinaciones de gas en sangre del cordón umbilical, 613
 encefalopatía neonatal, 621
 sangre del cordón umbilical, 611, 612c
 Estudios de cohortes, teratógenos, 237
 Estudios de control de casos, teratógenos, 237
 Estudios de gas en sangre de cordón umbilical neonato, 613
 parálisis cerebral, 624
 Etanercept, para artritis reumatoide, 1147
 Etanol. Véase Alcohol
 Etapa de expulsión fetal, 411
 Etapa de separación placentaria y expulsión, 411
 Etapas del periodo fetal, semanas gestacionales, 128, 161
 12, 128, 128f
 16, 128
 20, 128
 24, 128
 28, 128
 32 y 36, 128
 40, 128
 Etnicidad
 mortalidad materna, 6, 6f
 tasas de embarazo por, 4
 Evaluación de riesgos. Véase también tipos específicos
 embarazo, 163-164, 164c
 prenatal, 163-164
 Evaluación del genotipo Rh D, DNA libre de células, 274
 Evaluación en el primer trimestre, aneuploidia ecográfica, 282f, 288
 pruebas tradicionales, 281-282
 anomalías inexplicables, 282
 eficacia, 282
 translucencia nuchal, 281-282, 282f
 translucidez nuchal, longitud de la corona a la rabadilla, 281
 Evaluación fetal, 331-341. Véase también Evaluación, fetal; evaluaciones específicas; tipos específicos
 Evaluación intraparto, 457-481. Véase también Evaluación, intraparto; tipos específicos
 Evaluación, condición del neonato, 610-613
 acidemia, significación clínica, 612-613, 612c
 estudios de ácido base de sangre del cordón umbilical, 611
 fisiología ácido-base fetal, 611-612, 612f
 puntaje de Apgar, 610-611, 610c
 Evaluación, fetal, 331-341. Véase también tipos específicos
 frecuencia cardíaca (Véase también Pruebas de frecuencia cardíaca, fetal)
 prueba de esfuerzo por contracción, 334, 334c
 pruebas sin esfuerzo, 334-337
 movimientos, 331-333
 aplicación clínica, 332-333
 fisiología, 331-332, 332f
 perfil biofísico, 337-339
 componentes y puntajes, 337-338, 338c, 339f

- interpretación, 338, 338c
modificado, 338-339
prueba de esfuerzo por contracción, 334, 334c
pruebas de estimulación acústica, 337
respiración, 333-334, 333f, 334f
resumen de pruebas antenatales, 340-341
velocimetría Doppler, 339-340
Evaluación, intraparto, 457-481. *Véase también tipos específicos*
actividad uterina, vigilancia de, 478-481 (*Véase también* Actividad uterina, vigilancia intraparto)
electrocardiografía fetal, 471-472, 472f
estado fetal no tranquilizante, 472-478
estimulación del cuero cabelludo, 470
estimulación vibroacústica, 470-471
monitoreo fetal electrónico, 457-470
muestra de sangre del cuero cabelludo fetal, 470, 470f
oximetría de pulso fetal, 471, 471f
velocimetría Doppler, 472
Evento de sangrado, 51
Eversión cervical, 51, 51f
Examen cardíaco, ecografía, 201, 201f-202f
otros puntos de vista, 201, 202f
vista de cuatro cámaras, 201, 201f, 202f
vista de la salida del ventrículo derecho ver, 201, 202f
vista del tracto de salida del ventrículo izquierdo, 201, 202f
Examen del segundo trimestre, aneuploidía, 282-284
marcadores ecográficos, "signos suaves", 286-288, 287c
"pie en sandalia", 287f
clinodactilia, 287f
dilatación de la pelvis renal, 287, 287f
foco intracardiaco ecogénico, 286-287, 287f
intestino fetal ecogénico, 287-288, 287f
pliegue cutáneo nuchal, 286, 287f
pruebas tradicionales, 282-284
AFP en suero materno y defectos del tubo neural, 283, 283c
análisis integrado, 280c, 284
anomalías inexplicables, 283-284
evaluación secuencial, 280c, 284
marcador cuádruple, 282-283
nivel de estríol, 284
Programa de Evaluación Prenatal de California, 282-283
tasas de detección, 282
Examen genético preimplantacional (PGS), 295-296, 295f
Exocervix, 24
Expansión de triplete de DNA de repetición, anticipación, 267-268, 267c
síndrome de X frágil, 267-268
Exploración de la cicatriz uterina, después del parto vaginal después de una cesárea, 598
Exposiciones ambientales. *Véase también* Teratógenos
aborto involuntario, 348
atención de preconcepción, 152
Expresión fenotípica, síndrome de preeclampsia, 713-714
Expresividad, herencia autosómica dominante, 265
Expulsión, placenta, 525-526, 526f
Expulsión, trabajo de parto, 431
Extensión, trabajo de parto, 429, 430f
Extracción al vacío, 562-564
diseño del extractor de vacío, 562-563, 562f, 563c
técnica, 563-564, 563f, 563c
Extracción pelviana parcial, 544-548. *Véase también* Parto, pelviano
Extractor de vacío, 562-563, 562f, 563c
Extrasístoles auriculares, 204-205, 205f
Extrofia cloacal, 41
onfalocele, 206
Extrofia de la vejiga, 41
Eyección de la leche, 657
F
Factor activador de plaquetas (PAF), fetal, parto, 411
Factor de crecimiento de fibroblastos, macrosomía fetal, 138
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)
células asesinas naturales deciduals, 91
ciclo endometrial, 84
fase lútea, 83
invasión endometrial, 91
retinopatía de prematuridad, 639
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)
ciclo endometrial, 84
en la leche materna, 657
Factor de crecimiento placentario, células asesinas naturales deciduals, 91
Factor de crecimiento transformante α (TGF α), ciclo endometrial, 84
Factor de diferenciación del crecimiento 9 (GDF9), 81
ovulación, 81f, 82
Factor determinante del testículo (TDF), 38
Factor estabilizador de la fibrina, 60, 133
Factor estimulante de colonias (CSF- 1), blastocisto, 88
Factor fetal XIII, 133
Factor hipóxico inducible, metformina en, 727
Factor inhibidor de la leucemia (LIF), blastocisto, 88
Factor inhibidor de la prolactina (PIF), lactancia, 657
Factor reumatoide (RF), 1138
Factor VII activado recombinante, para hemorragia, 790
Factor VII activado, recombinante, para hemorragia, 790
Factor XIII, 60
Factores de coagulación
fetales, 133
puerperales, 655
Factores de crecimiento similares a la insulina
crecimiento fetal, 845
macrosomía fetal, 138
Factores del complemento, materno, C3 y C4, 59, 1259c
Falla de progreso, 442, 443
Fallas cercanas, 6
Familia de matriz metaloproteasa (MMP)
invasión endometrial, 91
menstruación, 85
Fármacos antiepilépticos, teratogenicidad, 240-241, 240f
ácido valproico, 240
carbamazepina, 240
fenitoína, 240
fenobarbital, 240
hidantoína, 240, 240f
topiramato, 240
Fármacos antihipertensivos, para la preeclampsia. *Véase también tipos específicos*
hipertensión de leve a moderada, 730
prevención, 727
Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (DMARD), para artritis reumatoide, 1147
Fármacos psiquiátricos, teratogenicidad
antipsicóticos, 245
inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina, 245
inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, 245
litio, 244-245
Fármacos, en el embarazo
asesoramiento, 238-239
FDA, cartas y etiquetas, 238, 238c
información de riesgo, presentación, 238-239
defectos de nacimiento, 234, 234c, 235f (*Véase también* Teratógenos)
morbilidad perinatal, 901, 901c
resultados del embarazo, 901
uso, 234-235, 234c
asesoramiento, 238-239
criterios de teratogenicidad, 235-236, 235c, 236f
Fármacos, recreativos (ilícitos). *Véase también tipos específicos*
atención preconcepcional, 152
prenatales, 162
restricción del crecimiento fetal, 851
teratogenicidad
anfetaminas, 247
cocaína, 248
fenciclidina, 249
marihuana, 249
opiáceos-narcóticos, 248-249
Fascia de Colles, 19, 19f
Fascia de Scarpa, 14, 19, 19f
Fascitis necrosante, posparto, 671, 671f
Fase activa, trabajo de parto, 432, 432f, 433-434, 433f
anomalías, 433-434
prolongación, 442-446
trastornos, analgesia neuroaxial, 445-446, 445c
Fase de deceleración, trabajo de parto, 432, 432f
Fase de pendiente máxima, 432, 432f
Fase latente, trabajo de parto, 432-433, 433f
prolongación, 433, 442, 443c
Fatiga, en el embarazo, 175
"Favorabilidad" cervical, para preinducción de maduración, 505-506
Fecha estimada de confinamiento (EDC), 125
FemCap, 695
Fenciclidina (PCP), teratogenicidad, 249
Fenilcetonuria
atención de preconcepción, 149-150, 149c
herencia autosómica recesiva, 265-266
Fenitoína, teratogenicidad, 240, 1160c
Fenobarbital, teratogenicidad, 240
Fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), 411
Fenoxibenzamina, para el feocromocitoma en el embarazo, 1131
Fentanilo, para el trabajo de parto, 487c, 488
Feocromocitoma, 1130-1131, 1130f, 1130c
Ferning, 51
Fertilidad
después de la terapia contra el cáncer, 1192
enfermedad inflamatoria intestinal, 1050
leiomiomas en, 1127
tasa, definida, 3

- Fertilización *in vitro* (FIV), 9, 151
 Fertilización, 87-88, 87f, 124f
 blastocisto, 87f, 88
 blastómeros, 87-88, 87f
 cigoto, 87-88, 87f
 mórula, 87f, 88
 Feto que mira a las estrellas, 540
 Feto volador, 540
 Fetopatía del inhibidor de ACE, 241
 Fetos periviables, presentación pelviana
 pretérmino, 541
Fetus compressus, 883, 883f
Fetus papyraceus, 883, 883f
Fetus-in-fetu, 875f, 876
 Fibrinógeno fetal, 133
 Fibroides, 1195-1197, 1196f, 1197f
 Fibronectina fetal (fFN)
 células epiteliales amnióticas, 96
 nacimientos pretérminos, 814
 Fibronectina, fetal (fFN)
 células epiteliales amnióticas, 96
 nacimiento pretérmino, 814
 Fibroplasia retrolental, 639
 Fibrosis quística, 997-999
 análisis, 998
 asesoramiento preconcepcional, 998
 detección del portador, 289, 289c
 diagnóstico, 997-998
 fisiopatología, 998
 genética, 997
 heterocigosidad compuesta, 289
 homocigosidad, 289
 manejo, 998-999
 peritonitis meconial, 998
 resultado del embarazo, 999, 999c
 trasplante pulmonar, 999
 Fiebre puerperal, 666-667
 Fiebre tifoidea, 1224
 Fiebre, materna
 por bloqueo epidural lumbar continuo, 494-495
 puerperal, 666-667
 Fijación del cordón umbilical, 607
 parto vaginal, posición anterior del occipucio, 518-519
 Filgrastim, para cáncer, 1191
 Filtros de la vena cava, para embolia pulmonar, 1018
 Fisiología
 fetal, 128-137 (*Véase también* Desarrollo y fisiología fetal)
 trabajo de parto, 400-417 (*Véase también* Trabajo de parto, fisiología)
 Fisiología ácido-base, fetal, 611-612, 612f
 Fisiología cardiovascular, en el embarazo, 60, 948-949, 949c
 Fisiología materna. *Véase* Fisiología, materna
 Fisiología nasal, 64-65
 Fisiología pulmonar, embarazo, 64-65, 65f, 987-988
 Fisiología, materna, 49-73. *Véase también* Órganos y sistemas específicos
 cambios hematológicos, 57-58, 58f
 cambios metabólicos, 54-57, 54c, 55f, 55c
 coagulación y fibrinólisis, 59-60, 60c, 784f, 1005f
 complicaciones, médicas y quirúrgicas, 900-901
 embarazo múltiple, 870-871
 funciones inmunológicas, 58-59, 1005f, 1259c
 hipófisis, 68-69
 mamas, 52f, 53
 metabolismo de las grasas, 56-57
 piel, 53-54
 sistema cardiovascular, 60-64
 sistema endocrino, 68-72
 sistema musculoesquelético, 72
 sistema nervioso central, 72-73
 sistema urinario, 65-68, 65f, 66c, 67f
 tracto gastrointestinal, 68
 tracto reproductivo, 49-53, 51f
 tracto respiratorio, 64-65, 64f, 65f, 987-988, 1266c
 Fístula
 cervicovaginal, 1037
 formación materna, distocia, 455
 ileouterina, 1038
 tracto urogenital, 1037-1038
 vesicouterina, 1037-1038
 Fístula cervicovaginal, 1037
 Fístula ileouterina, 1038
 Fístula traqueoesofágica, 206
 Fístula vesicouterina, 1037-1038
 Fístula vesicovaginal, 1037
 Fístulas del tracto urogenital, 1037-1038
 Flebotomía preoperatoria del paciente, 791
 Flebotomía, paciente preoperatorio, 791
 Flemón paramétrico, 672-673, 672f, 673f
 Flemón, parametrial, 672-673, 672f, 673f
 Flexión uterina, 46
 anteflexión, 46
 retroflexión, 46
 rotación hacia el derecho materno, embarazo, 46
 saculación, 46, 46f
 Flexión, trabajo de parto, 429, 429f
 Fluconazol
 para candidiasis, 1247
 teratogenicidad, 241
 Fluido extracelular, en la preeclampsia, 719
 Fluidoterapia. *Véase también* trastornos específicos
 para hemorragia, 788
 para la preeclampsia, 740
 Flujo de líquido amniótico transcutáneo, 225
 Flujo de líquido amniótico transmembranoso, 225, 226c
 Flujo de plasma renal, materno, 65-66, 65f
 Flujo intramembranoso, 225, 226c
 Flujo sanguíneo cerebral, hipertensión
 relacionada con el embarazo en, 723, 1160
 Flujo sanguíneo uteroplacentario, 50-51
 fundamentos, 50
 preeclampsia, 724-725
 regulación, 50-51
 Flujo sanguíneo, uteroplacentario, 50-51
 fundamentos, 50
 regulación, 50-51
 Fluoroquinolonas
 para la salmonelosis, 1220
 para la shigelosis, 1220
 Fluoroscopia, durante el embarazo, 906-907, 907c
 Fluoruro, embarazo y lactancia, 167c, 168
 Foco intracardíaco ecogénico, 286-287, 287f
 Focomelia, 212
 de la talidomida y la lenalidomida, 246
 Folliculitis pruriginosa del embarazo, 1185c
 Folículos, 81
 Folistatina, blastocisto, 88
 Fondo pélvico
 descenso fetal, 21, 414-415
 lesión, distocia con, 455
 trabajo de parto, cambios, 421
 trastornos, después del parto vaginal
 operativo, 555
 Fontanelas, a término, 554, 554f
 Fórceps de Kielland, 561-562, 561f, 562f
 Fórceps de Simpson, 557, 557f
 Fórceps Luikart, 557, 557f
 Forma de onda sistólica-diastólica (S/D), 213, 213f
 Formación de trofoblasto, temprana, 87-90
 blastocisto, 87f, 88
 masa de células internas, 87f, 88
 trofotodermo, 87f, 88
 trofoblastos, 87f, 88
 desarrollo de trofoblasto, 88, 89f
 citotrofoblastos, 88, 89f
 trofoblastos endovasculares, 88, 89f
 trofoblastos extravasculares, 88, 89f
 trofoblastos intersticiales, 88, 89f
 sincitiotrofoblasto, 88, 89f
 trofoblastos vellosos, 88, 89f
 fertilización, 87-88, 87f
 blastocisto, 87f, 88
 blastómeros, 87-88, 87f
 cigoto, 87-88, 87f
 mórula, 87f, 88
 implantación, 88
 interfaz placenta-útero, 87
 invasión temprana, 89-90, 89f, 126f
 corion, 89, 126f
 lagunas trofoblásticas, 90
 sincitiotrofoblasto, 89-90
 sistema paracrino, 87
 vellosidades coriónicas, 90, 90f, 389f
 Formación venolinfática, tratamiento intraparto
 intraútero, 327, 327f
 Fosa isquíoanal, 21, 21f
 Fosa isquiorrectal, 21, 21f
 Fosfatasa alcalina de leucocitos, 59
 Fosfatidilglicerol (PG)
 evaluación de amniocentesis, 638, 638f
 surfactante, 134
 Fosfatidilinositol (PI), surfactante, 134
 Fosfato, materno, 57
 Fototerapia ultravioleta B, 1187
 Fractura de clavícula
 deliberada anterior, parto vaginal, 523
 neonato, 630
 Fractura de la clavícula anterior, parto vaginal, deliberado, 523
 Fracturas de costillas, neonato, 631
 Fracturas de cráneo, neonato, 629, 629f
 Fracturas femorales, neonato, 631
 Fracturas humerales, neonato, 631
 Fracturas mandibulares, neonato, 631
 Fracturas pélvicas, desproporción fetopelviana, 449
 Fracturas, neonato, 630-631
 Frecuencia cardíaca sinusoidal, fetal, 464, 464f
 Frecuencia cardíaca, fetal, 459-461. *Véase también* Estado fetal no tranquilizante, evaluación intraparto
 bloqueo epidural lumbar continuo en, 495
 desaceleraciones, embarazo postérmino, 838, 838f
 en la eclampsia, 735, 735f
 estado fetal no tranquilizante, 472-478 (*Véase también* Estado fetal no tranquilizante, evaluación intraparto)
 definición, 472-473
 diagnóstico, 473-474, 473c
 medidas, 332, 332f
 prueba de esfuerzo por contracción, 334, 334c
 Frecuencia cardíaca, materna, 60, 1261c
 Frenillos, por hemorragia, 792, 793f
 Fumar cigarrillos. *Véase* Tabaquismo

- Fumarato ferroso, 1077
- Función cardíaca, materna, 60
embarazos múltiples, 871
hipertensión relacionada con el embarazo, 717-718
- Función de la vejiga, materna
atención hospitalaria, puerperio, 660-661
después del bloqueo espinal, 492
después del parto por cesárea, 585-586
- Función del miocardio, hipertensión relacionada con el embarazo en, 718
- Función endocrina de la unidad placentaria fetal, 725c, 726
- Función pulmonar, materna, 64-65, 65f
capacidad inspiratoria, 64
capacidad pulmonar total, 64
capacidad residual funcional, 64, 65f
capacidad respiratoria máxima, 64
capacidad vital forzada, 64
cumplimiento pulmonar, 64
fisiología nasal, 64-65
resistencia pulmonar total, 64
tasas de flujo espiratorio máximo, 64
ventilación por minuto en reposo, 64
volumen corriente, 64
volumen de cierre, 64
volumen de reserva espiratoria, 64
volumen residual, 64
- Función ventricular
embarazo, 61f, 949
hipertensión relacionada con el embarazo, 718, 718f
- Función ventricular de Braunwald, 61, 61f, 949
- Funiculitis, 116
- Furoato de mometasona, 1188
- Furosemida
para el hiperparatiroidismo, 1129
para la hipertensión posparto severa persistente, 743-744
- G**
- Galactoceles, 659
- Gammagrafía de ventilación-perfusión, para embolia pulmonar, 1018
- Gammagrafía pulmonar en el embarazo, 908
- Gas en sangre, pruebas, 1260c
- Gasto cardíaco, materno, 60, 61-62
- Gastropatía diabética, 1104
- Gastrosquisis, ecografía fetal, 205, 206f
- Gastrostomía endoscópica percutánea (PEG), 1042
- Gemelo acardio, 880-881, 880f, 881f
ablación con radiofrecuencia fetoscópica para, 326
- Gemelos (gemelación). *Véase también* Embarazo múltiple
anastomosis vasculares, 876-881
cigocidad, determinante, 867
cocientes sexuales, 867
corionicidad, determinante, 867-869, 868c
ecográfico, 867-869, 868f, 869f
examen placentario, 865f, 869, 869f
crecimiento discordante, 881-882
dicigótico, 864
mecanismos, 864
vs. monocigótico, 864
factores, 865-867
datos demográficos, 866, 866f
gonadotropina hipofisaria, 867
herencia, 866
nutrición, 866-867
terapia de infertilidad, 867
feto-en-feto, 875f, 876
- fraternal, mecanismos, 864
gemelos parásitos externos, 875f, 876
imagen de espejo, 875
mola hidatidiforme, 390
monoamniótico, 873-875, 874f
monocigóticos, 864
génesis, 864, 865f
mecanismos, 864
monocoriónicos, anastomosis vasculares, 876-881
anastomosis de arteria a arteria, 877-878, 877f
mola hidatidiforme con feto normal coexistente, 881
número de conexión, tamaño y dirección, 877, 877f
secuencia de anemia-policitemia doble, 880
secuencia de perfusión arterial revertida doble, 880-881, 880f, 881f
síndrome de transfusión gemelo a gemelo, 877f, 878-880
daño cerebral fetal, 878, 878f
diagnóstico, 879, 879f
estadificación de Quintero, 879, 879f
manejo y pronóstico, 879-880
peso al nacer, percentiles suavizados con placentación dicoriónica, 1265c
con placentación monocoriónica, 1265c
superfecundación, 865, 866f
superfetación, 864-865
terapia de infertilidad, 864
unidos, 875-876, 875f-877f
espectro, 875f
- Gémeos de imagen de espejo, 875
- Gemelos dicigóticos, 864
mecanismos, 864
vs. gemelos monocigóticos, 864
- Gemelos fraternos, mecanismos, 864
- Gemelos monoamnióticos, 873-875, 874f
- Gemelos monocigóticos, 864
génesis, 864, 865f
mecanismos, 864
- Gemelos monocoriónicos, anastomosis vascular, 876-881
anastomosis arteria a arteria, 877-878, 877f
mola hidatidiforme con feto normal coexistente, 881
número de conexión, tamaño y dirección, 877, 877f
secuencia de perfusión arterial revertida, 880-881, 880f, 881f
secuencia doble anemia-policitemia, 880
síndrome de transfusión gemelo a gemelo, 877f, 878-880
daño fetal cerebral, 878, 878f
diagnóstico, 879, 879f
estadificación de Quintero, 879, 879f
manejo y pronóstico, 879-880
- Gemelos parásitos, externos, 875f, 876
- Gemelos siameses. *Véase* Gemelos unidos
- Gemelos unidos, 875-876, 875f-877f
espectro, 875f
- Gen ABCD11, 1059
- Gen ABCD4, 1059
- Gen ATP8B1, 1059
- Gen de la región determinante del sexo (SRY), 38
- Gen de neurona motora de supervivencia (SMN1), 289-290
- Gen de obesidad, 845
- Gen del factor de crecimiento de fibroblastos del receptor 3 (FGFR3)
condrodisplasia, 210-211
- edad paterna avanzada, 265
heterogeneidad fenotípica, 265
- Gen del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CTFR), 289
detección del portador, 289, 289c
heterogeneidad alélica, 264-265
- Gen FBN1, 1151
- Gen inflamatorio, maduración cervical, 409-410
- Gen X frágil de retraso mental 1 (FMR1), 267-268
- Género
fenotípico, 38
gonadal, 38
- Género fenotípico, 38
- Género gonadal, 38
- Genes codominantes, herencia autosómica dominante, 265
- Genética, 253-274. *Véase también temas específicos*
anomalías cromosómicas, 254-264
definición, 253
genómicas, obstétricas, 253-254
herencia, modos de, 264-270
hipertensión relacionada con el embarazo, 715, 715c
- Genitales ambiguos, 38-39
- Genitales externos. *Véase también sitios específicos*
embriología, 35, 37f
- Genitales. *Véase también tipos específicos*
ambiguos, 38-39
embriología, externa, 35, 37f
- Genómica
definición, 253
obstétrica, 253-254
tecnología, 8
- Gentamicina
para la gonorrea, 1240
para la listeriosis, 1220
- Gestación anembrionica, 186
- Gestación múltiple. *Véase* Embarazo múltiple
- Gigantomastia, 52f, 53
- Ginkgo biloba, teratogenicidad, 248c
- Ginseng, teratogenicidad, 248c
- Glándula tiroides
fetal, 136-137
fisiología, embarazo y, 69-71, 1118-1119, 1119f
materna, 69-71, 70f
estado de yodo, 71
globulina fijadora de tiroideos, 70, 70f
gonadotropina coriónica humana, 69, 70f
hormona estimulante de la tiroides, 69, 70f
hormona liberadora de tirotropina, 69
pruebas de función tiroidea, 70-71, 70f
T₃, libre, 70, 70f
T₄, libre, 70, 70f
- Glándulas de Bartholin, 17, 17f
clitoris, 17, 17f
labios mayores, 16, 17f
labios menores, 16-17, 17f
monte pélvico, 16, 17f
glándulas parauretrales, 17, 17f
glándulas de Skene, 17, 17f
vestíbulo, 17, 17f
- Glándulas de Bartholin, 17, 17f, 19-20, 19f
- Glándulas de Montgomery, 53
- Glándulas de Skene, 17, 17f
- Glándulas paratiroides, maternas, 71
calcitonina, 71
hormona paratiroidea, 71
- Glándulas parauretrales, 17, 17f

- Glándulas suprarrenales, fetales, 137
- Glándulas suprarrenales, interacciones fetoplacentarias, 104-106
- precursor esteroideo suprarrenal fetal, 105
- producción de estrógeno, condiciones maternas en, 105-106
- enfermedad de Addison, 106
- tratamiento con glucocorticoides, 105-106
- tumores productores de andrógenos, 106
- producción de estrógenos, condiciones fetales en, 105
- deficiencia de sulfatasa placentaria fetal, 105
- eritroblastosis fetal, 105
- fetos anencefálicos, 105
- hipoplasia cortical suprarrenal fetal, 105
- muerte fetal, 105
- trisomía 21, 105
- síntesis de estríol, placentaria, 105
- Glándulas suprarrenales, maternas, 71-72
- aldosterona, 72
- andrógenos, 72
- androstenediona, 72
- sulfato de dehidroepiandrosterona, 72
- testosterona, 72
- cortisol, 71-72, 71f
- hormona adrenocorticotropa, 71-72, 71f
- refractoriedad del tejido, 72
- transcortina, 71
- desoxicorticosterona, 72
- transcortina, 71
- Glándulas vestibulares mayores, 17, 17f
- Glicoproteína α_2 asociada al embarazo, 1148
- Glicosaminoglicanos (GAG), maduración cervical, 409, 409f
- Globulina fijadora de tiroideos (TBG)
- fetal, 136
- materna, 70, 70f
- pruebas de suero y sangre, 1258c
- Glóbulos rojos empacados, para hemorragia, 789c, 790
- Glóbulos rojos nucleados, parálisis cerebral, 624
- Glomerulonefritis rápidamente progresiva, 1032
- Glomerulonefritis, 1032
- crónica, 1032
- rápidamente progresiva, 1032
- Glucocorticoides. *Véase también tipos específicos en la biosíntesis de estrógenos, placentaria, 105-106*
- para la colitis, 1050
- para la maduración pulmonar, 134
- con preeclampsia, 733, 733c
- con trabajo de parto prematuro, embarazo múltiple, 886
- Gluconato de calcio, para hipoparatiroidismo, 1129
- Gluconato ferroso, 1077
- Glucosa, materna
- en el crecimiento fetal, 138, 845
- macrosomía fetal, 138
- transporte de glucosa, 138
- monitoreo, diabetes gestacional, 1112
- Glucosuria, materna, 66
- Golinumab
- para la artritis reumatoide, 1147
- para la colitis, 1050
- Gónadas. *Véase también tipos específicos embriología, 35, 36f*
- Gonadotropina coriónica humana (hCG). *Véase también β -gonadotropina coriónica humana (β -hCG)*
- detección de embarazo, temprana, 346
- fase lútea, 82f, 83
- materna, 69, 70f
- parto, 407
- período embrionario, 126
- placentaria, 98-100
- biosíntesis, 98, 99c
- concentraciones, 99-100, 99f
- funciones biológicas, 100
- niveles, anormales, 100
- regulación, 100
- pruebas de embarazo, 158-159, 158f
- Gonadotropinas
- hermanamiento, 867
- ovulación, 81f, 82
- Gonorrrea, 1239-1240
- detección y tratamiento, 1239-1240
- incidencia, 1239
- infecciones gonocócicas diseminadas, 1240
- neonato, 613
- Grande para la edad gestacional, 803. *Véase también Macrosomía*
- diabetes gestacional, 1111
- diabetes pregestacional, 1100-1101, 1101f
- Granuloma piógeno, 1187-1188, 1187f
- Granulomatosis con poliangitis, 1150
- Granulomatosis de Wegener, 1150
- Gránulos de quinacrina, 706
- Grávida, 160
- Grelina, 56-57
- Grupo miR-17-92, 51
- Guanilil ciclasa, parto, 407
- H**
- Hadegan, 235
- Haemophilus ducreyi*, 1244
- Heces, recién nacido, 615
- Helicobacter pylori*, 1047
- Heliotropo de jardín, teratogenicidad, 248c
- Hematocrito
- fetal, 131
- materno, 58
- Hematología, suero y componentes sanguíneos, 1255c
- Hematoma
- cordón, 120
- extracraneal, neonato, 628-629, 629f
- materno, 114-115, 114f
- músculo piriforme, 661, 661f
- puerperal, 764-765, 765f
- clasificación y riesgos, 764, 765f
- curso y manejo clínico, 764-765
- diagnóstico, 764, 765f
- subamniótico, 115
- subcoriónico masivo, 115
- Hematoma del músculo piriforme, 661, 661f
- Hematoma subamniótico, fetal, 115
- Hematomas extracraneales, neonato, 628-629, 629f
- Hematomas puerperales, 764-765
- clasificación y riesgos, 764, 765f
- curso y manejo clínico, 764-765
- diagnóstico, 764, 765f
- Hematomas subcoriónicos masivos, 115
- Hematuria, 66
- idiopática, 1026
- Hemoconcentración
- en la eclampsia, 718-719, 718f
- en la preeclampsia, 718, 718f
- Hemocromatosis, neonatal, 1066-1067
- Hemofilia A, 1089-1090
- herencia ligada a X, 266
- Hemofilia B, 1089-1090
- Hemoglobina
- fetal, 131-133, 920f
- edad gestacional y, 131, 132f
- materna
- concentración, 58
- masa de hemoglobina total, 65
- Hemoglobina A, 132
- Hemoglobina C, 1083, 1084c
- Hemoglobina C- β -talasemia, 1083, 1084c
- Hemoglobina E, 1084
- Hemoglobina F
- fetal, 132-133
- función, 132
- Hemoglobina SC, 265, 1082, 1082c
- Hemoglobinopatía en el neonato, 614, 1084
- Hemoglobinopatías de células falciformes, 1081-1083
- detección del portador, 290
- Hemoglobinopatías, 1081-1084
- diagnóstico prenatal, 270, 1084
- hemoglobina C y C- β -talasemia, 1083, 1084c
- hemoglobina E, 1084
- hemoglobinopatía en el neonato, 614, 1084
- hemoglobinopatías de células falciformes, 1081-1083
- rasgo de células falciforme, 1083
- Hemoglobinuria nocturna paroxística, 1079
- Hemodinámica, materna
- cambios en el embarazo, cuidados intensivos, 917, 917c
- embarazo tardío, 61f, 62, 62c
- hipertensión relacionada con el embarazo en, 717-718
- función del miocardio, 718
- función ventricular, 718, 718f
- monitorización invasiva, para la preeclampsia-eclampsia, 740
- Hemólisis
- asociada al embarazo, 1079
- autoinmune, 1078
- después de la preeclampsia, 719
- inducida por el embarazo, 1079
- inducida por fármacos, 1078-1079
- microangiopática, 719
- Hemólisis asociada al embarazo, 1079
- Hemólisis autoinmune, 1078
- Hemólisis inducida por el embarazo, 1079
- Hemólisis inducida por endotoxinas, 1029
- Hemólisis inducida por fármacos, 1078-1079
- Hemólisis microangiopática, 719
- Hemopoyesis, fetal, 131-133
- factores de la coagulación, 133
- hemoglobina fetal, 131-133, 920f
- hemoglobina y edad gestacional, 131, 132f
- plaquetas, 131, 132f
- proteínas plasmáticas, 133
- Hemorragia cerebral, eclampsia, 722, 722f
- Hemorragia fetomaterna, 306-307
- causas, 302, 302c
- con aloinmunización de glóbulos rojos, 302, 302c
- cuantificación, 307
- incidencia, 306, 306f
- presentación clínica y diagnóstico, 306
- pruebas de laboratorio, 307, 307f
- Hemorragia intracerebral, 1161f, 1162-1163, 1162f
- Hemorragia intracraneal
- neonato pretérmino, 639
- neonato, 628, 628c
- trabajo de parto pretérmino con membranas intactas, prevención, 827
- Hemorragia intraparenquimatosa, neonato pretérmino, 639
- Hemorragia intraventricular (IVH)
- en la leucomalacia periventricular, 641
- imágenes de resonancia magnética, 218, 218f

- neonato pretérmino, 639
 parálisis cerebral, 641
 Hemorragia periventricular-intraventricular, 639-640
 Hemorragia subaracnoidea primaria, neonato pretérmino, 639
 Hemorragia subaracnoidea, 1161f, 1163
 aneurisma intracraneal, 1163
 malformaciones arteriovenosas, 1163-1164
 primaria, neonato pretérmino, 639
 Hemorragia subdural, neonato pretérmino, 639
 Hemorragia subgaleal, neonato, 628-629, 629f
 Hemorragia, fetomaterna, 306-307, 930
 causas, 302, 302c
 con aloinmunización de glóbulos rojos, 302, 302c
 cuantificación, 307
 incidencia, 306, 306f
 presentación clínica y diagnóstico, 306
 pruebas de laboratorio, 307, 307f
 Hemorragia, obstétrica, 755-787. *Véase también temas específicos; tipos específicos*
 abrupción placentaria, 767-773
 anemia a partir de, 1077
 atonía uterina, 758-761
 coagulopatías, 782-787
 cuantificación, 307
 definición e incidencia, 755, 756-757, 756f, 756c
 después de aborto, quirúrgico, 361
 distocia, 454
 estimación de pérdida de sangre, 758
 incidencia, 755
 inversión uterina, 761-763
 lesiones en el canal del parto, 763-767
 hematomas puerperales, 764-765, 765f
 laceraciones cervicales, 763-764
 laceraciones vulvovaginales, 763
 ruptura uterina, 765-767, 766c, 767f
 mecanismos de hemostasia, normal, 755
 placenta mórbida adherente, 777-782
 placenta previa, 773-777
 posparto, 758
 tardío (secundario), 392c, 654, 758
 riesgos, 757, 757f, 757c
 sincronización
 antes del parto, 757-758
 posparto, 758
 Hemorroides, 68
 en el embarazo, 175
 Hemostasia, 59, 60c
 mecanismos, normales, 755
 Heparina
 con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, en el riesgo de preeclampsia, 728
 trombosis venosa posparto, 1014-1015
 Heparina de bajo peso molecular (LMWH)
 dosificación y monitoreo, 1014
 para la enfermedad cardiovascular, 954-955
 para la trombosis venosa profunda, 1013-1014, 1013c
 seguridad, 1014
 sobre el riesgo de preeclampsia, 727
 Heparina no fraccionada (UFH), 954
 para el síndrome antifosfolípido, 1145-1146
 para la trombosis venosa profunda, 1012-1013, 1013c
 Hepático. *Véase también* Entradas de hígado
 Hepatitis A, 1063
 vacunación, 1063
 Hepatitis autoinmune, 1066
 Hepatitis B, 1063-1065, 1064f
 vacunación, neonato, 614, 1065
 Hepatitis C, 1065-1066
 Hepatitis D, 1065
 Hepatitis Delta, 1065
 Hepatitis G, 1066
 Hepatitis, 1062-1066
 autoinmune, 1066
 sobrecarga de cobre, 1067
 sobrecarga de hierro, 1066
 viral aguda, 1059c, 1062
 viral crónica, 1063, 1063c
 Hepatotoxicidad por sobredosis de acetaminofeno, 1068
 Hepcidina, 58
 en la anemia por deficiencia de hierro, 1076
 Herencia autosómica dominante, 264c, 265
 edad paterna avanzada, 265
 expresividad, 265
 genes codominantes, 265
 penetrancia, 265
 Herencia autosómica recesiva, 264c, 265-266
 consanguinidad, 266
 deficiencias enzimáticas, 265
 errores congénitos del metabolismo, 265-266
 fenilcetonuria, 265-266
 portadores heterocigotos, 265
 Herencia ligada a X, 264c, 266
 Herencia ligada a Y, 266
 Herencia mendeliana en el hombre en línea (OMIM), 254
 Herencia mitocondrial, 266-267
 Herencia multifactorial, 268-270, 268c
 defectos cardíacos, 269-270, 953c
 defectos del tubo neural, 270
 rasgo de umbral, 269, 269f
 Herencia, modos de, 264-270
 autosómica dominante, 264c, 265
 edad paterna avanzada, 265
 expresividad, 265
 genes codominantes, 265
 penetrancia, 265
 autosómica recesiva, 264c, 265-266
 consanguinidad, 266
 deficiencias enzimáticas, 265
 errores innatos del metabolismo, 265-266
 fenilcetonuria, 265-266
 portador heterocigoto, 265
 disomía uniparental, 268, 269f
 expansión de repetición de triplete de DNA, anticipación, 267-268, 267c
 síndrome de X frágil, 267-268
 herencia multifactorial, 268-270, 268c
 defectos cardíacos, 269-270, 953c
 defectos del tubo neural, 270
 rasgo de umbral, 269, 269f
 impresión, 268, 268c
 síndrome de Angelman, 268, 268c
 síndrome de Prader-Willi, 268, 268c
 mitocondrial, 266-267
 relación fenotipo-genotipo, 264-265
 heterogeneidad, 264-265
 vinculada a X, 264c, 266
 vinculada a Y, 266
 Hernia
 diafrágica, 1046
 hiatal, 1046
 Hernia diafrágica congénita (CDH), 198, 198f
 cirugía fetoscópica, 323-324, 323f
 Hernia diafrágica, 1046
 Hernia hiatal, 1046
 Herpes gestacional, 1184-1186, 1185f, 1185c
 Herpes zóster, 1212
 Herpes zóster, 1212
 Heterogeneidad
 alélica, 264-265
 fenotípica, 265
 genética, 264
 locus, 264
 Heterogeneidad alélica, 264-265
 Heterogeneidad de locus, 264
 Heterogeneidad fenotípica, 265
 Heterogeneidad genética, 264
 Heteroplasma, 267
 Heterotaxia, 316
 Hibridación fluorescente *in situ* (FISH), 270-271, 271f
 anomalías cromosómicas, 254, 255c
 Hidantoína, teratogenicidad, 240, 240f
 Hidradenitis supurativa, 1188
 Hidralazina, para la hipertensión crónica, 981
 preeclampsia-eclampsia, 739, 739f
 Hidramnios, 189, 225, 226-230
 categorización, 227-228, 228c
 complicaciones, 229-230
 diabetes pregestacional, 1102
 embarazos múltiples, 871
 etiología, 228-229
 anomalías congénitas, 228, 229c
 diabetes mellitus, 228-229
 gestación múltiple, 229
 hidramnios idiopáticos, 229, 230
 manejo, 230
 miastenia gravis, 1166
 presentación clínica, 227, 227f, 228f
 resultados del embarazo, 230
 severo, 227, 227f, 228f, 228c
 Hidrocefalia, 193. *Véase también* Ventriculomegalia
 Hidroxicloroquina
 para la artritis reumatoide, 1147
 para la malaria, 1227
 Hidroxiurea, para hemoglobinopatías de células falciformes, 1081
 Hierro, materno
 embarazo y lactancia, 167c, 168
 metabolismo, 58
 hepcidina, 58
 requisitos, 58, 58f
 Hígado graso agudo del embarazo, 722, 1060-1062, 1060f, 1061c
 diabetes insípida, 1133
 Hígado. *Véase también* Entradas hepáticas
 fetal, 135
 fisiología inducida por el embarazo, 1058-1059
 hallazgos clínicos y de laboratorio, 1058, 1059c
 materno, 68
 eclampsia y preeclampsia en, 721-722, 721f
 Higroma quístico, ecografía fetal, 197-198, 198f
 Himen, 17-18
 Hiperalimentación, para trastornos gastrointestinales, 1043
 Hiperbilirrubinemia, neonato, 615, 626
 diabetes pregestacional, 1102
 Hiperemesis gravídica, 174, 1043-1046
 complicaciones, 1044, 1044c
 criterios, 1043-1044
 diabetes pregestacional, 1104
 etiopatogenia, 1044
 manejo, 1044-1046, 1044f, 1045c
 tirototoxicosis transitoria gestacional, 1122
 Hiperestimulación, uterina, 480-481
 Hiperglucemia, materna
 atención preconcepcional, 147-148

- Hipotensión, materna
por bloqueo epidural lumbar continuo, 494
por bloqueo espinal, 491
supina, 63
- Hipótesis de Barker, 166
- Hipotiroidismo
fetal y neonatal
 bocio, 1122
 sin bocio, 1122
materno, 1123-1124, 1123*c*, 1124*c*
 clasificación, 1123-1124
 congénito, 1127
 fetal, terapia para, 318
 subclínico, 1124-1125, 1126*c*
 tiroiditis posparto, 1127
- Hipotiroidismo congénito, 1127
- Hipotiroidismo sin bocio, fetal y neonatal, 1122
- Hipotiroidismo materna aislada, 1125
- Hipoxia, crónica, restricción del crecimiento
 fetal, 850
- Histerectomía de periparto, 567, 580-586. Véase
 también Histerectomía, periparto
- Histerectomía por cesárea, 567
- Histerectomía radical, 567
- Histerectomía supracervical, 583
- Histerectomía, periparto, 567, 580-586
 cesárea, 567
 complicaciones, 580-581
 cuidado posoperatorio, 585-586
 alta hospitalaria, 586
 atención hospitalaria hasta el alta
 evaluación de euvolemia, 585
 sala de recuperación, 585
 incidencia, 580
 indicaciones, 580-582
 lágrimas uterinas con, 454
 lesión del tracto urinario, 583-584
 reparación de cistotomía, 583-584, 584*f*
 uretral, 584, 584*f*
 lesión intestinal, 585
 para placenta acreta, 363
 para placenta mórbida adherente, 781-782
 para placenta previa, 777
 radical, 567
 técnica, 582-583
 dissección de la vejiga, 581, 581*f*
 fundamentos, 581-582
 histerectomía supracervical, 583
 histerectomía total, 582-583
 grapa curva, 582, 583*f*
 ligamentos cardinales, 582, 582*f*
 sutura de bloqueo, bordes de la pared
 vaginal, 583, 583*f*
 ligamento ancho, 580*f*, 581, 581*f*
 ligamento uteroovárico y trompa de
 Falopio, 580*f*, 581
 ligamentos redondos, 580*f*, 581
 salpingo-ooforectomía, 583
 vasos uterinos, 582, 582*f*
- Histerotomía, parto por cesárea, 567, 573-580
 adherencias, 578
 cierre abdominal, 578
 incisión de cesárea clásica, 578-580
 incisión y reparación uterinas, 579-580, 579*f*
 indicaciones, 578-579
 incisión, cesárea transversa baja, 572*f*-577*f*,
 573-578
 extracción de la placenta, 576-577, 577*f*
 extracción del feto, 575-576, 575*f*-576*f*
 reparación uterina, 577, 577*f*
 uterina, 574-575, 574*f*
 técnica de Joel-Cohen, 578
 técnica de Misgav Ladach, 578

- Historia de la concepción, prenatal, 161
 Historia menstrual, prenatal, 161
 Historia reproductiva, atención de
 preconcepción, 151
 Historial médico, atención de preconcepción,
 147-149
 diabetes mellitus, 147-148, 148f
 epilepsia, 148-149, 148c
 inmunizaciones, 149
 Holoprosencefalia de Alobar, 194
 Holoprosencefalia Lobar, 194
 Holoprosencefalia semilobar, 19
 Holoprosencefalia, ecografía, 194, 195f
 Homoplasma, 267
 Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)
 fetal, 136
 materna, 71-72, 71f
 Hormona antidiurética (ADH), materna, 69
 Hormona antimülleriana (AMH), 38
 Hormona del crecimiento (GH)
 fetal, 136
 materna, 69
 Hormona estimulante de folículos (FSH)
 fetal, 136
 materna
 ciclo ovárico, 81-82, 82f
 ciclo ovárico-endometrial, 80, 81f
 Hormona estimulante de la tiroides (TSH,
 tirotropina), 1118-1119, 1119f
 fetal, 136
 materna, 69, 70f
 placentaria, 99c, 101
 pruebas de suero y sangre, 1258c
 Hormona liberadora de corticotropina (CRH)
 fetal
 macrosomía, 138
 parto, 410-411, 410f
 parto, 407
 placentaria, 99c, 101
 Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH),
 placentaria, 99c, 101
 Hormona liberadora de la hormona de
 crecimiento (GHRH), placentaria,
 99c, 101
 Hormona liberadora de tirotropina (TRH), 1119
 materna, 69
 Hormona luteinizante (LH)
 fetal, 136
 materna
 fase lútea, 82f, 83
 ovulación, 81f, 82
 ovárico-endometrial, 80, 81f
 ciclo ovárico, 82, 82f
 parto, 407
 Hormona paratiroidea (PTH), 1128
 materna, 71
 pruebas de suero y sangre, 1258c
 Hormona tiroidea, fetal, 136. *Véase también* T₃,
 libre; T₄, libre
 Hormonas liberadoras hipotalámicas,
 placentaria
 hormona liberadora de corticotropina, 99c, 101
 hormona liberadora de gonadotropina, 99c, 101
 hormona liberadora de la hormona del
 crecimiento, 99c, 101
 tirotropina, 99c, 101
 Hormonas placentarias, 98-104, 99c. *Véase*
 también *hormonas específicas*
 activina, 99t, 102
 gonadotropina coriónica humana, 98-100
 biosíntesis, 98, 99c
 concentraciones, 99-100, 99f
 funciones biológicas, 100
 niveles, anormales, 100
 regulación, 100
 hormonas liberadoras del hipotálamo
 hormona liberadora de corticotropina,
 99c, 101
 hormona liberadora de gonadotropina,
 99c, 101
 hormona liberadora de la hormona del
 crecimiento, 99c, 101
 tirotropina, 99c, 101
 hormonas similares a la hipófisis, variante de
 la hormona del crecimiento, 99c, 102
 inhibina, 99c, 102
 lactógeno placentario humano, 99c, 100-101
 acciones metabólicas, 101
 biosíntesis, 100-101
 leptina, 102
 neuropéptido Y, 99c, 102
 producción de estrógeno, 103-104
 biosíntesis, 103-104, 104f
 secreción direccional, 104
 producción de progesterona, 102-103, 103f
 proteína relacionada con la hormona
 paratiroidea, 99c, 102
 relaxina, 100
 tasas de producción, 98, 98c
 Hormonas sexuales. *Véase también* *tipos*
 específicos
 pruebas de suero y sangre, 1259c
 teratogenicidad
 danazol, 243
 dietilestilbestrol, 243-244
 testosterona y esteroides anabólicos, 243
 hipertensión relacionada con el embarazo
 en, 719
 Hormonas. *Véase también* *tipos específicos*
 Hospitalista, Ob/Gin, 8
 Huesos, pélvicos, 29, 30f
 Husillos de Kruckenberg, 73
 Hydrops fetal, 228, 300, 309-312
 derrame o edema aislado, 310-312
 evaluación de diagnóstico, 310, 311c, 312f
 hydrops inmune, 309
 hydrops no inmune, 309-311
 patogenia, propuesta, 309, 310f
 síndrome de espejo, 312-313
 Hyperreactio luteinalis, 52, 1199
- I**
 Ictericia colestática, por anticonceptivos orales,
 692
 Ictiosis ligada a X
 microdeleciones, 261c
 nivel de estriol, 284
 Íleon adinámico, 672
 Ileostomía
 embarazo y, 1051
 prolapso, 1051
 Imagen abdominal, MRI fetal, 218-219, 219f
 Imagen de hendidura facial, fetal, 196-197, 197f
 Imagen de la pared abdominal, fetal
 ecografía, 205-206
 anomalía del pedículo corporal, 206
 normal y anomalías
 anomalías del pedículo corporal, 206
 atresia yuyenal, 205
 gastrosquisis, 205, 206f
 normal, 205, 206f
 onfalocelo, 205-206, 206f
 Imagen de resonancia magnética (MRI),
 215-220, 909-911. *Véase también*
 indicaciones específicas
 adjunta, a la terapia fetal, 219
 agentes de contraste, 910-911
 basada en gadolinio, 216
 cáncer, en el embarazo, 1191
 conceptos emergentes, 220
 embarazo múltiple, 870
 evaluación anatómica fetal, 217-219
 abdomen, 218-219, 219f
 caracterización, 217
 sistema nervioso central, 217-218, 217f,
 218f
 tórax, 218, 219f
 guías de práctica, 215
 indicaciones fetales, 910f, 911
 indicaciones maternas, 910f, 911
 indicaciones, 215, 216c
 para la trombosis venosa profunda, 1011
 placenta, 220
 recuperación de inversión T1 corta, 217
 resolución de imagen, 215
 seguridad, 215-216, 910
 sistema nervioso central, 1156
 técnica, 216-217
 Imagen de RM funcional (fMRI), 1156
 Imagen de tórax, fetal
 ecografía, 198-200
 examen cardíaco, básico, 201, 201f-202f
 otra vista, 201, 202f
 vista de cuatro cámaras, 201, 201f, 202f
 vista del tracto de salida del ventrículo
 derecho, 201, 202f
 vista del tracto de salida del ventrículo
 izquierdo, 201, 202f
 hernia diafragmática congénita, 198, 198f
 malformación adenomatoidea quística
 congénita, 199, 199f
 normal, 198
 secuencia de obstrucción de las vías
 respiratorias superiores congénita,
 199-200, 200f
 secuestro pulmonar, 199, 200f
 imágenes por resonancia magnética, 218,
 219f
 Imágenes cerebrales, fetales
 ecografía (*Véase* Imágenes del cerebro y de la
 columna vertebral, fetal, ecografía)
 imágenes de resonancia magnética, 217-218,
 217f
 Imágenes de resonancia magnética cardíaca
 (CMR), 949, 951
 Imágenes del cerebro y de la columna vertebral,
 fetal, ecografía, 191-196
 agenesia del cuerpo caloso, 194, 194f
 componentes evaluados, 191-192
 defectos del tubo neural, 192-193
 anencefalia, 192, 192f
 cefalocelo, 192-193, 192f
 encefalocelo, 193
 espina bífida, 193, 193f (*Véase también*
 Espina bífida, ecografía fetal)
 malformación de Chiari III, 193
 secuencia de la banda amniótica, 193
 síndrome de Meckel Guber, 193
 esquizencefalia y porencefalia, 195-196, 195f
 holoprosencefalia, 194, 195f
 malformación Dandy-Walker, agenesia de
 Vermian, 193, 194-195, 195f
 secuencia de regresión causal, agenesia sacra,
 196
 teratoma sacrococcígeo, 196, 196f
 ventriculomegalia, 191f, 193-194, 194f
 vista transcerebelar, 191, 191f
 vista transventricular, 191, 191f
 vista trastalámica, 191

- Imágenes del cerebro y de la columna vertebral, fetales, imágenes por resonancia magnética, 128-129, 129f
- Imágenes del labio leporino, fetal, 196-197, 197f
- Imágenes del paladar hendido, fetal, 196-197, 197f
- Imágenes del sistema nervioso central (CNS) fetales
ecografía, 191-196 (*Véase también* Imágenes de cerebro y de la columna vertebral, fetal, ecografía)
imágenes de resonancia magnética, 217-218, 217f, 218f
maternas, 1156
- Imágenes del tracto gastrointestinal, ecografía fetal, 206-207
atresia duodenal, 207, 207f
atresia gastrointestinal, 206-207
normal, 206
signo de doble burbuja, 207, 207f
- Imágenes Doppler, fetal, 213-215
arteria cerebral media, 214-215, 214f
arteria umbilical, 213-214, 854f
arteria uterina, 214
desplazamiento Doppler, 213
ductus arterioso, 214
ductus venoso, 215, 215f
ecución Doppler, 213, 213f
forma de onda sistólica-diastólica (S/D), tecnología 213, 213f
monitorización cardiaca, 458-459
onda continua, 213
onda pulsada, 213
relación sistólico-diastólica (S/D), 213
- Imágenes fetales. *Véase* imágenes, fetales; *tipos específicos*
- Imágenes por resonancia magnética (MRI)
- Imágenes, en el embarazo, 911, 911c. *Véase también* tipos *específicos*
- Imágenes, fetales (ecografía), 182-220. *Véase también* Ecografía
3D y 4D, 212-213
correlación espacio-temporal de la imagen, 212
Ecocardiografía Navegación Fetal Inteligente, 212-213
tecnología y mecanismos, 212, 212f
anatomía fetal, normal y anormal, 191-212 (*Véase también* Anatomía, fetal, ecografía)
Doppler, 213-215 (*Véase también* imágenes Doppler, fetales)
ecografía 3D y 4D, 212-213
imágenes de resonancia magnética, 215-220
obstétrica, 182-191 (*Véase también* Ecografía, obstétrica)
- Imágenes. *Véase* tipos y temas *específicos*
- Impétigo herpetiformis, 1187, 1187f
- Implanon, 685-688
- Implantación y desarrollo placentario, 80-106. *Véase también* temas *específicos*
amnios, 95-97, 96f
ciclo ovárico-endometrial, 80-85
cordón umbilical, 97, 98f, 130f
decidua, 80, 85-87, 86f
hormonas placentarias, 98-104, 99c
implantación y formación temprana de trofoblasto, 87-90 (*Véase también* Formación de trofoblasto, temprana)
interacciones placenta-glándulas suprarrenales fetales, 104-106
placenta y corion, 90-95
Implantación, 88, 124f
- Implante de etonogestrel, 685-688
- Implantes de levonorgestrel Jadell, 688
- Implantes de levonorgestrel, 688
- Implantes de progestina, 685-689
etonogestrel, 685-688
eventos adversos específicos del método, 688
inserción
sincronización, 688
técnica de Nexplanon, 688-689, 688f
levonorgestrel, 688
- Impresión, 268, 268c
síndrome de Angelman, 268, 268c
síndrome de Prader-Willi, 268, 268c
- Inadaptación inmune, en la preeclampsia, 715
- Inanición, acelerada, 56
- Incesto
consanguinidad, herencia autosómica recesiva, 266
definición, 266
- Incisión de Dührssen, para la extracción pelviana parcial, 548, 548f
- Incisión de Maylard, para parto por cesárea, 572
- Incisión de Pfannenstiel
para parto por cesárea, 571-572
sección de nervios, 16
- Incisión en T, para parto por cesárea, 575
- Incisión Haultain, 762
- Incisión J, para parto por cesárea, 575
- Incisión U, para parto por cesárea, 575
- Incompatibilidad de grupo sanguíneo CDE (Rh), 301-302, 302c
- Incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO, 302, 303
- Incontinentia pigmenti*, herencia ligada a X, 266
- Incontinencia urinaria de esfuerzo (SUI), 52-53
- Incoordinación, contracciones uterinas, 480
- Índice céfalico, 184
- Índice de enrollado umbilical (UCI), 117
- Índice de líquido amniótico (AFI), 189, 227
evaluación ecográfica, 189, 226, 227, 227f
- Índice de masa corporal (IMC), 936. *Véase también* Peso al nacer; Obesidad; Peso desnutrición, prenatal grave, 166
recomendaciones de ganancia de peso, 165-166, 166c
retención de peso después del embarazo, 166-167, 167f
- Índice de rendimiento miocárdico (MPI), síndrome de transfusión gemelo a gemelo, 879
- Índice de vascularización placentaria, 725
- Índice feto-pélvico, 450
- Índice mecánico, ecografía, 183
- Índice Quetelet, 936
- Índice Tei, 1085
síndrome de transfusión gemelo a gemelo, 879
- Índice térmico, ecografía, 183
- Indometacina, para prevención de hemorragia periventricular-intraventricular, 640
- Inducción del parto, 503-512
con parto por cesárea, previo, 597-598
definición, 503
electiva, 504
embarazo múltiple, 888
embarazo postérmino, 840
vs. pruebas fetales, 840-841, 841c
factores en el éxito de, 504-505
incidencia, 503
indicaciones, 503
maduración cervical, preinducción, 505-508
métodos, 508-512
amniotomía, 504, 511-512, 511c
eliminación de membrana, 512, 840
oxitocina, 509-511, 509c
prostaglandina E₁, 508-509
mujeres obesas, 942
para la presentación pelviana, 543
profiláctico, para sobrecrecimiento fetal, 858-859
riesgos, 504
técnicas, 504
- Inducción, trabajo de parto, 503-512. *Véase también* Inducción del parto
- Inercia uterina, 503
- Inervación
pared abdominal, anterior, 15-16, 15f
pelvis, 27-28, 27f
nervios espláncnicos, 27f, 28
nervios hipogástricos, 27f, 28
parasimpático, 27f, 28
plexo hipogástrico inferior, 27f, 28
plexo hipogástrico superior, 27f, 28
plexo uterovaginal, 27f, 28
plexo vesical, 27f, 28
simpático, 27, 27f
- Infarto
agudo del miocardio, 968-969, 969f
placentario
fondo materno, 114
materno, 114
- Infarto agudo de miocardio, 968-969, 969f
- Infarto de miocardio
agudo, 968-969, 969f
en el embarazo, 968-969, 969f
- Infarto del fondo materno, 114
- Infección por citomegalovirus (CMV), 1210-1212, 1211f
diagnóstico, prenatal, 1211-1212, 1211f
infección fetal, 1210-1211, 1211f
infección materna, 1210
manejo y prevención, 1212
restricción del crecimiento fetal, 851
- Infección por coronavirus, 1216, 1219
- Infección por coxsackievirus, 1216
- Infección por ecovirus, 1216
- Infección por el virus de la influenza, 1213-1214, 1214c
- Infección por el virus de la rubéola, 1215-1216
restricción del crecimiento fetal, 851
- Infección por el virus de las paperas, 1214
- Infección por el virus del Ébola, 1219
- Infección por el virus del Nilo Occidental, 1217-1219
- Infección por el virus del sarampión, 1214-1215
- Infección por el virus del Zika, 1219-1220, 1219f
neonato, 614
- Infección por hantavirus, 1216
- Infección por parvovirus, 1216-1217, 1218f
- Infección por poliovirus, 1216
- Infección por rinovirus, 1216
- Infección por virus respiratorio, 1216
- Infección por virus varicela-zóster, 1212-1213, 1213f
- Infección uterina, posparto, 667-670
complicaciones, 670
factores predisponentes, 667
microbiología, 667-668, 667c
patogenia y curso clínico, 668
profilaxis perioperatoria, 669-670
tratamiento, 668-669, 669c
- Infecciones bacterianas, 1220-1225. *Véase también* tipos *específicos*
de transfusiones, 791-792

- enfermedad de Hansen, 1224-1225
 enfermedad de Lyme, 1225
 listeriosis, 1223-1224, 1224f
 MRSA, 1222-1223, 1223f
 salmonelosis, 1224
 shigelosis, 1224
Streptococcus del grupo A, 1220
Streptococcus del grupo B, 1220-1222, 1221f, 1222f
 tuberculosis, 1225
- Infecciones del tracto urinario (UTI), 1026-1030
 bacteriuria asintomática, 1027, 1027c
 cistitis y uretritis, 1027c, 1028
 etiología, 1026
 nefropatía por reflujo, 1029-1030
 pielonefritis, aguda, 1028-1029, 1028f, 1029c
 posparto, 667
 puerperio, 1026-1027
 secuelas, 1026
- Infecciones fúngicas, diseminadas, 1228
 Infecciones gonocócicas diseminadas, 1240
 Infecciones gonocócicas, 1239-1240
 diseminadas, 1240
- Infecciones incisionales abdominales, posparto, 670-671, 670f
 cierre de herida asistido por vacío, 670-671
 dehiscencia de la herida, 671
- Infecciones mamarias, 675-676, 676f
- Infecciones micóticas, 1228
- Infecciones pélvicas, puerperales, 666-675
 absceso del psoas, 673
 abscesos anaxiales y peritonitis, 671-672
 complicaciones, 670
 fascitis necrosante, 671, 671f
 fiebre puerperal, 666-667
 flemón parametrial, 672-673, 672f, 673f
 infección uterina, 667-670 (*Véase también* Infección uterina, posparto)
- infecciones incisionales abdominales, 670-671, 670f
 dehiscencia de la herida, 671
 vendaje de heridas asistido al vacío, 670-671
- infecciones perineales (episiotomía), 674-675, 675c
 síndrome de choque tóxico, 675
 tromboflebitis pélvica séptica, 673-674, 673f, 674f
- Infecciones perineales, posparto, 674-675, 675c
- Infecciones por enterovirus, 1216
- Infecciones por *Streptococcus* del grupo A, 1220
- Infecciones por *Streptococcus* del grupo B, 1220-1222, 1221f, 1222f
 infección materna y perinatal, 1220
 profilaxis
 antimicrobiano intraparto, 1221-1222, 1222f, 1222c
 infecciones perinatales, 1220-1221, 1221f
 pruebas de laboratorio, prenatales, 165
 vacuna, GBS, 1221
- Infecciones protozoarias, 1225-1228
 amebiasis, 1227-1228
 malaria, 1226-1227, 1227f
 toxoplasmosis, 1225-1226
- Infecciones puerperales, 666
 síndrome de sepsis, 923-925, 925f, 925c
Streptococcus pyogenes, 1220
- Infecciones virales, 1210-1220. *Véase también* tipos específicos
 citomegalovirus, 1210-1212, 1211f
 coronavirus, 1219
 de transfusiones, 792
 enterovirus, 1216
 hantavirus, 1216
 parvovirus, 1216-1217, 1218f
 virus de la influenza, 1213-1214, 1214c
 virus de la rubéola, 1215-1216
 virus de las paperas, 1214
 virus del Ébola, 1219
 virus del Nilo Occidental, 1217-1219
 virus del sarampión, 1214-1215
 virus respiratorios, 1216
 virus varicela-zóster, 1212-1213, 1213f
 virus zika, 1219-1220, 1219f
- Infertilidad
 restricción del crecimiento fetal, 851
 riesgo de embarazo ectópico con, 372
- Infliximab
 para la enfermedad de Crohn, 1051
 para la artritis reumatoide, 1147
 para la colitis ulcerosa, 1050
- Influencias del acelerador, destino cardíaco fetal, 459, 460c
- Informe de nacimiento prematuro, 7
- Informes de casos, teratógenos, 237
- Infusión de solución salina extraamniótica (EASI), para inducción del trabajo de parto, 508, 508f
- Ingesta dietética de referencia, embarazo y lactancia, 167, 167c
- Ingesta oral, trabajo de parto, 437
- Ingurgitación mamaria, lactancia, 659
- Ingurgitación, mama, lactancia, 659
- Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) trombofilia, 1008
- Inhibidor tisular de MMP-1, células epiteliales del amnios, 96
- Inhibidores de la bomba de protones, para la enfermedad de úlcera péptica, 1047
- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE)
 manejo, en el embarazo, 981
 oligohidramnios, 231
 teratogenicidad, 241, 981
- Inhibidores de la neuraminidasa, 1214
- Inhibidores de la prostaglandina, para el trabajo de parto pretérmino, 826-827
- Inhibidores del Factor IX, 1090
- Inhibidores del Factor VIII, 1090
- Inhibidores moleculares pequeños, para el cáncer, 1191-1192
- Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (SNRI), teratogenicidad, 245
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI)
 efectos fetales y neonatales, 1178
 hipertensión pulmonar persistente del neonato, 245, 1178
 para la depresión, 1177-1178
 teratogenicidad, 245
- Inhibina B, ciclo ovárico, 82
- Inhibina, placentaria, 99c, 102
- Iniciativa Hospital Amigo del Niño, 658
- Inicio, trabajo de parto, normal, 431-432, 432f
- Inmigrantes, restricción del crecimiento fetal, 850
- Inmunidad antipalúdica específica del embarazo, 1226
- Inmunidad mediada por anticuerpos, materna, 59
- Inmunizaciones, maternas. *Véase* Vacunas, materna
- Inmunogenicidad, trofoblasto, interfaz fetomaterna, 95
- Inmunoglobulina A (IgA)
 fetal, 137
 materna, suero y sangre, 1259c
- Inmunoglobulina anti-D, 300, 305-306
 aborto séptico, 352
- Inmunoglobulina estimulante de la tiroides (TSI), 1119
 fetal, 136
- Inmunoglobulina G (IgG)
 fetal, 137
 materna, suero y sangre, 1259c
- Inmunoglobulina intravenosa (IVIG)
 para el penfigoide gestacional, 1186
 para el síndrome antifosfolípido, 1146
 para la enfermedad de Crohn, 1165
- Inmunoglobulina M (IgM)
 fetal, 137
 materna, suero y sangre, 1259c
- Inmunoglobulina varicela-zóster (VZIG), 1213
- Inmunología
 fetal y neonatal, 1209-1210
 materna
 cambios inducidos por el embarazo, 1209
 hipertensión relacionada con el embarazo, 714-715
- Inmunosupresores, teratogenicidad
 corticosteroide, 244
 micofenolato mofetil, 244
- Inserción del cordón de Margina, 118
- Inserción excéntrica del cordón, 118
- Inserción velamentosa de cordón, 118, 118f
- Inserción, cordón umbilical, 118, 118f
- Inserción excéntrica, 705-706
- Insuficiencia mitral, 956c, 957
- Insuficiencia aórtica, 956c, 958
- Insuficiencia cardíaca, 964-965
 diagnóstico, 964-965
 etiología, 964
 gestión, 965
 intraparto, 962
 preeclampsia, 964
 tormenta tiroidea y, 1122, 1123f
- Insuficiencia cervical, aborto en el segundo trimestre, 354-357
 cerclaje de rescate, 355
 cerclaje transabdominal, 356, 357f
 cerclaje vaginal, 355-356, 355f, 356f
 complicaciones, 356-357
 etiología, 354
 indicaciones quirúrgicas, 354
 preparación prequirúrgica, 354-355
 presentación clínica y diagnóstico, 354
- Insuficiencia renal crónica, 1035, 1035f, 1035c
- Insuficiencia renal obstructiva, 1037, 1037f
- Insuficiencia renal, crónica, 1035, 1035f, 1035c
 restricción del crecimiento fetal, 850
- Insuficiencia renal. *Véase también* tipos específicos
 obstructiva, 1037, 1037f
- Insuficiencia respiratoria, 991
- Insuficiencia suprarrenal, 1132
- Insuficiencia uteroplacentaria, frecuencia cardíaca fetal, 465
- Insulina
 crecimiento fetal, 845
 diabetes gestacional, 1112
 diabetes pregestacional
 monitoreo, 1106, 1106c
 tratamiento, 1105-1106, 1105c
- Integrinas, implantación, 88
- Interacciones actina-miosina, parto, 404, 405f
- Interacciones placenta-glandulares
 suprarrenales fetales, 104-106. *Véase también* Glándulas suprarrenales, interacciones fetoplacentarias
- Intercambio de plasma, para preeclampsia-eclampsia y síndrome HELLP, 744

- Interfaz fetomaterna
 antígenos leucocitarios humanos, 95
 células asesinas naturales, 95
 células asesinas naturales decíduales, 95
 células dendríticas, 95
 células inmunes decíduales, 95
 células T, maternas, 95
 inmunogenicidad, trofoblastos, 95
 macrófagos decíduales, 95
- Interfaz placenta-útero, implantación y
 formación temprana de trofoblasto, 87
- Interferones β , para la esclerosis múltiple, 1165
- Interleucina-6 (IL-6), células mesenquimales
 amnióticas, 97
- Interleucina-8 (IL-8)
 células asesinas naturales decíduales, 91
 células epiteliales amnióticas, 96
 células mesenquimales amnióticas, 97
 menstruación, 85
- Interrupción del flujo sanguíneo, placentario
 fetal
 hematoma subamiónico, 115
 lesiones vellosas vasculares, 115
 vasculopatía trombótica fetal, 114f, 115
 materno, 114-115, 114f
 depósitos de fibrina perivillosa, 114, 114f
 hematoma, 114-115, 114f
 infarto, 114
 infarto en el fondo materno, 114
 trombosis intervellosa, 114
- Intervalo entre embarazos
 nacimiento pretérmino, 813
 parto por cesárea, anterior y trabajo de parto, 596
- Intervalo QT prolongado, 967
- Intestino fetal ecogénico, 287-288, 287f
- Intestino, fetal, ecogénico, 287-288, 287f
- Intoxicación de agua, de la oxitocina, 510
- Intubación traqueal, reanimación del neonato, 608-609
- Invasión endometrial, placentaria, 91
- Invasión, temprana, 89-90, 89f, 126f
 corion, 89, 126f
 lagunas trofoblásticas, 90
 sincitiotrofoblasto, 89-90
- Inversión paracéntrica, 263, 263f
- Inversión pericéntrica, 263, 263f
- Inversión uterina, 761-763
 causas, 758
 grados de, progresivo, 761, 761f, 762f
 incidencia, 761
 intervención quirúrgica, 762-763, 763f
 reconocimiento y manejo, 761-762, 762f
- Inversiones cromosómicas
 paracéntricas, 263, 263f
 pericéntricas, 263, 263f
- Involución del sitio placentario, puerperio, 654
 subinvolución, 654
- Involución del tracto reproductivo, puerperio, 652-654
 canal de parto, 652
 hemorragia posparto, tardía, 392c, 654
 involución del sitio placentario, 654
 subinvolución del sitio placentario, 654
 útero, 652-654
 cuello uterino, 653, 653f
 decidua y regeneración endometrial, 653-654
 después de los dolores, 654
 fundamentos, 652-653
 hallazgos ecográficos, 653, 653f
 loquios, 654
- Iones. *Véase también* Electrolito y metabolismo mineral, materno; Electrolitos
 fetales, 139
 sobrecarga, 1066-1067
- Irrigación sanguínea
 pared abdominal, anterior, 14-15, 15f
 pélvica, 24f, 25-27, 26f
 arteria de Sampson, 26, 26f
 arteria ovárica, 26, 26f
 arteria uterina, 25-26, 26f
 ramas de la arteria ilíaca interna, 26f, 27
 venas, 26
- Isocromosomas, 262-263
- Isodisomía, 268
- Isomerismo auricular izquierdo, 316
- Isotretinoína, teratogenicidad, 245
- Isquemia, cerebro, parálisis cerebral, 641
- J**
 Jadeos, fetales, 333, 333f
 Jengibre, teratogenicidad, 248c
- K**
 Kava (kawa), teratogenicidad, 248c
Kernicterus, prevención, 133
 Ketoconazol, para el síndrome de Cushing, 1131
 Kisspeptina, 837
- L**
 Labetalol
 para la hipertensión con preeclampsia-eclampsia, 739
 para la hipertensión crónica, en el embarazo, 980
- Labio leporino mediano, 197
- Labio mayor, 16, 17f
- Labio menor, 20, 20f
- Labios menores, 16-17, 17f
- Laceraciones
 atención perinatal, 533
 maternas
 cervicales, 763-764
 después del parto vaginal, operativo, 555
 reparaciones posparto, 530f-533f, 531-532
 vulvovaginal, 763
- Laceraciones cervicales, 763-764
- Laceraciones vulvovaginales, 763
- Lactancia materna, 656-659
 consecuencias inmunológicas, 657
 contraindicaciones, 658
 exitosa, diez pasos, 658, 658c
 fármacos en la leche materna, 658-659
 lactancia, 657-658, 657c, 658c
 mamas
 anatomía y producciones secretoras, 656-657, 656f, 656c
 cuidado, 658
 ingurgitación, 659
 pezones invertidos, 659
 ventajas, 657-658, 657c
- Lactato de calcio, para hipoparatiroidismo, 1129
- Lactato de etacridina, para aborto inducido, 363
- Lactato, fetal, 138
- Lactobacillus acidophilus*, vaginal, 52
- Lactógeno placentario humano (PL)
 fetal, 138
 placentario, 99c, 100-101
 acciones metabólicas, 101
 biosíntesis, 100-101
- Lágrimas de Mallory-Weiss, 1044, 1047
- Lágrimas uterinas con histerectomía, distocia, 454
- Lagunas trofoblásticas, 90
- Lámina basal, placentaria, 111
- Lamotrigina, teratogenicidad, 1160c
- Laparotomía
 parto por cesárea, 571-573
 incisión vertical en la línea media, 573
 incisiones transversales, 571-572
 trastornos gastrointestinales, 1043
- Leche, mamas humanas, 656-657, 656f, 656c
 consecuencias inmunológicas, 657
 enfermería, 657-658, 657c, 658c
 fármacos secretados en, 658-659
- Leflunomida, teratogenicidad, 241
- Leiomiomas uterinos, 1195-1197, 1196f, 1197f
 abrupción placentaria, 770
 parto por cesárea con, 578
 pérdida recurrente de embarazo, 352-353
 placenta previa, 775
- Leiomiomatosis peritoneal diseminada, 1196
- Lenalidomida, teratogenicidad, 247
- Lepira, 1224-1225
- Leptina, 51, 56
 fetal, 138, 845
 placentaria, 102
- Lesión cerebral, patrones de frecuencia cardíaca
 fetal, 476-477, 476f
- Lesión de la médula espinal
 en el embarazo, 1167-1168
 neonato, 630
- Lesión del nervio de la extremidad inferior,
 materna, distocia, 455, 661
- Lesión del tracto intestinal, de histerectomía
 periparto, 585
- Lesión en el tracto urinario, por histerectomía
 periparto, 583-584, 584f
- Lesión perinatal, bebé, después del parto
 vaginal operativo, 555-556
- Lesión pulmonar aguda relacionada con la
 transfusión (TRALI), 791
- Lesión renal aguda (AKI), 1036-1037
 abrupción placentaria, 772
 criterios e incidencia, 1036
 diagnóstico y manejo, 1036-1037
 etiología, 1036
 insuficiencia renal obstructiva, 1037, 1037f
 preeclampsia, 720, 1036
 prevención, 1037
- Lesiones. *Véase también tipos específicos*
 maternas (*Véase* Cuidados intensivos y trauma)
 neonatales, 627-631 (*Véase también* Lesiones de neonatos, *tipos específicos*)
- Lesiones craneales, neonato, 627-629
 fracturas de cráneo, 629, 629f
 hematomas extracraneales, 628-629, 629f
 hemorragia intracraneal, 628, 628c
- Lesiones de neonatos, 627-631
 craneales, 627-629
 fracturas de cráneo, 629, 629f
 hematomas extracraneales, 628-629, 629f
 hemorragia intracraneal, 628, 628c
- deformidad congénita, 631
 fracturas, 630-631
 incidencia, 627, 627c
 médula espinal, 630
 músculo, 631
 nervio periférico
 parálisis facial, 630, 630f
 plexopatía braquial, 630
 tejido blando, 631
- Lesiones de tejidos blandos, neonatos, 631
- Lesiones del canal de parto, 763-767
 hematomas, puerperio, 764-765
 clasificación y riesgos, 764, 765f

- curso clínico y manejo, 764-765
 diagnóstico, 764, 765f
- laceraciones**
 cervicales, 763-764
 cuidado posparto, 527-529, 528f
 vulvovaginal, 763
- ruptura uterina, 765-767**
 factores de predisposición, 765-766, 766c
 manejo y resultados, 767
 patogénesis, 766-767, 767f
- Lesiones del nervio periférico, neonato**
 parálisis facial, 630, 630f
 plexopatía braquial, 630
- Lesiones eléctricas anteriores, 930-931**
- Lesiones endometriales, 1197**
- Lesiones musculoesqueléticas. Véase también tipos específicos**
 atención hospitalaria, puerperio, 661-662, 661f, 662f
 lesiones musculares, neonato, 631
- Lesiones ortopédicas, 927**
- Lesiones por deformidad congénita, neonato, 631. Véase también tipos específicos**
- Lesiones por radiaciones, 930-931**
- Lesiones vasculares vellosas, fetales, 115**
- Leucemias, 1203**
- Leucocitos y linfocitos, maternos, 59**
 factores de complemento C3 y C4, 59, 1259c
 fosfatasa alcalina de leucocitos, 59
 marcadores inflamatorios, 59
 procalcitonina, 59
 proteína reactiva C, 59
 tasa de sedimentación de eritrocitos, 59
- Leucomalacia periventricular, 640**
- Leucovorina, para embarazo tubárico, 377c, 378**
- Levetiracetam, teratogenicidad, 1160c**
- Ley de Atención Asequible, (ACA), 6, 7**
- Leyes de Regulaciones Específicas de Proveedores de Abortos (TRAP), 357-358**
- Ligamento ancho, 24f, 25**
- Ligamento cardinal, 25, 25f**
- Ligamento cervical transverso, 25, 25f**
- Ligamento de Mackenrodt, 25, 25f**
- Ligamento infundibulopélvico, 24f, 25**
- Ligamento ovárico, 24f, 28**
- Ligamento redondo, 24-25, 24f, 25f**
- Ligamento uteroovárico, 24f, 28**
- Ligamentos pélvicos, 24-25, 24f, 25f**
 anchos, 24f, 25
 cardinales, 25, 25f
 infundibulopélvicos, 24f, 25
 redondos, 24-25, 24f, 25f
 uteroovárico, 24f, 28
 uterosacro, 24, 24f, 25, 25f
- Ligamentos urogenos, 24, 24f, 25, 25f**
- Línea alba, 53**
- Línea de base errante, 461**
- Línea de la leche, 659**
- Líneas Langer, 14**
- Linfadenopatía, 997**
- Linfático, pélvico, 27**
- Linfocitos**
 fetales, 137
 maternos, 59
 parálisis cerebral, 624
- Linfogranuloma venéreo, 1241**
- Linfoma de Burkitt, 1203**
- Linfomas**
 enfermedad de Hodgkin, 1202, 1202c
 Linfomas no Hodgkin, 1202-1203, 1202c
 Linfoscintigrama centinela, 909, 909c
- Lionización, 1080**
- Lípidos. Véase también trastornos lipídicos específicos**
 pruebas de suero y sangre, 1259c
 transferencia excesiva, sobrecrecimiento fetal, 845
- Lipoproteína lipasa, fetal, 138**
- Líquido amniótico teñido de meconio, 474**
 administración de prostaglandina E₂, vaginal, 507
 amnioinfusión para, 476
 colestasis intrahepática del embarazo, 1060
 embolia de líquido amniótico, 785
 infección uterina, 667
 succión, neonato, 608
 parto occipital anterior, 518
 rutina, no recomendada, 474
 trabajo de parto, 474
 ruptura de membrana, 437
- Líquido amniótico, 96, 225-232**
 análisis espectral, para aloinmunización, 304
 fuentes, 207
 hidramnios, 189, 225, 226-230 (Véase también Hidramnios)
 normal, 225-227
 evaluación ecográfica, 226-227
 bolsillo único más profundo, 226
 índice de líquido amniótico, 189 226-227, 227f
 fisiología, 225-226, 226c
 medición, 226
 oligohidramnios, 189, 225, 230-232 (Véase también Oligohidramnios)
 saco, 414, 417f
 teñido por meconio (Véase Líquido amniótico teñido con meconio)
- Líquido cefalorraquídeo (CSF), plexo coroideo, 193**
- Listeriosis (*Listeria monocytogenes*), 1223-1224, 1224f**
- Litio, teratogenicidad, 244-245, 1179**
- Llamadas cerradas, 6**
- Lóbulos succenturiados, placenta, 112, 112f**
- Lochia, 654**
- Lochia alba, 654**
- Lochia rubra, 654**
- Lochia serosa, 654**
- Longitud de hueso largo, por edad gestacional, 1267c**
- Longitud del borde de la corona (CRL), 183-184, 184f, 186f**
 en translucidez nuchal, 281
 pérdida de embarazo, temprana, 350
- Longitud del fémur (FL), ecografía, 185**
- Looping, tubo cardíaco, 129**
- Loratidina, 1188**
- Lupus eritematoso sistémico (SLE), 1139-1143**
 autoanticuerpos antinucleares, 1139, 1139c
 concepción, 1143
 criterios de clasificación, 1140, 1140c
 embarazo y, 1140, 1141f
 lupus vs. preeclampsia-eclampsia, 1141, 1141c
 nefritis lúpica, 1141
 epidemiología, 1139
 genética, 1139
 manejo, en el embarazo
 farmacológico, 1142
 general, 1141-1142
 manifestaciones clínicas y diagnóstico, 1139-1140, 1139c, 1140c
 mortalidad y morbilidad, perinatal, 1142-1143
 bloqueo cardíaco congénito, 1142-1143
- síndrome de lupus neonatal, 1142**
 pronóstico, a largo plazo, 1143
- Luteinización, 82-83**
- Luteoma del embarazo, 1199**
- Luteoma, embarazo, 1199**
- M**
- Ma huang, teratogenicidad, 248c**
- Macitentan, teratogenicidad, 243**
- Macrófagos**
 deciduales, 95
 M1 y M2, 91
- Macrosomía, 138, 856-859**
 definición, 857
 diabetes gestacional, 1111
 diabetes pregestacional, 1100-1101, 1101f
 diagnóstico, 858
 erróneo, 858
 distribución del peso al nacer, 857
 embarazo postérmino, 837f, 839
 factor de crecimiento de fibroblastos, 138
 factores de crecimiento similares a la insulina, 138
 factores de riesgo, 857, 857c
 glucosa, 138
 hiperglucemia, 845
 hormona liberadora de corticotropina, 138
 incidencia, 857
 manejo, 858-859
 inducción del trabajo de parto, profiláctico, 858-859
 parto por cesárea, electivo, 859
 morbilidad, materna y perinatal, 857-858, 858c
 peso empírico al nacer, 857, 857c
 restricción del crecimiento fetal, 849
 tamaño, 856-857
- Madres de complejión pequeña, en la restricción del crecimiento fetal, 849**
- Madres, constitucionalmente pequeñas, en la restricción del crecimiento fetal, 849**
- Maduración cervical, 409-410**
 con parto por cesárea, anterior, 597-598
 definición, 503
 epitelios endocervicales, 410
 inducción, 410
 métodos, 508-512
 mifepristona, 408
 tejido conectivo
 cambios inflamatorios, 409-410
 colágeno, 409, 409f
 glicosaminoglicanos y proteoglicanos, 409, 409f
- Maduración cervical, preinducción, 505-508**
 "favorabilidad" cervical, 505-506
 agentes y regímenes, 505, 505c
 técnicas farmacológicas, 506-507
 donantes de óxido nítrico, 507
 prostaglandina E₁, 507
 prostaglandina E₂, 506-507, 506f
 técnicas mecánicas, 507-508
 catéter transcervical, 508, 508f
 dilatación cervicales higróscopicas, 508
- Maduración pulmonar**
 betametasona para, 134
 dexametasona para, 134
 glucocorticoides para, 134, 733, 733c, 886
 restricción del crecimiento fetal, acelerada, 849
- Magnesio, materno, 57**
 embarazo y lactancia, 167c, 168
- Malaria, 1226-1227, 1227f**
 restricción del crecimiento fetal, congénita, 852

- Malformación adenomatoidea quística congénita (CCAM), 199, 199f
 derivaciones torácicas para, 325
 fetal, terapia para, 317-318
- Malformación Dandy-Walker, 193
 imágenes, 193, 194-195, 195f
 variante Dandy-Walker, 195
- Malformación de Arnold-Chiari, imágenes, 193
- Malformación pulmonar congénita de las vías respiratorias (CPAW), 199, 199f, 317-318
- Malformaciones arteriovenosas (AVM), 1163-1164
- Malformaciones congénitas
 embarazo múltiple, 871-872
 restricción del crecimiento fetal, 852
- Malformaciones de Chiari, ecografía fetal
 Chiari II, 193
 Chiari III, 193
- Malformaciones. *Véase también tipos específicos*
 diabetes pregestacional, 1100, 1100c, 1101f
 embriofetales
 de trastornos convulsivos, 1159
- Mamas, maternas, 53
 calostro, 53
 gigantomastia, 52f, 53
 glándulas de Montgomery, 53
- Manchado vaginal, embarazo ectópico, 372
- Manchas de Koplik, 1215
- Manejo activo del trabajo de parto, 438
- Manejo de hemorragias, obstétrico, 787-794
 choque hipovolémico, 788
 fundamentos, 787
 procedimientos quirúrgicos, adjuntos, 792-794
 embolización angiográfica, 793-794
 empaquetamiento pélvico, 794
 ligadura de la arteria ilíaca interna, 792-793, 794f
 ligadura de la arteria uterina, 792, 792f
 suturas de compresión uterina, 792, 793f
 reanimación con líquidos, 788
 reemplazo de sangre, 788-792 (*Véase también* Reemplazo de sangre, para hemorragia, obstétrica)
- Manejo de la hipertensión, severa, 738-740
 diuréticos, 740
 hidralazina, 739, 739f
 labetalol, 739
 nifedipino, 740
 otros agentes antihipertensivos, 740
- Manejo del estudio de mielomeningocele (MOMS), 319-321
- Manejo del trabajo de parto, normal, 434-438
 evaluación, inicial, 435-436
 análisis cervical, 435-436
 estudios de laboratorio, 436
 examen cervical, 435
 membranas rotas, 435
 ideales, puntos de vista, 434
 identificación del trabajo de parto, 435
 Ley de Trabajo de Parto y del Tratamiento Médico de Emergencia, 434
 manejo activo del trabajo de parto, 438
 partograma, 439
 Pautas para la atención perinatal, 434
 proporciones enfermera/paciente, 434, 434c
 protocolos, 438-439
 trabajo de parto de primera etapa, 436-438
 alivio del dolor, 436
 examen general, 436
 fluidos IV, 437
 función de la vejiga urinaria, 438
 ingesta oral, 437
 monitoreo fetal intraparto, 436
 monitoreo materno, 436-437
 posición materna, 437
 ruptura de membranas, 437-438
 trabajo de parto de segunda etapa, 438
- Maniobra de cuatro pasos, 522
- Maniobra de Gaskin, 522
- Maniobra de Mauriceau, 546, 546f
- Maniobra de McRoberts, 521-522, 521f-522f
- Maniobra de Praga modificada, 547-548, 548f
- Maniobra de Ritgen modificada, 517, 517f
- Maniobra de Zavanelli, 523
 para la extracción pelviana parcial, 548
- Maniobra del atornillado de Woods, 522, 522f
- Maniobras de Leopold, 424-425, 426f, 453, 453f, 540
- Maniobras de Rubin, 522, 523f
- Marcadores inflamatorios. *Véase también tipos específicos*
 maternos, 59
- Marihuana, teratogenicidad, 249
- Masa anexial asintomática, en el embarazo, 1198-1199
- Masa anexial, asintomática, en el embarazo, 1198-1199
- Masa de células internas, blastocisto, 87f, 88, 125
- Masa total de hemoglobina, 65
- Masa ventricular izquierda, 61, 61f
- Masas torácicas, cirugía fetal abierta, 321
- Máscara de embarazo, 53
- Máscara de ventilación, reanimación del neonato, 608, 609f, 610c
- Mastitis, 659, 675-676, 676f
- MCP-1, células mesenquimales del amnios, 97
- Mecanismo de Duncan, 416, 758
- Mecanismo Schultze, 416, 758
- Mecanismos del trabajo de parto, normal, 421-431. *Véase también* Mecanismos del trabajo de parto
 actitud fetal, 422-423, 422f
 cambios en el fondo pélvico, 421
 cambios en la forma de la cabeza fetal, 431, 431f
 diagnóstico, 424-427
 ecografía y radiografía, 426-427
 examen vaginal, 426, 427f
 maniobras de Leopold, 424-425, 426f
 posición fetal, 423-424, 423f-425f (*Véase también* Posición fetal (presentación)
 presentación anterior del occipucio, 423f, 427-431
 compromiso, 427, 429f
 sínclitismo y asinclitismo, 427, 429f
 descenso, 427
 expulsión, 431
 extensión, 429, 430f
 flexión, 429, 429f
 movimientos cardinales del trabajo de parto, 427, 428f
 rotación externa, 428f, 429-431
 rotación interna, 429, 430f
 presentación posterior del occipucio, 431
 situación fetal, 421-422, 422f
 longitudinal, 422, 422f
 oblicuo, 422
 transversal, 422, 422c, 425f
- Mecanotransducción, 410
- Meconio, 135
 embarazo postérmino, 837f, 841, 848
- Mediadores autoinmunes, componentes sanguíneos y séricos, 1259c
- Mediadores inflamatorios, componentes de suero y sangre, 1259c
- Medicaid, 7
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). *Véase también tipos específicos*
 oligohidramnios, 231
 para la artritis reumatoide, 1147
 teratogenicidad, 241
- Medicina nuclear, en el embarazo, 908-909, 909c
- Mediciones fetales, ecografía, 183-184, 1262c-1270c
 circunferencia torácica, por edad gestacional, 1266c
 diámetro cerebeloso, transversal, por edad gestacional, 1269c
 diámetro del saco gestacional, media, 1262c
 índices de Doppler de la arteria umbilical, valores de referencia, 1270c
 longitud de la coronilla a la rabadilla y edad menstrual, 183-184, 184f, 186f, 1263c
 diámetro del saco gestacional y, 1262c
 longitud ósea larga, por edad gestacional, 1237c
 parámetros oculares, por edad gestacional, 1268c
 peso al nacer, percentiles suavizados para gemelos
 con placentación bicoriónica, 1265c
 con placentación monocoriónica, 1265c
 peso por edad gestacional, 1264c
- Mediciones, fetales, 183-184, 184f, 186f, 1262c-1270c. *Véase también* Mediciones fetales, ecografía
- Medidas de mortalidad, muertes infantiles, 4-5
- Médula espinal, fetal, 129
- Meiosis, inversión pericéntrica o paracéntrica, 263, 263f
- Melanoma maligno, 1203-1204
- Melasma gravidarum, 53
- Membrana amniótica, 117
- Membrana perineal, 19, 19f, 20, 20f
- Membranas prematuramente rotas a término, 447-448
- Memoria, 72-73
- Meningitis
 desde el bloqueo espinal, 492
 gonococo, 1240
- Meningocele, ecografía, 193
- Menstruación, última, edad gestacional y, 124, 124f
- Meperidina
 para el trabajo, 487-488, 487c
vs. analgesia epidural espinal combinada, para nulípara en trabajo de parto espontáneo a término, 445-446, 445c
- Mercurio, teratogenicidad, 244
- Mesomelia, 211
- Metabolismo de la grasa, materno, 56-57
 adiponectina, 56
 grelina, 56-57
 hiperlipidemia, 56
 leptina, 56
 visfatina, 57
- Metabolismo de los carbohidratos, materno, 55-56, 55f
 inanición acelerada, 56
 resistencia a la insulina, 56
- Metabolismo del agua, 54-55, 55f
- Metabolismo electrolítico y mineral, materno, 57
 calcio, 57
 efecto Wolff-Chaikoff, 57
 fosfato, 57
 magnesio, 57

- sodio y potasio, 57
yodo, 57
- Metales**
pesados, secuestro placentario, 139
rastros
 embarazo y lactancia, 167c, 168
 fetal, 139
- Metales pesados, secuestro placentario, 139
- Metalotioneín-1, fetal, 139
- Metamorfosis grasa aguda, 1060-1062, 1060f, 1061c
- Metergina, para la atonía uterina, 759-760
- Metformina, en el riesgo de preeclampsia, 727
- Metilergonovina
 para atonía uterina, 759
 para trabajo de parto, tercera etapa, 527
- Metilprednisolona, para lupus, 1142
- Metirapona, para Síndrome de Cushing, en el embarazo, 1131
- Método de días estándar, 695
- Método de empuje, parto por cesárea, 575
- Método de extracción, parto por cesárea, 575
- Método de la mucosa cervical, 695
- Método del ritmo de la temperatura, 695
- Método sintotérmico, 695
- Método Yuzpe, 696
- Métodos de barrera, 693-695
 capuchón cervical, 695
 condón
 femenino, 694, 694f
 masculino, 682c-683c, 693-694
 diafragma más espermicida, 694-695, 694f
- Metoprolol
 para la hipertensión crónica, en el embarazo, 980
 para la migraña, 1158
- Metotrexato (MTX)
 para el aborto, inducido, 361-362, 362c
 para el embarazo tubárico, 377-378, 377c
 vs. cirugía, 379-380
 teratogenicidad, 242-243
- Metritis con celulitis, posparto, 667-670, 667c
- Metronidazol
 para amebiasis, 1228
 para trichomoniasis, 1246-1247
 para vaginosis bacteriana, 1245
- Miastenia gravis, 1165-1166
- Micafungina, para neumonía, 995
- Micofenolato de mofetilo
 para el lupus, 1142
 teratogenicidad, 244
- Miconazol, para candidiasis, 1247
- Microabscesos, listeriosis, 1224, 1224f
- Microangiopatías trombóticas, 1088-1089, 1089c, 1161
- Microcefalia, 184
 cromosómica, 258, 266
 infección, 1120, 1215, 1219, 1225
 malformación, 193
 radiación, 905
- Microdeleciones, 260
- Microduplicaciones, 260, 261c
- Micrognatia, ecografía fetal, 196, 197f
 tratamiento intraparto exutero, 327
- Microinserto Essure, 705, 705f
- Micromelia, 211
- Micropartículas, en la preeclampsia, 714
- Microquimerismo de células fetales, 1139
- Microquimerismo, fetal, 95
 enfermedad tiroidea y autoinmunidad, 1119
 esclerosis sistémica, 1148
 roturas de "barrera" placentarias, 95
 trastornos del tejido conectivo, 1139
- Microvesicometría, 638
- Mielinización, sistema nervioso central fetal, 129
- Mielocéfalo acardio, 880
- Mielocistocelos, imágenes de resonancia magnética fetal, 218, 218f
- Mielomeningocelo
 cirugía fetal abierta, 319-321, 320f, 320c
 ecografía, 193, 193f
 reparación endoscópica fetal, 324
- Mifepristona (RU-486), 1131
 en el parto, 402
 en la maduración cervical, 408
 para aborto, inducido
 primer trimestre, 361-362, 362c
 segundo trimestre, 362c, 363
- Migración neuronal, 129, 129f
- Minerales. *Véase también minerales específicos*
 ingesta, embarazo y lactancia, 167c, 168
 metabolismo, materno, 57
 pruebas de suero y sangre, 1258c
- Minipíldoras, 682c-683c, 693
- Miocardiopatía de periparto, 963-964, 963f
- Miocardiopatía de Takotsubo, 964
- Miocardiopatía restrictiva, 964
- Miocardiopatías
 maternas, 962-964
 cardiomiopatía restrictiva, 964
 clasificación, 962
 dilatada, 963
 displasia arritmogénica del ventrículo derecho, 964
 hipertrofica, 962-963
 miocardiopatía Takotsubo, 964
 periparto, 963-964, 963f
 primaria vs. secundaria, 962
 neonatales, con diabetes materna pregestacional, 1102
- Miocardiopatías hipertroficas, 962-963
- Miocitos, disposición del útero, 50
- Mioclonos-distonía, impresa, 268, 268c
- Miofascitis, posparto, 671
- Miometrio, 24, 24f
 degradación de la uterotonina, acelerada, 407
 equilibrio y quiescencia, control, 403-404
 interacciones actina-miosina, 404, 405f
 involución, puerperio, 653
 monofosfato de guanosina cíclico, 407
 parto, 408
 receptores de oxitocina, 408
 parto, relajación y contracción, 403-407
 receptores acoplados a proteína G, 406-407, 406f
 regulación de potencial de membrana, 404-405, 405f
 respuesta al estrés del retículo endoplásmico, 405-406
 trabajo de parto, 400-401
 uniones gap miometriales, 405, 406f
- Miopatías inflamatorias, 1150-1151
- Miosalpinx, 28, 52
- Miosina cadena larga quinasa, parto, 404
- Misoprostol, 507. *Véase también* Prostaglandina E₁ (PGE₁)
 para aborto inducido
 primer trimestre, 361-362, 362c
 segundo trimestre, 362c, 363
 para aborto quirúrgico, 359
 para atonía uterina, 760
 para maduración cervical
 para prueba de trabajo de parto después de incisión de cesárea, 550
 preinducción, 507
- para trabajo de parto
 inducción y aumento, 508-509
 tercera etapa, 527
- Mitramicina, para hiperparatiroidismo, 1129
- MMP-9, invasión endometrial, 91
- Modelo clínico astuto, 237
- Modos de herencia, 264-270. *Véase también* Herencia, modos de
- Mola. *Véase tipos específicos*
 Breus, 115
 hidatidiforme, 388-393
 invasiva, 388, 394
- Mola de Breus, 115
- Mola hidatidiforme, 388-393
 coexistencia de un feto normal, 881
 completo, 388, 389
 diagnóstico, 391-392, 391f
 embarazo gemelar, 390
 embarazos posteriores, 396
 epidemiología y factores de riesgo, 389
 hallazgos clínicos, 390-391, 391f
 hallazgos históricos, 388-389, 389f
 manejo, 392-393, 392c
 parcial, 388, 389
 patogénesis, 389-390, 389f, 390c
 β-hCG, 391
- Mola invasiva, 388, 394
- Moldeamiento, cabeza fetal, 431, 431f
 contracciones Braxton Hicks, 431, 431f
 distocia, 431, 431f, 455
- Moléculas de adhesión celular (CAM), implantación, 88
- Monitoreo de frecuencia cardíaca, electrónico fetal, línea de base, 457-470
 actividad cardíaca basal, 459-464
 arritmia cardíaca, 462-464, 464f
 aumento abrupto de la línea de base, 462, 464f
 definición, 459, 460c
 frecuencia cardíaca sinusoidal, 464, 464f
 línea de base errante, 461
 tasa, 459-461
 bradicardia, 459, 461, 461f
 influencias aceleradoras, 459, 460c
 influencias desaceleradoras, 459, 460c
 quimiorreceptores en, 459-461
 sinusoidal, 464, 464f
 taquicardia, 461
 variabilidad de latido a latido, 335, 458, 461-462, 461f, 463f
 aumentada, 462
 disminuida, 462
- admisión, embarazos de bajo riesgo, 469-470
- beneficios, 477
- bradicardia, 459, 461, 461f
- cambios periódicos, 464-469
 aceleraciones, 335, 335f, 464, 465
 definición, 464
 desaceleraciones, 464-469
 compresión de la cabeza, 465-466, 465f
 insuficiencia uteroplacentaria, 465, 466
 prolongado, 468-469, 468f-469f
 tarde, 466, 466f
 temprano, 464-466, 465f
 variable, 466-468, 466f-468f
 nomenclatura, 464-465
 complicaciones, 481
- estado fetal no tranquilizador,
 recomendaciones, 478, 478c
- externa (indirecta), 458-459
- influencias aceleradoras, 459, 460c
- influencias desaceleradoras, 459, 460c
- interna (directa), 457-458, 457f-459f

- interpretación computarizada, 470
línea base errante, 461
parálisis cerebral, 623-624
patrones de frecuencia cardíaca, 459, 460c
lesión cerebral, 476-477, 476f
segunda etapa del trabajo de parto, 469, 469f
 compresión del cordón, 465, 469, 469f
 quimiorreceptores en, 459-461
 recomendaciones, actual, 478, 478c
 sinusoidal, 464, 464f
 taquicardia, 461
Monitoreo directo, fetal, 457-458, 457f-459f
Monitoreo electrónico indirecto, 458-459
Monitoreo fetal electrónico, 457-470
 actividad cardíaca basal, 459-464, 460c (*Véase también* Monitoreo de la frecuencia cardíaca, electrónica fetal)
 cambios periódicos en la frecuencia cardíaca fetal, 464-469
 complicaciones, 481
 externas (indirectas), 458-459
 internas (directas), 457-458, 457f-459f
 intraparto, trabajo de parto, 436
 patrones de frecuencia cardíaca, 459, 460c
 admisión, embarazos de bajo riesgo, 469-470
 interpretación computarizada, 470
 segunda etapa del trabajo de parto, 469
 trauma, 930
Monitoreo interno (directo), fetal, 457-458, 457f-459f
Monitoreo materno, trabajo de parto, 436-437
Monitoreo uterino ambulatorio, parto pretérmino, 814
Monitoreo uterino, ambulatorio, parto pretérmino, 814
Monitorización electrónica externa (indirecta), 458-459
Monocitos, fetales, 137
Monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), parto, 407
Mononitrato de isosorbida, para la maduración cervical previa a la inducción, 507
Mononucleosis del virus de Epstein-Barr, hemólisis autoinmune de, 1078
Monosomía, 258
 autosómica, 347
 definición, 254
Monosomía autosómica, 347
Monosomía X, aborto euploide, 347
Monóxido de carbono, 999
 envenenamiento, 999-1000
Monte de venus, 16, 17f
Morbilidad, a largo plazo, en la obesidad materna, 941
Morbilidad, embarazo múltiple
 fetal, 863-864
 materna, 864
Morbilidad, fetal, relacionada con trauma, 927
Morbilidad, infantil, parto vaginal operativo, 556
Morbilidad, materna
 abrupción placentaria, 769, 769c
 asociada a obesidad, 938, 938f
 hipertensión, crónica, en el embarazo, 978
 parto por cesárea, 568-569
 severa, 6, 7c
 sobrecrecimiento, fetal, 857-858, 858c
 tardío, puerperio, 663, 663c
 trastornos hipertensivos del embarazo, 978
Morbilidad, neonato, nacimiento pretérmino, 805-809, 805c
 nacimiento pretérmino tardío, 807-809
 complicaciones obstétricas, 808, 808f
 distribución, 807-808, 807f
 tasa de mortalidad neonatal, 808-809, 808f
 tasas de morbilidad neonatal, 808-809, 808c
 umbral de viabilidad, 805-807
 definición, 805
 manejo clínico, 806-807, 807c
 periodo periviable, 805
 sobrevivencia neonatal periviable, 806, 806f, 806c
Morbilidad, perinatal
 cirugía, 901, 901c
 embarazo postérmino, 836, 836c
 hipertensión, crónica, 979-980, 979f
 lupus eritematoso sistémico, 1142-1143
 medicaciones, 901
 obesidad, 940-941
 restricción del crecimiento fetal, 847, 847f, 848
 sobrecrecimiento, fetal, 857-858, 858c
Morfina, para trabajo de parto, 487c, 488
Mortalidad maternal. *Véase* Mortalidad, materna
Mortalidad, embarazo múltiple
 fetal, 863-864
 materna, 864
Mortalidad, fetal. *Véase también* Nacido muerto
 coagulopatías, 785
 definición, 645
 relacionado con trauma, 927
 tasas, 645, 645f
Mortalidad, infantil, 804, 804c
 nacimiento pretérmino, 804, 804c
 tasa, 3
Mortalidad, materna
 abrupción placentaria, 769, 769c
 directa, 3
 hipertensión, crónica, en el embarazo, 978
 indirecta, 3
 parto por cesárea, 568-569
 rango de mortalidad materna, 4, 5-6, 5f-6f
 suicidio, 1173
 trastornos hipertensivos del embarazo, 978
Mortalidad, perinatal
 embarazo postérmino, 836, 836f, 836c
 hipertensión, crónica, 979-980, 979f
 bloqueo cardíaco congénito, 1143
 síndrome de lupus neonatal, 1142-1143
 lupus eritematoso sistémico, 1142-1143
 bloqueo cardíaco congénito, 1143
 síndrome de lupus neonatal, 1142-1143
 medidas, 4, 4f, 5f
 obesidad, 940
 parto por cesárea, prior, 593
 restricción del crecimiento, fetal, 847, 847f, 848
Mórula, 87f, 88
Mosaicismo cromosómico, 263-264
 gonadal, 264
 placenta confinada, 263-264
Mosaicismo gonadal, 264
Mosaicismo, cromosómico, 263-264
 gonadal, 264
 placenta confinada, 263-264
Mosaico de la placenta confinada (CPM), 263-264, 852
Movimiento de la pared torácica, fetal, paradójico, 333, 333f
Movimiento paradójico de la pared torácica, fetal, 333, 333f
Movimientos cardinales del trabajo de parto, 427, 428f
Movimientos fetales, 331-333
 aplicación clínica, 332-333
 fisiología, 331-332, 332f
Movimientos, fetales, 331-333
 aplicación clínica, 332-333
 fisiología, 331-332, 332f
Moxibustión, para version cefálica externa, 550
Muerte. *Véase también* Mortalidad; tipos específicos
 asociada al embarazo, 4
 cerebro materno, 931, 1168-1169
 fetal, 3
 lactante, 3
 materna
 directa, 3
 indirecta, 3
 neonatal
 temprana, 3
 tardía, 3
 no materna, 4
Muerte asociada al embarazo, 4
Muerte cerebral, materna, 931, 1168-1169
Muerte fetal
 definición, 3
 tasa, 3, 4, 5f
Muerte materna directa, 3
Muerte materna indirecta, 3
Muerte neonatal
 tardía, 3
 tasa, 3, 4, 5f
 temprana, 3
Muerte no materna, 4
Muerte relacionada con el embarazo, 4
Muesca diastólica, 214, 726
Muestras de vellosidades coriónicas (CVS), 293-294, 293f, 294f
Muestreo de sangre del cuero cabelludo fetal, 470, 470f
Muestreo de sangre del cuero cabelludo, fetal, 470, 470f
Muestreo de sangre fetal, 294-295, 295f
 cuero cabelludo, 470, 470f
Muestreo de sangre umbilical percutánea (PUBS), 294-295, 295f
Muestreo sanguíneo, fetal, 294-295, 295f
 cuero cabelludo, 470, 470f
Mujeres afroamericanas, mortalidad materna, 6, 6f
Mujeres hispanas, mortalidad materna, 6, 6f
Multidetector CT (MDCT)
 angiografía pulmonar, embolismo pulmonar, 907, 1016-1018, 1018f
 en el embarazo, 908
Múltipara, 161
 riesgo de placenta previa, 775
Múltiple de la mediana (MoM), 281
Músculo bulboesponjoso, 19-20, 19f, 20, 20f
Músculo compresor de la uretra, 20, 20f
Músculo del esfínter uretrovaginal, 20, 20f
Músculo elevador del ano, 20, 20f
 trabajo de parto, 415
Músculos isquiocavernosos, 19f, 20, 20f
Músculos perineales transversales superficiales, 19f, 20, 20f
Mutación del factor V Leiden, 1005f, 1006c, 1007. *Véase también* Trombofilias
Mutaciones del gen BRCA2, 1200
Mutilación genital femenina, parto vaginal, 524-525, 525c
Muy bajo peso al nacer, 3, 803
Mycobacterium leprae, 1224-1225

N

- N-acetilcisteína, 1068
- Nacido muerto, 3, 644-649
- anterior, embarazo posterior, 648-649, 649c
 - aspectos psicológicos, 648
 - causas, 645-646, 646c
 - con hipertensión, crónica, 980
 - evaluación, feto muerto, 646-648, 647f
 - autopsia, 648
 - después del aborto en el segundo trimestre, 364
 - evaluación de laboratorio, 646-648
 - examen clínico, 646, 647f
- factores de riesgo, 646, 647c
- incidencia, 644-645, 644f, 645f
- cambios, 649
 - mortalidad, fetal
 - definición, 645
 - tasas, 645, 645f - obesidad, 940
 - regla de 39 semanas, 649
 - tasa, 3
- Nacimiento. *Véase también temas específicos*
- definición, 3
 - en el hogar, 8
 - pretérmino, 802-828 (*Véase también* Nacimiento pretérmino)
 - vivo, 3
- Nacimiento en agua, 524
- Nacimiento en el hogar, 8
- parto vaginal, 524
- Nacimiento pretérmino, 802-828
- caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona, ineficacia, 7
 - causas, 809-812
 - citocinas, origen, 811
 - disfunción cervical, 810
 - distensión uterina, 809
 - embarazo múltiple, 812
 - estrés materno-fetal, 809-810
 - infección, 810-811
 - microbiota vaginal, 811 - respuestas inflamatorias, 810-811
 - ruptura prematura de membranas pretérmino, 811-812
 - trabajo de parto pretérmino espontáneo, 809-811 - definición, 803-804
 - diabetes pregestacional, 1100
 - diagnóstico
 - cambio cervical, 814
 - fibronectina fetal, 814
 - manejo de la longitud cervical, 815
 - monitorización uterina ambulatoria, 814
 - síntomas, 814 - embarazo múltiple, 812, 873, 885-887
 - predicción, 885
 - prevención
 - cerclaje cervical, 886
 - pesario, 886
 - reposo en cama, 885
 - terapia de progesterona, IM, 885 - retraso en el parto del segundo gemelo, 887
 - ruptura prematura de membranas pretérmino, 819-822, 886-887
 - terapia de progesterona, vaginal, 885-886
 - tocólisis, profiláctica, 885
 - trabajo de parto pretérmino, tratamiento, 886
 - factores contribuyentes
 - enfermedad periodontal, 812-813
 - estilo de vida, 812
 - genética, 812 - infección
 - profilaxis antibiótica, 813
 - vaginosis bacteriana, 813 - intervalo entre embarazos, 813
 - nacimiento pretérmino anterior, 813
 - incidencia, Estados Unidos; 804, 804f
 - manejo, 819-828
 - ruptura prematura de membranas pretérmino, 819-822 (*Véase también* Ruptura prematura de membranas pretérmino (PPROM))
 - trabajo de parto pretérmino con membranas intactas, 822-828 (*Véase también* Trabajo de parto pretérmino con membranas intactas, manejo)
- morbilidad, neonato, 805-809, 805c
- nacimiento pretérmino tardío, 807-809
- complicaciones obstétricas, 808, 808f
 - distribución, 807-808, 807f
 - tasas de morbilidad neonatal, 808-809, 808c
 - tasas de mortalidad neonatal, 808-809, 808f
- umbral de viabilidad, 805-807
- definición, 805
 - manejo clínico, 806-807, 807c
 - periodo periviable, 805
 - supervivencia perinatal neonatal, 806, 806f, 806c
- mortalidad, infantil, 804, 804c
- peso al nacer
- bajo, 803
 - extremadamente bajo, 803
 - muy bajo, 803
- pretérmino tardío, 804
- pretérmino temprano, 804
- prevención, 815-819
- cerclaje cervical, 815-816, 816f
 - compuestos progestágenos, nacimiento pretérmino anterior, 816-817, 817c
 - compuestos progestágenos, profilaxis, 816
 - estudio OPTIMUM, 818
 - progesterona, sin nacimiento prematuro anterior, 817-818, 817c, 818c
 - programas de salud pública, basados en aspectos geográficos, 819, 819f
- regla de 39 semanas, 648-649, 804
- ruptura prematura de membranas pretérmino, 819-822, 886-887
- tamaño
- apropiado para la edad gestacional, 803
 - grande para la edad gestacional, 803
 - pequeño para la edad gestacional, 803
 - restricción del crecimiento fetal, 803 (*Véase también* Restricción del crecimiento fetal)
 - tasas, Estados Unidos; 4, 4c
 - tendencias de la tasa, 804-805
 - factores, 805
 - metodología, 804, 804f
- Nacimiento rápido. *Véase* Oxitocina
- Nacimiento vivo, 3
- Nalbufina, para el trabajo de parto, 488
- Natalizumab
- para la enfermedad de Crohn, 1051
 - para la esclerosis múltiple, 1165
- Náuseas, durante el embarazo, 174. *Véase también* Hiperemesis gravídica
- Necrosis cortical aguda, 1037
- abrupción de placenta, 772
- Necrosis cortical, aguda, 1037
- abrupción placentaria, 772
- Necrosis hepática fulminante, 1062
- Necrosis tubular aguda, en preeclampsia, 720
- Nefrectomía, unilateral, embarazo posterior, 1026
- Nefritis lúpica, 1141
- Nefritis, lupus, 1141
- Nefrolitiasis, 1030
- Nefropatía diabética, 1103
- Nefropatía IgA, 1032
- Nefropatía por reflujo, 1029-1030
- Nefropatía, restricción del crecimiento fetal, 850
- Neisseria gonorrhoeae*, 1239-1240
- infección del neonato, 613
 - infección diseminada, 1240
 - infección por IUD, 684
 - pruebas prenatales, 163
- Neonato, 606-616. *Véase también temas específicos*
- atención de rutina, 614-616
 - alimentación y pérdida de peso, 615
 - circuncisión masculina, 161f, 615-616
 - cuidado de la piel y el cordón umbilical, 615
 - estimación de edad gestacional, 614-615
 - habitación y alta hospitalaria, 616
 - heces y orina, 615
 - hiperbilirrubinemia, neonatal, 615 - atención preventiva, 613-614
 - análisis, 614, 614c
 - inmunización contra la hepatitis B, 614, 1065
 - profilaxis de infecciones oculares, 613-614
 - virus zika, 614
 - vitamina K, 614
 - cuidado en la sala de partos, 607-610 (*Véase también* Cuidado de la sala de partos, neonato)
 - evaluación, condición del neonato, 610-613 (*Véase también* Evaluación, condición del neonato)
 - respiración de aire, transición a, 606-607
- Neonato postérmino, 3
- Neonato prematuro, 3, 636-642. *Véase también trastornos específicos*
- complicaciones de la prematuridad, 636, 636c
 - enterocolitis necronizante, 638-639
 - parálisis cerebral, 640-642
 - retinopatía de prematuridad, 639
 - síndrome de distrés respiratorio, 636-638
 - trastornos cerebrales, 639-640
- Neonato, pretérmino, 3, 636-642. *Véase también trastornos específicos*
- complicaciones de la prematuridad, 636, 636c
 - enterocolitis necrosante
 - parálisis cerebral, 640-642
 - retinopatía de prematuridad, 639
 - síndrome de distrés respiratorio, 636-638
 - trastornos cerebrales, 639-640
- Neoplasia intraepitelial cervical (CIN), 1193-1194, 1194c
- citología e histología anormales, 1193, 1194c
 - conización cervical, 1193-1194
 - virus del papiloma humano, 1193
- Neoplasia intraepitelial vaginal (VAIN), 1200
- Neoplasia intraepitelial vulvar (VIN), 1200
- Neoplasia trofoblástica gestacional (GTN), 393-396
- clasificación histológica, 394-395
 - coriocarcinoma gestacional, 394-395, 395f
 - mola invasiva, 388, 394
 - tumor trofoblástico del sitio placentario, 395
 - tumor trofoblástico epiteloide, 395
- definición, 388
- diagnóstico, estado y puntuación de pronóstico, 393-394, 394c

- embarazos posteriores, 396
etiología, 393
hallazgos clínicos, 393
tratamiento, 395-396
- Neoplasias de células asesinas naturales, 1202-1203
- Neoplasias del tracto reproductivo, 1192-1200
anomalías en la prueba de PAP, 1193, 1194c
cuello uterino, 1192-1195
cáncer invasivo de cuello uterino, 1194-1195, 1195f
neoplasia epitelial, 1193-1194, 1194c
pólipo endocervical, 1192-1193
incidencia, 1192, 1192f
ovario, 1197-1200
cáncer de ovario, 1199-1200
complicaciones, 1198
diagnóstico, 1198, 1198f
embarazo luteoma, 1199
hyperreactio luteinalis, 1199
incidencia, 1197
masa anexial asintomática, 1198-1199
quistes anexiales, 1200
síndrome de hiperestimulación ovárica, 1199
tipos, 1197-1198
tumores de ovario relacionados con el embarazo, 1199
útero, 1195-1197
leiomiomas, 1195-1197, 1196f, 1197f
lesiones endometriales, 1197
vulva y vagina, 1200
- Neoplasmas ováricos, 1197-1200
cáncer de ovario, 1199-1200
complicaciones, 1198
diagnóstico, 1198, 1198f
embarazo luteoma, 1199
hyperreactio luteinalis, 1199
incidencia, 1197
masa anexial asintomática, en el embarazo, 1198-1199
quistes anexiales, 1200
síndrome de hiperestimulación ovárica, 1199
tipos, 1197-1198
tumores de ovario relacionados con el embarazo, 1199
- Nervio facial
parálisis de Bell, 1167, 1167f
traumatismo, neonato, 630, 630f
- Nervio iliohipogástrico, 15-16, 15f
- Nervio perineal, 22-23, 22f
- Nervio pudendo, 22-23, 22f
- Nervios espláncnicos, 27f, 28
- Nervios hipogástricos, 27f, 28
- Nervios ilioinguinales, 15-16, 15f
- Nervios intercostales, 15-16, 15f, 16f
- Nervios parasimpáticos, pélvicos, 27f, 28
- Nervios simpáticos, pélvicos, 27, 27f
- Nervios subcostales, 15-16, 15f, 16f
- Neumonía, 992-995
adquirida en la comunidad, 992
asociados a la atención médica, 992
bacterial, 992-994, 992f, 993c
clasificación, 992
hongos y parásitos
hongos, 995
Pneumocystis, 994-995
incidencia, 992
influenza, 994
síndrome respiratorio agudo severo, 995
varicela, 994
- Neumonía adquirida en el hospital (HAP), 992
- Neumonía adquirida en la comunidad (CAP), 992
- Neumonía asociada a la atención médica (HCAP), 992
- Neumonía fúngica, 994-995
- Neumonía por blastomycosis, 995
- Neumonía por coccidioidomycosis, 995
- Neumonía por criptococosis, 995
- Neumonía por *Haemophilus influenzae*, 992-994, 993c
- Neumonía por histoplasmosis, 995
- Neumonía por influenza, 994
- Neumonía por *Legionella*, 992-994, 993c
- Neumonía por micoplasma, hemólisis autoinmune de, 1078
- Neumonía por *Streptococcus pneumoniae*, 992-994, 993c
- Neumonía por varicela, 994
- Neumonitis, micótica, 1228
- Neurofibromatosis, 1130, 1188
- Neurofisina, 416
- Neurohipófisis, fetal, 136
- Neuropatía diabética, 1104
- Neuropatías obstétricas, 661
- Neuropatías, 1166-1167
mononeuropatías, 1166
obstétrica, 661
parálisis de Bell, 1167, 1167f
polineuropatías, 1166
síndrome de Guillain-Barré, 1166
síndrome del túnel carpiano, 1167
- Neuropéptido Y, placentario, 99c, 102
- Nexplanon, 685-68
técnica de inserción, 688-689, 688f
- Nifedipina
para la hipertensión con preeclampsia-eclampsia, 740
para la hipertensión crónica, en el embarazo, 980-981
- Nitinol, esterilización transcervical, 705
- Nitrofurantoína, teratogenicidad, 242
- Nitroglicerina, para problemas de frecuencia cardíaca fetal, 475, 475c
- Nomenclatura del cariotipo, 254, 255c
- Norplant-2, 688
- NovoSeven, para hemorragia, 790
- Nudos, cordón umbilical, 119
- Nuligrávida, 160
- Nulípara, 160
- Nutrición enteral
para la hiperemesis gravídica, 1046
por trastornos gastrointestinales, 1043, 1043c
- Nutrición parental
para la hiperemesis gravídica, 1046
para trastornos gastrointestinales, 1043, 1043c
- Nutrición, fetal
en la restricción del crecimiento fetal, 850
sobre crecimiento fetal, 845
- Nutrición, materna, 137-139
ácidos grasos libres y triglicéridos, 138
aminoácidos, 139
en la formación de gemelos, 866-867
en la restricción del crecimiento fetal, 850
glucosa y crecimiento fetal
macrosomía fetal, 138
transporte de glucosa, 138
iones y metales traza, 139
leptina, 138
metales pesados, secuestro placentario, 139
para trastornos gastrointestinales, 1043, 1043c
- proteínas, 139
vitaminas, 139
- NuvaRing, 692-693, 692f
- NYHA clase I y II, 951-952
- NYHA clase III y V, 952-953
- O**
- Ob/Gin hospitalista, 8
- Obamacare, 6
- Obesidad supermórbida, 936, 939
- Obesidad, materna, 936-945
cirugía bariátrica, 943-945
embarazo, 944-945
procedimientos restrictivos de malabsorción, 944, 944f
procedimientos restrictivos, 943-944, 944c
cirugía laparoscópica en el embarazo, 887-888
clasificación, 936
definiciones, 936
embarazo y, 938-943
diabetes gestacional, 939
efectos adversos del embarazo, 939, 939c
en los resultados del embarazo, 939, 940f
morbilidad materna, 938-940, 939c
morbilidad, descendencia a largo plazo, 941
morbilidad, perinatal, 940-941
mortalidad, perinatal, 940
prevalencia, 938, 939f
en enfermedades cerebrovasculares, 1160
en macrosomía, con diabetes gestacional, 1111
en niñas y mujeres, 936, 937f
enfermedad del hígado graso no alcohólico, 938
fisiopatología adiposa, 936-937
manejo, 941-943
anteparto, 941-942
atención prenatal, 942
aumento de peso, materno, 941
intervención dietética, 941-942
intraparto, 942-943, 943f
inducción del trabajo de parto, 942
parto por cesárea, 942
preocupaciones quirúrgicas, 943, 943f
riesgos de anestesia, 942
morbilidad asociada a la obesidad, 938, 938f
prevalencia, 936, 937f
síndrome metabólico, 937, 938c
tratamiento, 938
- Objetivo de mamífero trofoblástico del complejo de rapamicina 1 (mTORC1), fetal, 139
- Obstrucción de la salida de la vejiga, 210
- Obstrucción de la unión ureteropélvica, 208
- Obstrucción del intestino grueso, ecografía fetal, 207
- Obstrucción intestinal, 1051-1052, 1052f
- Occipucio anterior derecho (ROA), 423f, 427
- Occipucio derecho posterior (ROP), 424f, 430f, 431
- Occipucio derecho transversal (ROT), 424f, 427
- Occipucio izquierdo anterior (LOA), 423f, 427
- Occipucio izquierdo posterior (LOP), 423f, 431
- Occipucio izquierdo transversal (LOT), 427, 430f
- Oclusión traqueal endoscópica fetal (FET), 323-324, 323f
- Oclusión traqueal endoscópica, cirugía fetoscópica, 323-324, 323f
- Octreotide, para acromegalia, 1133
- Ocupación, en el embarazo, 170. Véase también Teratógenos
- aborto involuntario, 348
fatiga, atención prenatal, 170

- Ojos, maternos, 73
de Texas están sobre ti. *Véase* Obstétricos Williams
- Oligohidramnios "límitrofes", 232
- Oligohidramnios, 189, 225, 230-232
"borderline", 232
amnioinfusión para, 476
anomalías congénitas, 231
de inicio temprano, 231
después de la mitad del embarazo, 231, 231c
diagnóstico ecográfico, 230
embarazo postérmino, 231, 837-838, 838f, 839, 839f
etiología, 230-231
hipoplasia pulmonar, 232
lesiones por deformidad, 631
manejo, 232
medicación, 231
presentación clínica, 230
pronóstico, 230
resultados del embarazo, 231-232
- Olisalazina, para la colitis ulcerosa, 1050
- Onapristona, en el parto, 402
- Ondansetron, por hiperemesis gravídica, 1045
- Onfalocoele, ecografía fetal, 205-206, 206f
- Opiáceos-narcóticos, teratogenicidad, 248-249
- Orificio cervical, 23-24
- Orina, neonato, 615
- Ortho Evra, 692
- Oseftalmivir, 1214
- Osteitis púlica, 662
- Osteocondrodisplasia, 210
- Osteogénesis imperfecta, 210, 211, 211f, 1151
- Osteoporosis
asociada al embarazo, 1129-1130, 1129f
inducida por heparina, 1015
- Ostomía, embarazo y, 1051
- Ovarios, 24f, 28, 51-52
quistes de teca-luteína, 52, 391f
reacción decidual, 51-52
relaxina, 52
- Ovocitos, 81, 82, 83f
- Ovotesticular, definido, 39
- Ovulación, 124f
- Oxcarbazepina, teratogenicidad, 1160c
- Óxido nítrico
en la preeclampsia, 716
materno, 63-64
para el síndrome de distrés respiratorio, neonato pretérmino, 637
- Óxido nítrico, para trabajo de parto, 488
- Oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO)
EXIT a, 328
para el síndrome de aspiración de meconio, 620
para el síndrome de distrés respiratorio agudo, 920, 994
para hernia diafragmática congénita, 198
para trastornos cardiovasculares, 965
trauma y cuidados críticos, 920
- Oximetría de pulso fetal, 471, 471f
- Oxitocina
después de una cesárea, 576
fetal, 136
lactancia, 657
materna, 69
células epiteliales amnióticas, 96
para el aborto, inducido, 362c, 364
para la atonía uterina, 759
para la inducción y el aumento del trabajo de parto, 509-511, 509c
administración IV, 509-510, 509c
detención de fase activa, 510-511
presiones de contracción uterina, 510
riesgos vs. beneficios, 510
para la maduración cervical, en la prueba del trabajo de parto después de la cesárea, 550
para trabajo de parto, tercera etapa, 527
parto, 416
- P**
- Paladar hendido aislado, 197
- Páncreas, fetal, 135
- Pancreatitis, 1070-1071, 1071c
hígado graso agudo del embarazo, 1062
- Pápulas urticariales pruriginosas y placas de embarazo (PUPPP), 1185c, 1186, 1186f
- Paradoja de la obesidad, 938
- ParaGard T 380A, 681-685. *Véase también* Dispositivos intrauterinos (IUD)
- anticoncepción de emergencia, 696c, 697
dispositivo, 681, 681f
inserción, 685, 687f
- Parálisis cerebral
definición, 640-641
estudios de gas en sangre del cordón umbilical, 624
glóbulos rojos nucleados y linfocitos, 624
incidencia y correlaciones epidemiológicas, 622-623, 623f, 623c
monitoreo de la frecuencia cardíaca, intraparto fetal, 623-624
neonato pretérmino, 640-642
incidencia, 641
neuroprotección, 642
riesgos, 641-642
neonato, 622-624
neuroimagen, 624-625
puntajes de Apgar, 624, 624c
tipos, 622, 642
- Parálisis de Bell, 1167, 1167f
- Parálisis de Duchenne, neonato, 630
- Parálisis de Klumpke, neonato, 630
- Parálisis Erb, neonato, 630
- Parálisis facial, neonato, 630, 630f
- Parametrio, 25
- Parámetros oculares, fetales, por edad gestacional, 1268c
- Parásitos externos dobles, 875f, 876
- Parche transdérmico, 692
- Parche, anticonceptivo transdérmico, 692
- Pared abdominal, 53
diástasis de rectos, 53
estrías gravídicas, 53
- Paridad, aumento de embarazos múltiples, 866, 866f
- Parte de presentación, 422
- Parto. *Véase también tipos y temas específicos*
asma en, 991
con anticoagulación, 1015-1016
y trombosis venosa profunda, 1014
con diabetes pregestacional, 1106-1107, 1107c
con hemoglobinopatías de células falciformes, 1083
con hipertensión, crónica, 983-984
con HIV, materna, 1249
con preeclampsia, 729
retrasado, 730-733, 732f, 732c, 733f (*Véase también* Preeclampsia)
glucocorticoides, para la maduración pulmonar, 733, 733c
de triples o gestación de alto orden, 890-891
- diabetes gestacional, 1113
placenta y membranas, 415-416, 415f, 416f
por rotura prematura pretérmino de membranas, 819-821
por trabajo de parto pretérmino con membranas intactas, 827
restricción del crecimiento fetal, 856
- Parto. *Véase* Trabajo de parto
- Partograma
trabajo de parto anormal, 443
trabajo de parto normal, 439
- Parto con fórceps, 557-562
aplicación de bisturí y parto, 557-560, 557f-559f
diseño, 557, 557f
fórceps, 557, 557f
para extracción pelviana parcial, 546-547, 547f
posiciones occipitales posteriores, 560-561, 560f-561f
posiciones transversales del occipicio, 561-562, 562f
presentaciones de frente, 561
- Parto pelviano, 539-550.
- Parto por cesárea electiva repetida (ERCD), 592. *Véase también* Parto, cesárea, anterior
- Parto por cesárea Pfannenstiel-Kerr, 572f-577f, 573-578
adherencias, 578
convulsión de eclampsia en, 719-720
en preeclampsia, 719
expulsión de la placenta, 576-577, 577f
parto del feto, 575-576, 575f-576f
pH, suero
pruebas de suero y sangre, 1260c
reparación uterina, 577, 577f
uterino, 574-575, 574f
- Parto por cesárea por solicitud materna (CDMR), 569
- Parto por cesárea. *Véase* Parto, cesárea
- Parto vaginal después de cesárea (VBAC), 591-592, 592c. *Véase también* Parto, cesárea, previa 2018, 600, 600f, 600c
embarazo múltiple, 890
- Parto vaginal, 516-533. *Véase también* Parto, vaginal
- Parto, cesárea, 567-571
abrupción de placenta, 772
analgesia
bloqueo epidural lumbar continuo a tasas de, 495, 496f
bloqueo espinal, 491
infiltración local, 497-498, 497f
atención posoperatoria, 585-586
alta hospitalaria 585-586
atención hasta alta hospitalaria
analgesia, signos vitales, fluidos IV, 585
función de vejiga e intestino, 585-586
rehabilitación y cuidado de heridas, 586
evaluación de euvolemia, 585
serie de recuperación, 585
definición, 567
electiva
parto por cesárea iterada electiva, 592
por sobrecrecimiento, fetal, 859
embarazo múltiple, 547f, 890
incidencia, Estados Unidos, 567-568
indicaciones, 567-568, 568c
obesidad, 942-943
perimortem, 931
placenta mórbida adherente, 781-782
placenta previa, 777
postérmino, 838, 838f, 840, 841

- postmortem* o *perimortem*, 567
 preparación del paciente, 569-571
 atención preoperatoria, 570
 consentimiento informado, 569-570
 disponibilidad para el parto, 569
 prevención de infecciones, 570-571
 seguridad quirúrgica, 571
 tiempo, 570
 presentación pelviana, factores, 542, 543c
 previo, en D y E, 363
 riesgos, 568-569
 a solicitud materna, 569
 morbilidad neonatal, 569
 mortalidad y morbilidad materna, 568-569
 tasa, 4, 4c, 8
 terminología, 567
 trauma, 929-930
 tromboprolifaxis, 1019-1022, 1020c
- Parto, cesárea, previa, 591-600
 candidatos, prueba de trabajo de parto, 594-597
 gestacional múltiple, 596
 incisión uterina, previa, 594-596
 cierre, 595
 imágenes, 595-596
 número, 595
 tipo, 594-595, 594c, 595f
 indicación de parto por cesárea, previa, 596
 intervalo entre partos, 596
 muerte fetal, 596-597
 obesidad, materna, 596
 parto vaginal, previa, 596
 ruptura uterina, previa, 596
 tamaño y estado fetal, 596
 consideraciones acerca del trabajo de parto y el parto, 597-598
 analgésia epidural, 598
 atención intraparto, 597
 exploración de la cicatriz uterina 597f, 598
 maduración cervical y estimulación del trabajo de parto, 597-598
 tiempo, 597, 597f
 controversia, historia, 591-592, 592f
 factores, 592, 593c
 parto vaginal después de la cesárea, 2018, 600, 600f, 600c
 partos múltiples por cesárea repetidas, 599-600, 599f
 placenta previa, 775
 riesgos del canal de parto, 593-594
 fetales y neonatales, 594-595
 maternos, 594, 595c
 ruptura de la cicatriz uterina, 598-599, 598f
- Parto, cesárea, técnica, 571-580
 histerotomía, 573-580
 adherencias, 578
 cierre abdominal, 578
 incisión clásica de la cesárea, 578-580
 incisión uterina y reparación, 579-580, 579f
 indicaciones, 578-579
 incisión, cesárea baja transversa, 572f-577f, 573-578
 expulsión de la placenta, 576-577, 577f
 parto del feto, 575-576, 575f-576f
 reparación del útero, 577, 577f
 uterina, 574-575, 574f
 técnica de Joel-Cohen, 578
 técnica de Misgav Ladach, 578
 laparotomía, 571-573
 incisión vertical en línea media, 573
 incisiones transversales, 571-572
- Parto, embarazo múltiple, 887-891
 canal
 presentación cefálica-cefálica, 888
 presentación cefálica-no encefálica, 888-889, 889c
 presentación pelviana, primer gemelo, 889
 cesárea, 547f, 890
 parto vaginal después del parto por cesárea, 890
 parto vaginal, segundo gemelo, 889-890, 890f
 sincronización, 887-888
 triple o gestación de orden superior, 890-891
- Parto, pelviano, manejo del trabajo de parto y parto, 543-549
 extracción pelviana parcial, 544-548
 brazo nual, 546, 546f
 parto en cefálico
 fórceps, 546-547, 547f
 incisión de Dührssen, 548, 548f
 maniobra de Mauriceau, 546, 546f
 maniobra de Zavanelli, 548
 maniobra modificada de Praga, 547-548, 548f
 sinfisiotomía, 548
 extracción pelviana total, 548-549
 pelviana completa, 548-549, 548f
 pelviana franca, 544, 549
 pelviana incompleta, 548-549
 inducción y aumento del trabajo de parto, 543
 manejo del trabajo de parto, 543
 métodos vaginales, 543
 parto pelviano espontáneo, 543-544, 544f
- Parto, presentación pelviana, 539-550. Véase *también* Presentación pelviana
 canal de parto, 540-541
 feto pelviano a término, 541
 feto pelviano pretérmino, 541
 clasificación, 539-540
 completo, 539, 549f
 feto estereoscópico, 540
 franco, 539, 539f
 incompleto, 539, 540f
 complicaciones, 542
 diagnóstico
 exámenes, 540
 factores de riesgo, 540
 feto volador, 540
 imágenes, 542
 parto por cesárea, factores, 542, 543c
 resumen de toma de decisiones, 542, 543c
 versión cefálica externa, 549-550
 analgésia de conducción, 550
 complicaciones, 549
 indicaciones, 549
 moxibustión, 550
 técnica, 549-550, 550f
 tocólisis, 550
- Parto, tardío
 coagulopatías, 785
 preeclampsia, 730-733, 732c, 733c
- Parto, vaginal, 516-533
 abrupción de la placenta, 772-773
 bloqueo espinal para, 490-491
 cáncer cervical invasivo, 1195
 cirugía reconstructiva pélvica anterior, 525
 cuidado de laceración perinatal, 533
 cuidado posparto, inmediato, 527-533
 episiotomía, 529-531, 529f
 fundamentos, 527
 laceraciones del canal del parto, 527-529, 528f
 laceraciones y reparaciones de episiotomía, 530f-533f, 531-532
 distocia de hombro, 431, 520-524 (Véase *también* Distocia de hombro, parto vaginal)
 embarazo múltiple, segundo gemelo, 889-890, 890f
 extracción al vacío, 562-564
 diseño de extractor de vacío, 562-563, 562f, 563c
 técnica, 563-564, 563f, 563c
 fetos anómalos, 525
 mutilación genital femenina, 524-525, 525c
 operatorio, 553-564
 parto de agua, 524
 parto en el hogar, 524
 posición anterior occipital, 517-519
 inmovilización del cordón, 518-519
 maniobra de Ritgen modificada, 517, 517f
 salida de la cabeza, 517-518, 517f
 salida del hombro, 518, 518f
 posición posterior occipital persistente, 431, 519-520
 morbilidad, 519
 parto, 519-520
 posición transversal occipital, 519
 preparación, 516
 tercera etapa del trabajo de parto, 525-527
 expulsión de la placenta, 525-526
 extracción manual, 527, 528f
 manejo, general, 526
 manejo, uterotónico, 526-527
 ergonovina y metilergonovina, 527
 misoprostol, 527
 oxitocina, dosis alta, 527
- Parto, vaginal, operativo, 553-564
 capacitación, 556-557
 clasificación y requisitos previos, 553-554, 554f, 554c
 incidencia, 553
 indicaciones, 553
 mecanismos de lesión aguda, perinatal, 556
 morbilidad, 555-556
 materna, 555
 laceraciones, 555
 trastornos del fondo pélvico, 555
 perinatal
 lesión perinatal aguda, 555-556
 mecanismos de lesión aguda, 556
 morbilidad infantil, a largo plazo, 556
 parto con fórceps, 557-562
 aplicación de hoja y parto, 557-560, 557f-559f
 diseño, 557, 557f
 fórceps, 557, 557f
 posiciones occipitales posteriores, 560-561, 560f-561f
 posiciones occipitales transversales, 561-562, 562f
 presentaciones de frente, 561
 prueba de, 556
 Parvovirus B19, 1216
 Pastillas cuadrifásicas, 690
 Patrón oscilante silencioso, fetal, 336
 Patrones de compresión del cordón umbilical, tasa cardíaca fetal, 465
 Pegfilgrastima, para el cáncer, 1191
 Pegvisomant, para la acromegalia, 1133
- Pelvis
 clasificación Caldwell-Molloy, 31, 31f
 dilatación de la pelvis renal, 208, 208f, 208c, 287, 287f
 formas, 31, 31f

- innervación, 27-28, 27f
 nervios espláncnicos, 27f, 28
 nervios hipogástricos, 27f, 28
 parasimpático, 27f, 28
 plexo hipogástrico inferior, 27f, 28
 plexo hipogástrico superior, 27f, 28
 plexo uterovaginal, 27f, 28
 plexo vesical, 27f, 28
 simpático, 27, 27f
 suministro de sangre, 24f, 25-27, 26f
 venas, 26
 arteria ovárica, 26, 26f
 arteria de Sampson, 26, 26f
 arteria uterina, 25-26, 26f
 ramas internas de la arteria ilíaca, 26f, 27
 Pelvis media contraída, 449
 Pelvis media, 30, 30f
 contraída, 449
 mediciones, promedio, 449
 Pendiente máxima, fase de, 432, 432f
 Penetrancia, herencia autosómica dominante, 265
 Péñfigo gestacional, 1184-1186, 1185f, 1185c
 Penicilina
 para *Streptococcus* del grupo B, 1221-1222
 reacciones a, 1239, 1239c
 Penicilina G
 para la enfermedad de Lyme, 1225
 para la sífilis, 1238, 1238c
 reacciones a, 1239, 1239c
 Penicilina G benzatínica, para la sífilis, 1238, 1238c
 Pentalogía de Cantrell, 206
 Péptido natriurético atrial (ANP)
 en la preeclampsia, 719
 materno, 63
 pruebas de suero y sangre, 1259c
 Péptido natriurético cerebral (BNP)
 células epiteliales amnióticas, 97
 maternas, 63
 pruebas de suero y sangre, 1259c
 Péptido natriurético proauricular, en la preeclampsia, 719
 Péptidos natriuréticos cardíacos, 63
 péptido natriurético auricular, 63, 719, 1259c
 péptido natriurético cerebral, 63, 97, 1259c
 Pequeñas convulsiones, 1159
 Pequeño para la edad gestacional (SGA), 803. Véase también Restricción del crecimiento fetal
 definición, 803
 velocidad de crecimiento fetal, 846-847
 Peramivir, 1214
 Pérdida de embarazo
 recurrente, 347, 352-353, 352c, 353c
 temprana, 346-347, 349-351
 longitud coronilla-rabadilla, 350
 pautas, 350c
 saco vitelino, 350, 350f
 Pérdida de embarazo recurrente (RPL), 347, 352-353, 352c, 353c
 Pérdida de peso, neonato, 615
 Pérdida de sangre, obstétrica. Véase también Hemorragia, obstétrica
 anemia por, 1077
 estimación, 758
 parto
 con preeclampsia-eclampsia, 743
 por tipo de parto, 756, 756f
 Pérdida precoz del embarazo, 346-347
 Perfil biofísico, fetal, 337-339
 componentes y puntajes, 337-338, 338c, 339f
 interpretación, 338, 338c
 modificado, 338-339
 Perineo, anatomía, 18f, 19-23
 diafragma pélvico, 21
 nervio y vasos pudendos, 22-23, 22f
 triángulo anterior, espacio profundo, 20, 20f
 anillo himeneal, 20, 20f
 clitoris, 20, 20f
 complejo del esfínter urogenital estriado, 20, 20f
 compresor uretra músculo, 20, 20f
 labio menor, 20, 20f
 membrana perineal, 20, 20f
 músculo bulboesponjoso, 20, 20f
 músculo del esfínter uretrovaginal, 20, 20f
 músculos elevadores del ano, 20, 20f
 músculos isquiocavernosos, 20, 20f
 músculos perineales transversales superficiales, 20, 20f
 rama de isquiopubis, 20, 20f
 uretra del esfínter, 20, 20f
 uretra, 20-21, 20f
 triángulo anterior, espacio superficial, 19-20, 19f, 765f
 bulbo vestibular, 19, 19f, 20
 clitoris, 19, 19f
 cuerpo perineal, 19, 19f
 fascia de Colles, 19, 19f
 fascia Scarpa, 19, 19f
 glándulas de Bartholin, 19-20, 19f
 membrana perineal, 19, 19f
 músculo bulboesponjoso, 19-20, 19f
 músculos isquiocavernosos, 19f, 20
 músculos perineales transversales superficiales, 19f, 20
 rama isquiopubiana, 19, 19f
 triángulo posterior, 21-22, 21f
 canal anal, 21-22, 21f
 complejo del esfínter anal, 21f, 22
 fosa isquioanal (isquiorrectal), 21, 21f
 Perineo, anomalías congénitas, 41
 anomalías del clitoris, 41
 anomalías himeneales, 41
 epispadias, 41
 extrofía cloacal, 41
 Perineo, materno, 52-53
 pH ácido y *Lactobacillus acidophilus*, 52
 prolapso de órganos pélvicos, 52-53
 signo Chadwick, 52
 Periodo de preimplantación, teratogenicidad, 235, 236f
 Periodo fetal, por teratogenicidad, 236, 236f
 Periodo perinatal, 3
 Peritonitis por meconio, 998
 Peritonitis, posparto, 671-672
 Peroxidasa tiroidea (TPO), 1119
 Peróxido de benzoilo, 1187
 Pesario de Arabia, 825
 Pesario de taza Bioteque, prevención del parto pretérmino, 886
 Pesarios cervicales, para trabajo de parto pretérmino con membranas intactas, 825
 Peso al nacer
 alto
 en riesgo de distocia de hombro, 520-521
 macrosomía empírica, 857-847c
 macrosomía, 857
 bajo, 3, 4, 4c, 803
 embarazo múltiple, 872, 872f, 873f
 definición, 3
 extremadamente bajo, 3, 803
 muy bajo, 3, 803
 normal, 845-846, 846f, 846c
 parto por cesárea previa, 596
 vs. crecimiento fetal, 846-847
 Peso extremadamente bajo al nacer, 3, 803
 Pezones
 estimulación, en la prueba de estrés por contracción, 334
 invertidos, 659
 Pezones invertidos, 659
 Pica
 atención de preconcepción, 152
 cuidado prenatal, 174
 definición, 152
 "Pie en sandalia", 287f
 Pie equinovaro, 211-212, 211f, 631
 Piedras, riñón, 1030
 Piel, materna, 53-54
 cambios en el cabello, 54
 efluvio telógeno, 54
 periodos de crecimiento del cabello, 54
 cambios vasculares, 53-54
 arañas vasculares, 53-54
 eritema palmar, 54
 hiperpigmentación, 53
 cloasma, 53
 línea alba, 53
 pared abdominal, 53
 diastasis rectal, 53
 estrias gravidicas, 53
 Pielografía intravenosa, 1026
 Pielografía, intravenosa, 1026
 Pielonefritis
 crónica, nefropatía por reflujo, 1029-1030
 posparto, 667
 xantogranulomatosa, 1029
 Pielonefritis xantogranulomatosa, 1029
 Píldoras bifásicas, 690
 Píldoras monofásicas, 690
 Píldoras sólo de progestina, 682c-683c, 693
 Píldoras trifásicas, 690
 Pimienta intoxicante, teratogenicidad, 248c
 Pioderma facial, 1188
 Piridostigmina, para miastenia gravis, 1165-1166
 Pirimetamina-sulfadiazina, para toxoplasmosis, 1226
 Pirimetamina-sulfonamida, para toxoplasmosis, 1226
 Pirosis, 68, 1046
 Placa coriónica, placentaria, 111
 Placenta, 90-95
 baja, 774 (Véase también Placenta previa)
 bifurcación vellosa, 92-93, 92f
 bilobulada, 112
 circulación, 94-95, 94f
 amnios, 94, 94f
 anatomía, 94, 94f
 fetal, 94
 materna, 94, 94f
 circunmarginada, 113, 113f
 circunvalada, 113, 113f
 corionicidad, embarazos multifetales, 865f, 869, 869f
 crecimiento y maduración, 93
 células de Hofbauer, 93
 vasos fetales, 90f, 93
 desarrollo, 80-106 (Véase también Implantación y desarrollo placentario)
 después del aborto en el segundo trimestre, evaluación, 364
 embarazo postérmino, disfunción, 837, 837f
 en el desarrollo embriofetal, 139-141
 espacio intervellosa, 139-140
 transferencia placentaria, 140-141, 140c
 mecanismos, 140

- transferencia de oxígeno y dióxido de carbono, 140-141, 140f
- transferencia selectiva y difusión facilitada, 141
- en el embarazo, 401, 401f
- en forma de anillo, 112-113
- extracción manual, 758-759, 759f
- hormonas, 98-104, 99c (*Véase también* Hormonas, placentarias, hormonas específicas)
- imágenes de resonancia magnética, 220
- interfaz fetomaterna
 - antígenos leucocitarios humanos, 95
 - células asesinas naturales de la decidua, 95
 - células asesinas naturales, 95
 - células dendríticas, 95
 - células inmunitarias decíduales, 95
 - células T, maternas, 95
 - inmunogenicidad, trofoblastos, 95
 - macrófagos decíduales, 95
- invasión de la arteria espiral, 89f, 91-92
- invasión endometrial, 91
- lágrimas, traumáticas, 927-929, 928f
- lesiones, 111-112
- lóbulos succenturiados, 112, 112f
- metástasis, 116, 1192
- migración, placenta previa, 773-774
- mórbidamente adherente, 777-782 (*Véase también* Placenta morbidamente adherente)
- multilobulada, 112
- normal, 111-112
- parto, 415-416, 415f, 416f, 525-526, 526f
- perfusión, preeclampsia, 725-726, 725c
- reguladores de invasión de trofoblasto, 90-91
- restos, en la preeclampsia, 714
- roturas, "barrera" placentaria, 94-95
 - aloimmunización del antígeno D eritrocitario, 95
 - microquimerismo, 95
- síntesis de prostaglandinas, 401, 401f
- Placenta, anomalías, 111-120
- calcificación, 115
- cordón umbilical, 117-120
 - asas, 119-120
 - enrollado, 117
 - estenosis, 119
 - inserción, 118, 118f
 - longitud, 117
 - nudos, 119
 - número de vasos, 117-118, 117f
 - presentación funicular, 120
 - quistes, 118
 - restos, 118
 - vasa previa, 118-119, 119f
- vascular
 - aneurisma de la arteria umbilical, 120
 - hematomas del cordón, 120
 - trombosis de vasos del cordón umbilical, 120
 - vérice de la vena umbilical, 120
- examen patológico, indicaciones, 112c
- lesiones, 111-112
- placentación extracorial, 113, 113f
- restricción del crecimiento fetal, 848, 851
- trastornos circulatorios, 113-115
 - interrupción del flujo sanguíneo fetal
 - hematoma subamniótico, 115
 - lesiones vasculares vellosas, 115
 - vasculopatía trombótica fetal, 114f, 115
 - interrupción del flujo sanguíneo materno, 114-115
 - depósito de fibrina perivillosa, 114, 114f
- hematoma, 114-115, 114f
- hematoma, 114-115, 114f
- infarto en el piso materno, 114
- infarto, 114
- infarto, 114
- trombosis intervellosa, 114
- trombosis intervellosos, 114
- tumores, 115-116
 - corioangioma, 115-116, 116f
 - metastásico, 116
- variantes de forma y tamaño, 112-113, 112f
- Placenta acreta, 778f, 779
 - embarazo con cicatriz por cesárea, 778
 - histerectomía para, 363
- Placenta adherente mórbida, 777-782
 - clasificación, 778-779, 778f, 779f
 - etiopatogénesis, 777-778
 - factores de riesgo, 779-780, 780f
 - incidencia, 779
 - manejo, 781-782
 - cateterización profiláctica posoperatoria, 781
 - conservativa, 782
 - parto por cesárea e histerectomía, 781-782
 - sincronización del parto, 781
 - transferencia para parto, 781, 781c
- placenta previa, 775
- presentación clínica y diagnóstico, 780-781, 780f, 781f
- resultados del embarazo, 782, 783c
- Placenta adherente, 527
- Placenta baja, 774
- Placenta Battledore, 118
- Placenta bilobulada, 112
- Placenta circummarginada, 113, 113f
- Placenta circunvalada, 113, 113f
- Placenta focal acreta, 778f, 779
- Placenta increta, 778f, 779
- Placenta membranacea, 112-113
- Placenta multilobulada, 112
- Placenta percreta, 778f, 779
 - placenta mórbidamente adherente, 779, 780f
- Placenta previa, 773-777
 - características clínicas, 775
 - clasificación
 - placenta baja, 774
 - placenta previa, 774, 774f
 - D y E con, 363
 - diagnóstico, 776, 776f
 - histerectomía, 777
 - incidencia y factores asociados
 - demográfico, 774-775
 - factores clínicos, 775
 - manejo, 776-777
 - migración placentaria, 773-774
 - parto, 777
 - persistencia, probabilidad, 773-774, 774f
 - resultados, maternos y perinatales, 777
- Placenta total accreta, 778f, 779
- Placentación extracorial, 113, 113f
- Placentación hemocorial, 85
- Placentomegalia, 113
- Plano de *Transversus abdominis*, 16, 16f
- Plaquetas
 - fetales, 131, 132f
 - hemopoyesis, 131, 132f
 - maternas, 60
 - en coagulación y fibrinólisis, 60
 - para hemorragia, obstétrica, 789c, 790
 - preeclampsia, disfunción, 726
 - sistema inmune, 60
- Plasma fresco congelado, para hemorragia, 790
- Plasma líquido (LQP), 790
- Plasmodium falciparum*, 1226-1227, 1227f
- Plasmodium knowlesi*, 1226-1227, 1227f
- Plasmodium malariae*, 1226-1227, 1227f
- Plasmodium ovale*, 1226-1227, 1227f
- Plasticidad cardiaca, 61
- Plexo coroideo, producción de líquido cefalorraquídeo, 193
- Plexo hipogástrico inferior, 27f, 28
- Plexo hipogástrico superior, 27f, 28
- Plexo pélvico, 27f, 28
- Plexo uterovaginal, 27f, 28
- Plexo vesical, 27f, 28
- Plexopatía braquial, neonato, 630
- Plexo de Frankenhäuser, 27f, 28
- Pliegue cutáneo nuchal, evaluación aneuploide del segundo trimestre, 286, 287f
- Plomo, teratogenicidad, 244
- Pneumocystis jiroveci* pneumonia, 994-995
- Pneumonitis intersticial, 997
- Poliarteritis nodosa, 1149
- Policitemia secundaria, 1081
- Policitemia vera, 1081
- Policitemias
 - maternas
 - policitemia secundaria, 1081
 - policitemia vera, 1081
 - neonatales, 626
 - con diabetes materna pregestacional, 1102
- Polidactilia, 210
- Poligalactia, 659
- Polihidramnios, 189, 225
- Polimastia, 659
- Polimiositis, 1150-1151
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 1166
- Poliploidía, 259
 - definición, 254
 - embarazos tetraploides, 259
 - triploidía diandrica, 259
 - triploidía digénica, 259
- Pólipo endocervical, 1192-1193
- Politelia, 659
- Polo cefálico, 422
- Polo podálico, 422
- Porencefalia, ecografía, 196
- Portador heterocigoto, herencia autosómica recesiva, 265
- Portador, heterocigótico, herencia autosómica recesiva, 265
- Portio supravaginalis*, 23, 24f
- Posición (presentación), fetal. *Véase* Parto; Posición fetal (presentación); *posiciones específicas*
- Posición del cinturón de seguridad, embarazo, 927, 927f
- Posición fetal (presentación), 423-424, 423f-425f. *Véase también* Parto, vaginal; *posiciones específicas*
- cefálica, 422, 422f, 422c
- compuesta, 454, 454f
- de frente, 422, 422f, 422c
- desproporción fetopélvica, 450-454, 451f (*Véase también* Desproporción fetopélvica)
- izquierda y mentón anterior, 425f
- parto con fórceps, 561
- definición, 422
- embarazo múltiple, 888
- hombro, 422, 422c, 425f
- pelviana, 422, 422f, 422c, 425f
- parto por cesárea, 542, 543c
- primer gemelo, embarazo múltiple, 889

- vértice, 422, 422c
 occipucio anterior izquierdo, 423f, 427
 occipucio derecho anterior, 423f, 427
 occipucio derecho posterior, 424f, 430f, 431
 occipucio derecho transversal, 424f, 427
 occipucio izquierdo transversal, 427, 430f
 occipucio posterior izquierdo, 423f, 431
- Posición fetal, 421-422, 422f
 con parto por cesárea, anterior, 596
 longitudinal, 422, 422f
 oblicua, 422, 452
 transversal
 descuidado, 453
 trabajo de parto anormal, 452-454
 etiología, 453
 manejo, 454
 mecanismo del trabajo de parto, 453-454, 454f
 posición y presentación, 452-453
 trabajo de parto normal, 422, 422c, 425f
- Posición inestable (oblicua), 422, 452
- Posición longitudinal, 422, 422f-425f, 422c, 423-424
- Posición materna, trabajo de parto, 437
- Posición oblicua, 422, 452
- Posición posterior del occipucio persistente, 431
 morbilidad, 519
 parto vaginal, 519-520
 parto, 519-520
- Posición transversal
 desproporción fetopélvica, 452-454, 453f
 descuidado, 453
 etiología, 453
 manejo, 454
 mecanismo del trabajo de parto, 453-454, 454f
 posición y presentación, 452-453
 feto grande, parto por cesárea con, 579
 trabajo de parto anormal, 452-454, 453f
 descuidado, 452-453
 etiología, 453
 manejo, 454
 mecanismo del trabajo de parto, 453-454, 454f
 posición y presentación, 452-453
 trabajo de parto normal, 422, 422c, 425f
- Posición transversal descuidada, 453
- Posición, fetal, 421-422, 422f
 con parto por cesárea, previo, 596
 longitudinal, 422, 422f
 oblicuo, 422
 transversal (*Véase también* Situación transversal)
 descuidado, 453
 trabajo de parto anormal, 452-454, 453f
 trabajo de parto normal, 422, 422c, 425f
- Posición, fetal, 422-423, 422f
- Posmaduro, 835. *Véase también* Embarazo postérmino
- Posparto blues, 661, 1174
- Potasio
 embarazo y lactancia, 167c, 168
 materno, 57
- Potencial de crecimiento fetal
 genómico, 845, 846
 personalizado, 847
- Potencial de crecimiento, fetal
 genómico, 845, 846
 personalizado, 847
- Prasugrel, para las hemoglobinopatías de células falciformes, 1081
- Precauciones de viaje, durante el embarazo, 1228
- Precursor de esteroides suprarrenales, fetal, 105
- Prednisona
 para el lupus, 1142
 para el penfigoide gestacional, 1186
 para la artritis reumatoide, 1147
 para la enfermedad de Crohn, 1050
- Predominio fúndico, 442
 fuerza expulsiva, disfunción uterina, 442
- Preelampsia, 711, 712c, 728-734. *Véase también* Trastornos hipertensivos del embarazo
 accidente cerebrovascular isquémico, 1161
 bloqueo epidural lumbar continuo y, 496-497
 coagulopatías, 785
 comienzo temprano, manejo expectante, 983
 daño hepatocelular, 1058
 definición, 728
 depresión, 1174
 diabetes pregestacional, 1103, 1103f
 diagnóstico, 728
 embarazo múltiple, 872-873
 evaluación, 728-729
 indicadores de severidad, 711-712, 712c
 insuficiencia cardíaca, 964
 lesión renal aguda, 720, 1036
 manejo, 729-733
 corticosteroides, 733, 734f
 hospitalización *vs.* paciente ambulatorio, 729-730, 730c
 parto, consideración, 729
 parto, retardado, 730-733
 expectante, preeclampsia severa del segundo trimestre, 732-733
 expectante, recomendaciones, 732f, 733, 733c
 expectante, preeclampsia pretérmino, 731-732, 732c
 glucocorticoides, para la maduración pulmonar, 733, 733c
 terapia antihipertensiva, 730
 terapias experimentales, 733-734
 terminación del embarazo, 729
- prevención, 726-728, 979
 con hipertensión crónica superpuesta, 979
- restricción del crecimiento fetal, 851
- riesgo de accidente cerebrovascular, 1160
- superpuesto, en la hipertensión crónica, 712-713, 978-979, 979f
 manejo, en embarazo, 983
- trombocitopenia, neonato, 627
- vs.* lupus eritematoso sistémico, 1141, 1141c
- Prehipertensión, 977
- Presentación anterior del occipucio, 423f, 427-431
 compromiso, 427, 429f
 sinclitismo y asinclitismo, 427, 429f
 descenso, 427
 expulsión, 431
 extensión, 429, 430f
 flexión, 429, 429f
 movimientos cardinales del trabajo de parto, 427, 428f
 occipucio derecho anterior, 423f, 427
 occipucio izquierdo anterior, 423f, 427
 parto vaginal, 517-519
 maniobra de Ritgen modificada, 517, 517f
 parto de cabeza, 517-518, 517f
 parto de hombros, 518, 518f
 sujeción del cordón, 518-519
 rotación externa, 428f, 429-431
 rotación interna, 429, 430f
- Presentación cefálica, 422, 422f, 422c
- Presentación cefálica-cefálica, embarazo múltiple, 888
- Presentación cefálica-no cefálica, embarazo múltiple, 888-889, 889c
- Presentación compuesta, 455, 454f
 desproporción fetopélvica, 454, 454f
- Presentación de cara, 422, 422f, 422c
 desproporción fetopélvica, 450-454, 451f
 etiología, 451
 fundamentos, 450-451, 451f
 manejo, 452
 mecanismos de trabajo de parto, 451-452, 451f
 izquierda y mento anterior, 425f
 parto con fórceps, 561
- Presentación de frente, 422, 422f, 422c
 desproporción fetopélvica, 452, 452f
- Presentación de pie o de nalgas, 422, 422f
- Presentación del hombro, 422, 422c, 425f, 453. *Véase también* Posición transversal
 trabajo anormal, 452-454, 453f
 trabajo normal, 422, 422c, 425f
- Presentación del occipucio, 422
- Presentación funicular, 120
- Presentación pelviana, 422, 422f, 422c, 425f. *Véase también* Presentación, pelviana
 primer gemelo, embarazo múltiple, 889
- Presentación pelviana completa, 422, 422f, 539, 540f
- Presentación pelviana franca, 422, 422f, 539, 539f
 extracción pelviana total, 544, 549
- Presentación pelviana incompleta, 539, 540f
 extracción pelviana total, 548-549
- Presentación posterior del occipucio
 mecanismos del trabajo de parto normal, 431
 parto por fórceps, 560-561, 560f-561f
 persistente, 431
 parto vaginal, 519-520
 morbilidad, 519
 parto, 519-520
- Presentación transversal del occipucio
 occipucio derecho transversal, 424f, 427
 occipucio izquierdo transversal, 427, 430f
 parto por fórceps, 561-562, 562f
 parto vaginal, 519
- Presentación Vértex, 422, 422c. *Véase también* Parto, vaginal; *tipos específicos*
 occipucio derecho anterior, 423f, 427
 occipucio derecho posterior, 424f, 430f, 431
 occipucio derecho transversal, 424f, 427
 occipucio izquierdo anterior, 423f, 427
 occipucio izquierdo posterior, 423f, 431
 occipucio izquierdo transversal, 427, 430f
- Presentación, fetal. *Véase* Parto; Posición fetal (presentación); *posiciones específicas*
- Preservación del cerebro, 847-848
- Presión del eje fetal, 413
- Presión negativa tópica (TNP), 670-671
- Presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), para el síndrome de distrés, neonato pretérmino, 637
- Presión sanguínea, materna, 60, 62-63, 62f
 embarazos múltiples, 871
 hipotensión, supina, 63
- Presión sanguínea. *Véase también* Hipertensión; Trastornos hipertensivos del embarazo; Hipotensión
 anticonceptivos orales en, 691
- Presión suprapúbica, para distocia de hombro, 521
- Pretérmino espontáneo
 citocinas, origen, 811
 disfunción cervical, 810
 distensión uterina, 809

- estrés materno-fetal, 809-810
 infección, 810-811
 microbiota vaginal, 811
 respuestas inflamatorias, 810-811
 pretérmino, 637
 Prevención de aloimmunización anti-D, 300, 305-306
 Prevención de aloimmunización D, inmunoglobulina anti-D para, 300, 305-306
 Previa marginal, 774. *Véase también* Placenta previa
 Primípara, 160-161
 Principio ALARA, 183
 Privación social, restricción del crecimiento fetal, 850
 Procalcitonina, 59
 Procedimiento de Huntington, 762
 Procedimiento de neutralización de plaquetas, 1144
 Procedimientos de catéteres intracardiacos, fetoscópicos, 326-327
 Procedimientos restrictivos de malabsorción, 944, 944f
 Procoagulantes. *Véase también* tipos específicos maternos, 59-60, 60c
 PROCR 6936G alelo trombofilia, 1008
 Producción de dióxido de carbono (CO₂), durante el embarazo, 987
 Productos del componente sanguíneo, para hemorragia, 788-789, 789c
 Profilaxis de infección ocular, neonato, 613-614
 Progesterona
 biosíntesis, placentaria, 102-103, 103f
 ciclo endometrial, 83-84
 ciclo ovárico-endometrial, 83
 menstruación, 85
 para la prevención del parto pretérmino, sin nacimiento pretérmino anterior, 817-818, 817c, 818c
 parto, retiro, 408
 retirada, antes del parto, 401
 suero y sangre, 1259c
 trabajo de parto, 401-402
 Progestina
 inyectable, 693
 píldoras sólo de progestina, 682c-683c, 693
 Programa de detección prenatal de California, 282-283
 Programación fetal, 166, 941
 Programas de salud pública, basados en aspectos geográficos, para la prevención del parto prematuro, 819, 819f
 Prolactina (PRL)
 fetal, 136
 leche materna, 657
 materna, 69
 decidual, 87
 suero y sangre, 1259c
 Prolactinomas, 1132, 1133f
 Prolapso de la válvula mitral, 957
 Prolapso de órganos pélvicos, 52-53
 Proliferación neuronal, 129, 129f
 Prolongación de la fase activa, trabajo de parto, 442-446
 Comité de Consenso de Atención Obstétrica, 444, 444f
 Prevención y seguridad de la cesárea primitiva, 442
 regla 6 cm
 antecedente, 444c-446c, 445-446, 445f, 446f
 vs. 4 cm, 444
- trastorno de detención, 442, 443-444, 443f, 443c
 trastorno de la protracción, 442, 443, 443c, 444
 trastornos de la segunda etapa de descenso, 446-447
 Prometazina, para el trabajo de parto, 488
 Propiltiouracilo (PTU), para tirotoxicosis en el embarazo, 1120
 Proporción de aborto, 357
 Proporción de circunferencia cefálica y circunferencia del abdomen (HC/AC), 847
 Proporción de la circunferencia abdominal (AC), ecografía, 185
 Proporción de sexos, embarazos múltiples, 867
 Proporción fetopélvica, 443
 Proporciones enfermera/paciente, trabajo de parto, 434, 434c
 Propranolol
 para la hipertensión crónica, en el embarazo, 980
 para la migraña, 1158
 Prostaciclina (PGI₂), 63
 en preeclampsia, 716
 Prostaglandina
 materna, 63 (*Véase también* tipos específicos) menstruación, 85
 trabajo de parto, 402, 402f
 parto, 416-417, 417f
 preeclampsia, 716
 síntesis de amnios, 401, 401f
 Prostaglandina E₁ (PGE₁), 507. *Véase también* Misoprostol
 anticuerpos antifosfolípidos en, 1144
 para la atonía uterina, 760
 para la inducción y el aumento del trabajo de parto, 508-509
 para la maduración cervical, 507
 Prostaglandina E₂ (PGE₂), 63
 células epiteliales amnióticas, 96
 para el aborto, inducido, 363
 para la atonía uterina, 760
 para la maduración cervical
 embarazo postérmino, 840
 para la prueba del trabajo de parto después de la cesárea, 551
 preinducción, 506-507, 506f
 parto, 407, 416-417, 417f
 Prostaglandina F_{2α} (PF_{2α})
 menstruación, 85
 parto, 416-417, 417f
 Prostaglandina H sintasa (PGHS), 402
 parto, 416
 Proteína
 fetal, 139
 ingesta, embarazo y lactancia, 167-168, 167c
 metabolismo, materno, 55
 urinaria, materna
 medición, 67
 proteinuria, 66-67, 67f
 Proteína C activada, 60, 60c
 Proteína C reactiva, materna, 59, 1259c
 Proteína C, anticuerpos antifosfolípidos en, 1144
 Proteína inducible por interferón 10, células asesinas naturales deciduals, 91
 Proteína morfogenética ósea 15 (BMP-15), 81
 ovulación, 81f, 82
 Proteína quimiotáctica de monocito 1 (MCP-1), menstruación, 85
 Proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTH-rp)
 fetal, 139
- placenta, 99c, 102
 pruebas de suero y sangre, 1258c
 Proteína relacionada con PTH, 71, 1128
 Proteína S, anticuerpos antifosfolípidos en, 1144
 Proteína surfactante A (SP-A), fetal, parto, 408
 Proteínas angiogénicas, hipertensión relacionada con el embarazo, 716-717, 717f
 Proteínas antiangiogénicas
 hipertensión relacionada con el embarazo, 716-717, 717f
 preeclampsia, 716-717, 717f, 726
 Proteínas asociadas a la contracción (CAP), 405
 parto, 405
 Proteínas de transporte de glucosa (GLUT), fetales, 138
 Proteínas plasmáticas, fetales, 133
 Proteínas reguladoras, materna, 60, 1005f. *Véase también* tipos específicos
 inmune, 60, 1005f
 proteína C activada, 60, 60c
 Proteinuria, 66-67, 67f, 720
 hipertensión relacionada con el embarazo, 720
 preeclampsia, 726
 Proteoglicanos, maduración cervical, 409, 409f
 Protocolos de Recuperación mejorada después de la cirugía (ERAS), para parto por cesárea, 570
 Protocolos de transfusión masiva, 789, 790-791, 790c
 Protoncogén RET, edad paterna avanzada, 265
 Proyección secuencial, 284
 aneuploidía, 280c, 284
 contingente, 280c, 284
 paso a paso, 280c, 284
 Prueba de Apgar, 610-611, 610c
 parálisis cerebral, 624, 624c
 Prueba de detección cuádruple, 282-283
 Prueba de ejercicio isométrica, 725-726
 Prueba de esfuerzo por contracción, 334, 334c
 Prueba de estabilidad de espuma, 638
 Prueba de infusión de angiotensina II, 726
 Prueba de Lumadex-FSI, 638
 Prueba de polarización de fluorescencia, 638
 Prueba de provocación con oxitocina, 334
 Prueba de sacudida, 638
 Prueba de tabaquismo y nicotina en el embarazo (SNAP), 162
 Prueba de trabajo de parto después de una cesárea (TOLAC), 591-598. *Véase también* Parto, cesárea, previa
 Prueba de trabajo de parto, 443
 Prueba de veneno de víbora Russell, diluido, 1144
 Prueba de vuelco, 725
 Prueba específica de treponema, 1238
 Prueba indirecta de Coombs, 160c, 301
 Prueba Kleihauer-Betke (KB), 307
 Pruebas de diagnóstico rápido de influenza (RIDT), 1214
 Pruebas de embarazo, 158-159, 158f
 hogar, 159
 medición de hCG, 158-159, 158f
 Pruebas de estimulación acústica, fetales, 335, 337
 Pruebas de estrés 351, frecuencia cardíaca fetal, pruebas de estrés por contracción, 334, 334c
 Pruebas de evaluación. *Véase también* tipos específicos
 cuidado de preconcepción, 153, 153c-154c
 neonato, 614, 614c

- Pruebas de frecuencia cardíaca, fetal
estrés por contracción, 334, 334c
sin estrés, 334-337
 aceleración, 335, 335f
 anormal, 336, 336f, 337f
 definición, 334
 desaceleraciones durante, 336-337
 estimulación acústica, 337
 falso-normal, 337
 incidencia de uso, 334-335
 intervalo entre las pruebas, 336
 normal, 335-336, 335f
 variabilidad de latido a latido, 335
- Pruebas de función renal, 1026, 1260c
 maternas, 66
 preeclampsia, 725c, 726
 pruebas de suero y sangre, 1260c
- Pruebas de función tiroidea, 70-71, 70f
- Pruebas de laboratorio, prenatales. *Véase también tipos específicos e indicaciones*
 complicaciones, médicas y quirúrgicas, 900-901
 evaluación inicial, 160c, 163
 visitas posteriores
 defecto del tubo neural y detección genética, 165
 diabetes gestacional, 165
 infección por estreptococos del grupo B, 165
- Pruebas endocrinas, suero y sangre, 1258c.
 Véase también tipos específicos
- Pruebas genéticas, 270-274
 análisis citogenético, 270
 aplicaciones clínicas, 272
 análisis de microordenamientos cromosómicos, 271-272, 272f
 DNA fetal en la circulación materna, 273-274
 DNA libre de células, 273, 273f
 determinación del sexo fetal, 274
 evaluación del genotipo Rh D, 274
 prueba de aneuploidía, 273-274
 evaluación prenatal, 165
 hibridación fluorescente *in situ*, 270-271, 271f
 secuenciación completa del exoma, 272-273
 secuenciación del genoma completo, 272-273
- Pruebas metabólicas, suero y sangre, 1258c
- Pruebas no treponémicas, 1237-1238
- Pruebas sin esfuerzo, frecuencia cardíaca fetal, 334-337. *Véase también* Pruebas de frecuencia cardíaca, fetal
- Prurigo del embarazo, 1185c, 1186
- Prurigo gestationis, 1185c, 1186
- Pruritus gravidarum, 1184
- Pseudohipoparatiroidismo, impresión, 268, 268c
- Pseudoobstrucción colónica, 1052
- Pseudoquistes, cordón umbilical, 118
- Pseudosaco, 159, 349, 375f
- Pseudotumor cerebral, 1168
- Psicosis posparto, 1179
- Psoriasis, 1187, 1187f
- Psoriasis pustular, 1187, 1187f
- Psoriasis pustulosa generalizada del embarazo, 1187, 1187f
- Ptialismo, en el embarazo, 174
- Pudenda, 16-17, 17f
- Puerperal, 666-667
- Puerperio, 652-663
 atención en el hogar, 663
 atención de seguimiento, 663
 coito, 663
 morbilidad materna, tardía, 663, 663c
 atención hospitalaria, 659-663
 función de la vejiga, 660-661
 anticoncepción, 662-663, 662f, 682c-683c, 697
 general, 659-660
 alta hospitalaria, 662
 inmunizaciones, 662
 lesiones musculoesqueléticas, 661-662, 661f, 662f
 neuropatías obstétricas, 661
 dolor, estado de ánimo y cognición, 661
 perineal, 660
 definición, 652
 diabetes pregestacional, 1107
 involución del tracto reproductivo, 652-654
 canal de parto, 652
 hemorragia posparto, tardía, 392c, 654
 involución del sitio placentario, 654
 subinvolución del sitio placentario, 654
 útero, 652-654
 cuello uterino, 653, 653f
 decidua y regeneración endometrial, 653-654
 fundamentos, 652-653
 hallazgos ecográficos, 653, 653f
 loquios, 654
 posterior a los dolores, 654
 lactancia y amantamiento, 656-659
 (*Véase también* Lactancia y amantamiento)
 peritoneo y pared abdominal, 655
 sangre y volumen de sangre, 655-656
 diuresis posparto, 656
 hematología y coagulación, 655, 655f
 hipervolemia inducida por el embarazo, 655-656, 655f
 tracto urinario, 654-655
 transtornos psiquiátricos, 1174
 trastornos cardiovasculares, 917, 962-963
- Puerperio, complicaciones, 666-676
 abscesos mamarios, 676
 infección puerperal, 666, 923-925, 925f, 925c, 1220
 infecciones mamarias, 675-676, 676f
 pélvica, 666-675 (*Véase también* Infecciones pélvicas, puerperio)
- Pujo materno (trabajo de parto), 413
 esfuerzos maternos, trastorno de la expulsión, 447
- Pulmón. *Véase también* Entradas Pulmonares
- Pulmonar. *Véase también* Entradas de Pulmón
- Punto de flexión, 563, 563f
- Punto Palmer, 903
- Puntuación de Bishop, 436
 para la evaluación de la maduración cervical previa a la inducción, 505-506, 505c
- Púrpura de Henoch-Schönlein, 1032, 1150
- Púrpura fulminante, 133
 coagulopatías, 787
- Púrpura trombocitopénica idiopática (ITP)
 fetal, 308-309
 materna, 1086-1087
 neonato, 627
- Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), 1088-1089, 1089c
- Q**
- Quemaduras, 930-931
 lesiones eléctricas y por insolación, 930-931
 tasas de mortalidad, 930, 930f
- Quemerina, 51
- Quilotórax, cirugía fetal percutánea, 324-325, 324f
- Química cardíaca, componentes séricos y sanguíneos, 1259c
- Quimiorreceptores, arteriales, sobre la frecuencia cardíaca fetal, 459-461
- Quimioterapia, en el embarazo, 1191
- Quinina, para la malaria, 1227
- Quinta enfermedad, 1216
- Quiste
 cordón umbilical, 118
 pseudoquistes, 118
 verdadero, 118
 hepático, 1032
- Quistes anexiales, 1200
- Quistes de teca-luteína, 52, 391f
 Hyperreactio luteinalis, 52
- Quistes hepáticos, 1032
- Quistes verdaderos, cordón umbilical, 118
- R**
- Rabdomioma cardíaco, 204
- Rabdoesfínter, 20, 20f
- Radiación de diagnóstico, en embarazo, 906-909
 agentes de contraste radiográfico, 908
 CT, 907-908, 907f, 907c, 908f
 estudios de medicina nuclear, 908-909, 909c
 fluoroscopia y angiografía, 906-907, 907c
 radiografías, 906
- Radiación ionizante, embarazo y, 904-905, 904c
- Radiación terapéutica, en el embarazo, 906
- Radiación, ionización, embarazo y, 904-905, 904c
- Radiaciones, 408
- Radio ausente-trombocitopenia
- Radiofármacos, en embarazo, 908-909, 909c
- Radiografía, en el embarazo, 904-909
 abdominal, embarazo multifetal, 870
 diagnóstico laboral, 426-427
 ecografía, 909
 efectos deterministas, 905
 efectos estocásticos, 905-906
 imagen cardíaca, 951
 imágenes de resonancia magnética, 909-911
 agentes de contraste, 910-911
 indicaciones fetales, 910f, 911
 indicaciones maternas, 910f, 911
 seguridad, 910
 modalidades de imágenes, 904
 radiación de diagnóstico, 906-909
 agentes de contraste radiográfico, 908
 CT, 907-908, 907f, 907c, 908f
 estudios de medicina nuclear, 908-909, 909c
 fluoroscopia y angiografía, 906-907, 907c
 radiografías, 906
 radiación ionizante, 904-905, 904c
 radiación terapéutica, 906
- Radiodina-131, teratogenicidad, 244, 1201-1202
- Radioterapia, durante el embarazo, 906
 para el cáncer invasivo de cuello uterino, 1194-1195, 1195f
 para el cáncer, 1191
- Raíz de equinácea púrpura, teratogenicidad, 248c
- Raíz vándalo, teratogenicidad, 248c
- Rama isquiopública, 19, 19f, 20, 20f
- Rango de Bandl, 413
- Rango de mortalidad, materna, Estados Unidos, 4, 5-6
 causas comunes, 5, 5f
 por estado, 5-6, 5f
 por etnicidad y raza, 6, 6f
 tasas, 5
- Raquitismo resistente a la vitamina D, herencia ligada a X, 266
- Rasgo de célula falciforme, 1083
- Rasgos de personalidad, 1181

- Rastro de metales
embarazo y lactancia, 167c, 168
fetal, 139
- Rastro de umbral, herencia multifactorial, 269, 269f
- Raza, sobre la mortalidad materna, 6, 6f
- Reacción de Arias-Stella, 51
- Reacción de Jarisch-Herxheimer, 1239
- Reacción decidual, 51-52
- REALIZE, 944-945, 944c
- Reanimación cardiopulmonar (CPR), por trauma en el parto por cesárea, 931
incidencia 931,
muerte cerebral materna, 931, 1168-1169
- Reanimación, neonato, 607-608, 608f
después del parto por cesárea, 575
protocolo, 608-610, 608f
compresiones de pecho, 609
epinefrina, 610
evaluación inicial, 608, 609f
interrupción de la reanimación, 610
ventilación de máscara, 608, 610c
vía aérea alternativa, 608-609
- Rebordear, 51
- Receptor de estrógeno β (ER β)
ciclo ovárico-endometrial, 83
en trabajo de parto, 402
- Receptor de estrógenos α (ER α)
ciclo ovárico-endometrial, 83
en trabajo de parto, 402
- Receptor de péptido de la familia de la relaxina 1 (RSFP1), parto, 407
- Receptor de progesterona tipo A (PR-A), ciclo ovárico-endometrial, 83
- Receptor de progesterona tipo B (PR-B), ciclo ovárico-endometrial, 83
- Receptores acoplados a proteína G, parto, 406-407, 406f
- Receptores de oxitocina, en el miometrio en el parto, 408
- Recuento de cuerpo lamelar, 638
- Recuperación celular, para hemorragia, 791
- Recuperación de inversión T1 corta (STIR) MRI, 217
- Reducción selectiva, embarazo múltiple, 891
- Reemplazo de la válvula, antes del embarazo, 954, 954c
- Reemplazo de sangre, por hemorragia, obstétrica, 788-792
ácido tranexámico, 790
agentes hemostáticos tópicos, 791
análisis viscoelásticos, 791, 791f
coagulopatía dilucional, 789
complicaciones transfusionales, 791-792
concentrado de glóbulos rojos, 789c, 790
crioprecipitado y concentrado de fibrinógeno, 789c, 790
factor VII recombinante activado, 790
plaquetas, 789c, 790
plasma fresco congelado, 790
productos del componente sanguíneo, 788-789, 789c
protocolos de transfusión masiva, 789, 790-791, 790c
recuperación de células y transfusión autóloga, 791
sangre completa, 788-789, 789c
tipo y análisis *vs.* prueba cruzada, 789-790
- Reemplazo enzimático de la alglucerasa, 1080
- Referencia a la población, 846
- Referencias genéticas familiares (GHR), 254
- Reflejo de Ferguson, 412
- Reflujo vesicoureteral, 208, 1026
- Refractariedad tisular, cortisol, 72
- Registro de pruebas genéticas (GTR), 253, 288
- Registro prenatal, 159-163
definiciones, 160-161
duración del embarazo, normal, 161
estado de salud, anterior y actual, 161-163
alcohol, 162
antecedentes menstruales y conceptivos, 161
drogas ilícitas, 162
examen psicosocial, 161
tabaquismo, 161-162, 162c
violencia de pareja, 162-163
estandarizado, 159-160, 160c
trimestres, 161
- Regla de 39 semanas, 648-649, 804
- Regla de 6 cm
antecedentes, 444c-446c, 445-446, 445f, 446f
vs. 4 cm, 444
- Regla de Naegele, 125, 161
- Regla Weigert-Meyer, 208, 209f
- Regulación del potencial de membrana, parto, 404-405, 405f
- Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), 997
- Relación de concentración leche-a-plasma fármaco, 658
- Relación de verosimilitud compuesta, análisis de aneuploidía, 281
- Relación fenotipo-genotipo, 264-265
heterogeneidad, 264-265
- Relación Lecitina-Esfingomielina (L/S), 638, 638f
- Relación sexual
embarazo, 171
puerperio, 663
- Relación sistólico-diafólica (S/D), 213
- Relaxina, 52
placenta, 100
- Reloj fetal placentario, 411
- Remedios herbales, teratogenicidad, 247, 248c
- Remifentanilo, para trabajo de parto, 488
- Remodelación ventricular, en el embarazo, 949
- Renal. *Véase también* Entradas de Riñón
- Rendimiento ventricular, 60, 61f
- Renina, 63
pruebas de suero y sangre, 1258c
- Reparación de la cistotomía, después de la histerectomía periparto, 583-584, 584f
- Reparación de la membrana, para la rotura pretérmino prematura de membranas, 351, 822
- Reparación Fontan, 959
- Rescate sanguíneo intraoperatorio con reinfusión, 791
- Resección cornual, para embarazo intersticial, 380, 380f
- Resistencia a la insulina, 937. *Véase también* Diabetes
citocinas, 936-937
materna, 56
- Resistencia pulmonar total, 64
- Resistencia vascular, materna
embarazos múltiples, 871
pruebas, preeclampsia, 725-726, 725c
- Resistina, 51
- Respiración
capacidad materna, en el embarazo, 64
fetal, 134, 333-334, 333f, 334f
- Respiración aérea, transición del neonato a, 606-607
- Responsabilidad, médica, 8
- Respuesta al estrés del retículo endoplasmático (ERSR), parto, 405-406
- Respuesta de proteína desplegada (UPR), 406
- Respuestas del presor, aumentados, trastornos hipertensivos aumentados, 716
- Respuestas inflamatorias, parto pretérmino espontáneo, 810-811
- Restitución, 428f, 429-431
- Restos, cordón umbilical, 118
- Restricción de crecimiento asimétrico, 847
- Restricción de crecimiento simétrica, 847
- Restricción del crecimiento fetal, 847-856
anomalías placentarias, 848
con hipertensión, 983
de aparición temprana, 854
de trastornos convulsivos, 1159
definición, 847
depresión, 1174
Doppler de la arteria umbilical, 213-214, 854f
embarazos postérmino, 838-839
factores de riesgo y etiologías, 849-852
anemia, 850-851
aneuploidías cromosómicas, 852
anomalías placentarias, de cordón y uterinas, 851
diabetes pregestacional, 850
enfermedades vasculares y renales, 850
fármacos y teratógenos, 851
ganancia de peso gestacional y nutrición, 849-850
gestación múltiple 851, 851f, 872, 872f
hipoxia, 851-852
infertilidad, 851
madres de constitución pequeña, 849
malformaciones congénitas, 852
problemas sociales, 850
síndrome antifosfolípido, 851
intrauterina, nacimiento pretérmino, 803
maduración pulmonar, acelerada, 849
manejo, 854-856
algoritmo, 855, 855f
feto a corto plazo, 855f, 856
lejos del término, 855f, 856
sincronización del parto, 855-856
trabajo de parto y parto, 478, 608, 856
morbilidad y mortalidad, perinatal, 847, 847f, 848
partos pretérmino, 803
preservación del cerebro, 847-848
prevención, 854
reconocimiento, 852-856
altura del fondo uterino, 852
feto antes de restricción de crecimiento, 852
medición de volumen de líquido amniótico, 853
medición ecográfica, 852-853, 853f
temprano, 852
velocimetría de Doppler, 853-854, 854f
secuelas a largo plazo
bajocrecimiento fetal, 848-849
sobrecrecimiento fetal, 849
selectiva, gemelos, 881
simétricas *vs.* asimétricas, 847-848
tres compartimentos, 849, 849f
- Restricción del crecimiento intrauterino, 803
- Resumen de prueba prenatal, 340-341
- Retención de peso después del embarazo, 166-167, 167f
- Retinoblastoma, microdeleción, 261c
- Retinoides, teratogenicidad
acitretina, 245-246
embriopatía con ácido retinoico, 245, 246f

- isotretinoína, 245
tópico, 246
vitamina A, 246
- Retinol. *Véase* Vitamina A
- Retinopatía de Purtscher, 724, 724f
- Retinopatía del prematuro, 639
- Retinopatía diabética, 1103-1104
- Retroflexión, uterina, 46
- Ribavirina, teratogenicidad, 243
- Riesgo individual, detección de aneuploidía, 279-280
- Rifampina, para la enfermedad de Hansen, 1224
- Riñón displásico multiquístico (MCDK), 209-210, 210f
- Riñones y tracto urinario, ecografía fetal, 207-210
agenesia renal, 208-209, 209f
dilatación de la pelvis renal, 208, 208f, 208c
enfermedad renal poliquística, 210
normal, 207, 207f
obstrucción de la salida de la vejiga, 210
obstrucción de la unión ureteropélvica, 208
riñón displásico multiquístico, 209-210, 210f
sistema colector renal duplicado, 208, 209f
- Riñones, fetales, 135-136
- Riñones, maternos, 65-67, 66c
análisis de orina, 66-67, 67f
flujo de plasma renal, 65-66, 65f
hipertensión relacionada con el embarazo en, 720, 721f
cambios anatómicos, 720
lesión renal aguda, 720
proteinuria, 720
lesión, aguda (*véase* lesión renal aguda (AKI))
normal, imágenes, 207, 207f
preeclampsia en, 745
proteína de la orina, medición, 67
pruebas de función renal, 66
tamaño, 65, 66c
tasa de filtración glomerular, 65-66, 65f
- Riñones. *Véase también* Entradas renales
- Rituximab, para linfomas, 1203
- Rivaroxaban, 1015
- Romiplostim, 1087
- Rosácea fulminans, 1188
- Rotación externa, trabajo de parto, 428f, 429-431
- Rotación interna, mano de parto, 429, 430f
- RU-486. *Véase* Mifepristona (RU-486)
- Ruptura de la cicatriz uterina, 598-600, 598f
- Ruptura de la membrana, trabajo de parto, 435, 437-438
- Ruptura de membranas, trabajo de parto, 435, 437-438
- Ruptura prematura de membranas pretérmino, (PPROM), 351, 811-812
abrupción placentaria, 770
embarazo múltiple, 886-887
manejo, 819-822
coriamnionitis clínica, 821-822
corticosteroides, para la madurez pulmonar fetal, 822
descripción general, 819, 820c
historia natural, 819, 820f
hospitalización, 819
manejo expectante, consideración, 821
parto intencionado, 819-821
reparación de membrana, 351, 822
ruptura prematura de membranas pretérmino, 819-822
terapia antimicrobiana, 822
- Ruptura uterina, 765-767
con parto por cesárea, previo, 593, 594c
distocia, 453f, 454-455
- factores predisponentes, 765-766, 766c
manejo y resultados, 767
patogénesis, 766-767, 767f
traumática, 929
- ## S
- Sacculación, uterina, 46, 46f
- Saco amniótico, 96
- Saco gestacional, 86, 159
amenaza de aborto, 349
definición, 349
ecografía, 349
- Saco previo, líquido amniótico, 414, 417f
- Saco pseudogestacional, 159, 375f
- Saco vitelino
diámetros, 350
pérdida temprana del embarazo, 350
reconocimiento ecográfico, 159, 159f
- Salida contraída, 449
- Salida pélvica, 30, 30f
- Salmonella, 1224
Salmonella enteritidis, 1224
Salmonella typhi, 1224
Salmonella typhimurium, 1224
- Salmonelosis, 1224
- Salpingectomía, para embarazo tubárico, 379
- Salpingitis isquémica nodosa, 372
- Salpingooforectomía, 583
- Salpingostomía, para embarazo tubárico, 379
- Sangrado centinela, placenta previa, 775
- Sangramiento por disrupción, anticonceptivos hormonales, 689
- Sangramiento. *Véase también* Hemorragia
ruptura, anticonceptivos hormonales, 689
sangramiento centinela, placenta previa, 775
tracto gastrointestinal superior, 1047
trastornos GI superiores, 1047
- Sangre
cambios hematológicos y de la coagulación, 655, 655f
componentes, 1255c-1260c (*Véase también* Componentes séricos y sanguíneos)
- Sangre del cordón umbilical, estudios ácido-base, 611, 612c
- Sangre entera, para hemorragia, 788-789, 789c
- Sarcoidosis, 997
- Scan de FAST, para trauma, 929, 929f
- Schisis, 192
- Scotomata, en la preeclampsia, 723
- Secuencia de abrupción crónica-oligohidramnios (CAOS), 232, 768, 773
- Secuencia de la banda amniótica, 116, 193
- Secuencia de obstrucción congénita de las vías respiratorias superiores (CHAOS), 199-200, 200f
tratamiento intraparto exútero para, 327
- Secuencia de perfusión arterial reversa doble (TRAP), 880-881, 880f, 881f
ablación por radiofrecuencia fetoscópica para, 326
- Secuencia de Potter, 209
- Secuencia de regresión causal, agenesia sacra, 196
- Secuencia doble anemia-policitemia (TAPS), 322, 880
- Secuenciación completa del exoma (WES), 272-273
- Secuenciación del genoma completo (WGS), 272-273
- Secuestro broncopulmonar, 199, 200f
- Secuestro pulmonar
cirugía percutánea fetal, 324-325, 324f
fetal, ecografía, 199, 200f
- Sedación. *Véase también* tipos específicos
durante el trabajo de parto, 487-488, 487c
- Segmento, tubo cardíaco, 129
- Segmentos uterinos, trabajo de parto, 412-413, 412f
- Selección secuencial paso a paso, 280c, 284
- Semanas de gestación completadas, 128, 128f, 161
- Senescencia celular, 411
- Senescencia de la membrana fetal, 411
- Sensibilidad, detección de aneuploidía, 279
- Señal de Lemon, 193, 193f
- Señal Delta, 868-869, 868f
- Sepsis neonatal, *Streptococcus* del grupo B, 1220
- Septostomía auricular, fetal, procedimientos de catéter intracardiaco, 326
- Series de casos, teratógenos, 237
- Servicios de planificación familiar, 9
- Sesgo de memoria, 237
- Sesgo Th₂, 1209
- Sesgo tipo 2, 715
- Shigelosis (*Shigella*), 1224
- Sífilis, 1235-1239
diagnóstico, 1237-1238
incidencia, 1235
manifestaciones clínicas
sífilis congénita, 1237, 1237f
sífilis materna, 1236-1237, 1236f
patogénesis y transmisión, 1235-1236
reacciones de la penicilina, 1239, 1239c
restricción del crecimiento fetal, 851-852
tratamiento, 1238-1239, 1238c
- Sigmoidoscopia flexible, 1042
- Signo acostado, 209
- Signo de Bryant, 631
- Signo de Chadwick, 52
- Signo de doble burbuja, 207, 207f
- Signo de Homan, 1010
- Signo de Keyhole, 210, 210f, 325
- Signo de la banana, 193, 193f
- Signo de pico doble, 868-869, 868f
- Signo doble decidual, 159, 159f
- Signo intradecidual, 159
- Signo Lambda, 868-869, 868f
- Signo Stabler, 631
- Signo T, 869, 869f
- Sin disyunción, 254-255
- Sincipucio, 422, 422f
- Sincitiotrofoblasto, 88-90, 89f
- Sinclitismo, 427, 429f
- Síndrome alcohólico fetal, 162, 239-240, 239c, 240f
- Síndrome antifosfolípido (APS), 1143-1146
anticuerpos contra anticoagulantes naturales, 1143-1144
catastrófico, 1143
criterios clínicos y de laboratorio, 353c, 1144, 1144c
embarazo y anticuerpos antifosfolípidos, 1144-1146
eficacia del tratamiento, 1146, 1146c
fisiopatología, 1144
prevención de la trombosis, 1145
resultados adversos, 1145
terapia, específica para el embarazo, 1145-1146
etiopatogenia, 1143
pérdida de embarazo, recurrente, 353
restricción del crecimiento fetal, 851
trombofilias, 1008
- Síndrome conductual neonatal, 245
- Síndrome CREST, 1149
- Síndrome de abstinencia neonatal, 9, 625

- Síndrome de Alagille 261c,
 Síndrome de Angelman
 impreso, 268, 268c
 microdeleciones, 261c
 Síndrome de Antley-Bixler, 241
 Síndrome de Asherman
 después de aborto quirúrgico, primer trimestre, 361
 pérdida recurrente de embarazos, 352
 Síndrome de Asherson, 1143
 Síndrome de aspiración de meconio
 embarazo postérmino, 836c, 838, 840, 841-842
 fetal, 135, 474
 neonato, 620
 Síndrome de Beckwith-Wiedemann, 268, 268c
 impreso, 268, 268c
 onfalocele, 206
 Síndrome de Bernard-Soulier, 1086
 Síndrome de Boerhaave, 1044, 1047
 Síndrome de choque tóxico (SST), posparto, 675
 Síndrome de choque tóxico estreptocócico, posparto, 675
 Síndrome de choque tóxico toxina-1 (TSST-1), 675
 Síndrome de Cri-du-chat, 261c
 Síndrome de Cushing, 1131, 1131c
 Síndrome de desfibrinación, 782
 Síndrome de dificultad respiratoria (RDS)
 fetal, 133
 neonatal, 619-620
 con diabetes materna pregestacional, 1102
 neonato pretérmino, 636-638
 curso clínico, 637
 etiopatogenia, 636-637
 prevención, 638, 638f
 tratamiento, 637-638
 pielonefritis, 1028, 1028f
 Síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS), 918-921
 criterios, 918
 curso clínico 918-921, 919, 919f
 definiciones, 918
 etiopatogenia, 918-919, 918c
 manejo, 919
 oxigenación por membrana extracorpórea, 920
 ventilación mecánica, 919-921
 líquidos IV, 920-921
 oxigenación fetal, 920, 920f
 oxigenación por membrana extracorpórea, 920
 presión positiva al final de la espiración, 920
 resultados a largo plazo, 921
 Síndrome de Down. Véase Trisomía 21 (síndrome de Down)
 Síndrome de Eagle-Barrett, 325
 Síndrome de Edwards. Véase Trisomía 18 (síndrome de Edwards)
 Síndrome de Ehlers-Danlos, 1151
 Síndrome de Eisenmenger, 958-959, 960, 960f
 Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), 723, 724
 Síndrome de espejo, 312-313
 Síndrome de estrés postraumático, después de la hiperemesis gravídica, 1046
 Síndrome de Evans, 1078
 Síndrome de Fraser, secuencia congénita de obstrucción de las vías respiratorias superiores, 199-200, 200f
 Síndrome de Goodpasture, 1032
 Síndrome de Guillain-Barré, 1166
 Síndrome de HELLP
 coagulopatías, 785
 daño hepatocelular, 1058
 definición, 719, 722
 hemólisis asociada al embarazo, 1079
 hígado en, 721-722, 721f
 presentación clínica, 721
 vs. microangiopatías trombóticas, 1088-1089, 1089c
 Síndrome de hidantoína fetal, 240, 240f
 Síndrome de hiperémesis cannabinoide, 1044
 Síndrome de hiperestimulación ovárica, 1199
 Síndrome de Horner, neonato, 630
 Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (AID), 40
 Síndrome de insensibilidad andrógena completa (CAIS), 40
 Síndrome de Kallman, 261c
 Síndrome de Klinefelter, 39, 259-260
 Síndrome de la cara hendida mediana, 197
 Síndrome de Langer-Gledion, 261c
 Síndrome de Marfan, 967-968, 1151
 Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH), 42
 Síndrome de Meckel-Gruber, 193
 Síndrome de microdeleción 22q11.2, 260-261
 Síndrome de Miller-Dieker, 261c
 Síndrome de MRKH, 42
 Síndrome de Noonan, higroma quístico, 197, 198f
 Síndrome de Ogilvie, 1052
 Síndrome de ovario poliquístico, pérdida recurrente de embarazo, 353
 Síndrome de Patau. Véase Trisomía 13 (síndrome de Patau)
 Síndrome de Potter, 209
 Síndrome de Prader-Willi
 impresión, 268, 268c
 microdeleciones, 261c
 Síndrome de QT largo, 967
 Síndrome de radio ausente- trombocitopenia, defectos de reducción de la extremidad, 212, 258f
 Síndrome de Roberts, defectos de reducción de la extremidad, 212
 Síndrome de Rubenstein-Taybi, microdeleción, 261c
 Síndrome de rubéola congénita, 237
 Síndrome de Russell-Silver, impresión, 268, 268c
 Síndrome de sepsis, 921-925
 coagulopatías, 787
 etiopatogenia, 921-922, 922f
 manejo, 923-925
 algoritmo, 923, 924f
 quirúrgico, 923-925
 infecciones puerperales, 923-925, 925f, 925c
 terapia adjunta, 924f, 925
 manifestaciones clínicas, 922, 923f
 serie de gravedad, 921, 921f
 Síndrome de Sheehan, 657, 1133
 abrupción placentaria, 772
 Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, estriol, 284
 Síndrome de Smith-Magenis, 261c
 Síndrome de superposición, 744
 Síndrome de transfusión gemelo a gemelo (TTTS), 229, 877f, 878-880
 cirugía fetoscópica, 321-323, 322f
 daño cerebral fetal, 878, 878f
 diagnóstico, 879, 879f
 estadificación de Quintero, 879, 879f
 manejo y pronóstico, 879-880
 Síndrome de Turner, 39, 259
 aborto euploide, 347
 higroma quístico, 197
 monosomía, 258
 restricción del crecimiento fetal, 352
 Síndrome de varicela congénita, 1212-1213, 1213f
 Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, 744, 1161
 Síndrome de WAGR, 261c
 Síndrome de warfarina fetal, 247, 247f
 Síndrome de Williams-Beuren, 261c
 Síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), 967
 Síndrome de Wolf-Hirschhorn, 261c
 Síndrome de X frágil
 expansión de repetición triplete de DNA, 267-268
 herencia ligada a X, 266, 267
 Síndrome del abdomen en ciruela pasa, 325
 Síndrome del anticuerpo antifosfolípido catastrófico (CAPS), 1143, 1145
 Síndrome del conducto mülleriano persistente (PMDS), 40
 Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico
 ecocardiografía, 203, 204f
 reparación Fontan, 959
 embarazo posterior, 959-960
 Síndrome del gen contiguo, 260
 Síndrome del lupus neonatal, 1142
 Síndrome del túnel carpiano, 1167
 Síndrome DiGeorge/Shprintzen, 261c
 Síndrome hipotensor supino, 63
 Síndrome metabólico, 937, 938c
 con hipertensión, crónica, 977
 diabetes gestacional, 1114
 Síndrome posmaduro, embarazo postérmino, 836-837, 837f
 Síndrome pulmonar por hantavirus, 1213
 Síndrome respiratorio agudo severo (SARS), 995, 1219
 Síndrome torácico agudo, con anemia de células falciforme, 1082
 Síndrome urémico hemolítico (HUS), 1088-1089, 1089c
 Síndrome velocardiocéfalo, 261c
 Síndrome X, 1067
 Síndromes autoinmunes poliglandulares, 1132
 Síndromes de microdeleción, 260, 261c
 Síndromes de neoplasia endocrina múltiple, 1130
 Síndromes de talasemia, 1084-1086
 atención de preconcepción, 150-151
 detección del portador, 290
 α -talasemias, 1084-1085, 1085c
 β -talasemias, 1085-1086
 Síndromes de vasculitis, 1149-1150
 arteritis de Takayasu, 1150
 enfermedad de Behçet, 1150
 granulomatosis con poliangeítis, 1150
 poliarteritis nodosa, 1149
 púrpura de Henoch-Schönlein, 1150
 vasculitis de Churg-Strauss, 1150
 Sinfisiotomía
 para distocia de hombros, 523
 para la extracción pelviana parcial, 548
 Sínfisis púbica, separación, 661, 662f
 Sirenomelia, 196
 Sistema cardiovascular, fetal, 129-131
 cambios circulatorios en el nacimiento, 131
 circulación fetal, 129-131, 130f
 volumen sanguíneo fetoplacentario, 131
 Sistema cardiovascular, materno, 60-64
 circulación y presión sanguínea, 60, 62-63, 62f
 hipotensión, supina, 63
 corazón, 60-61

- función ventricular de Braunwald, 61, 61f, 949
- masa ventricular izquierda, 61, 61f
- plasticidad, 61
- sonidos cardiacos, 61, 950f
- soplo diastólico, 61, 950f
- endotelina, 63
- frecuencia cardiaca, 60
- función cardiaca materna, 60
- función hemodinámica, embarazo tardío, 61f, 62, 62c
- gasto cardiaco, 60, 61-62
- óxido nítrico, 63-64
- péptidos natriuréticos cardiacos, 63
- péptido natriurético auricular, 63, 719, 1259c
- péptido natriurético cerebral, 63, 97, 1259c
- preeclampsia en, 717
- prostaglandinas, 63
- prostaciclina, 63
- prostaglandina E₂, 63
- rendimiento ventricular, 60, 61f
- renina, angiotensina II y volumen plasmático, 63
- Sistema cerebrovascular, hipertensión
- relacionada con el embarazo en, 723, 723f
- Sistema colector renal duplicado, 208, 209f
- Sistema de información de Teratógeno (TERIS), 234-235
- Sistema de Vigilancia del Riesgo en el Embarazo (PRAMS), 652, 653c
- Sistema de Vigilancia Obstétrica del Reino Unido (UKOSS), 6
- Sistema digestivo, fetal, 134-135. *Véase también* Tracto gastrointestinal, fetal
- Sistema endocrino. *Véase también* glándulas específicas y hormonas
- fetal, 136-137
- glándula tiroides, 136-137
- glándulas suprarrenales, 137
- hipófisis, 136
- sistema inmune
- células B, 137
- inmunoglobulina A, 137
- inmunoglobulina G, 137
- inmunoglobulina M, 137
- linfocitos y monocitos, 137
- materno, 68-72
- glándula tiroides, 69-71, 70f
- glándulas paratiroides, 71
- glándulas suprarrenales, 71-72
- hipertensión relacionada con el embarazo en, 719
- hipófisis, 68-69
- Sistema inmunológico, fetal, 137
- Sistema inmunológico, materno, 58-59
- bazo, 60
- inmunidad mediada por anticuerpos, 59
- leucocitos y linfocitos, 59
- factores de complemento C3 y C4, 59, 1259c
- fosfatasa alcalina de leucocitos, 59
- marcadores inflamatorios, 59
- procalcitonina, 59
- proteína reactiva C, 59
- tasa de sedimentación de eritrocitos, 59
- plaquetas, 60
- principal complejo de histocompatibilidad, 59
- proteínas reguladoras, 60, 1005f
- subpoblaciones de linfocitos T CD4, 59
- tolerancia, materno-fetal, 58-59
- trastornos autoinmunes, remisión, 59
- Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS), 681-
- Sistema intrauterino Mirena, 681-685. *Véase también* Dispositivos intrauterinos (IUD)
- dispositivo, 681, 681f
- inserción, 685, 686f
- Sistema musculoesquelético, desarrollo y fisiología
- fetal, 137
- materno, 72
- Sistema Nacional de Estadísticas Vitales, Estados Unidos, 2
- Sistema nervioso central (SNC)
- convulsiones eclámpicas en, 745
- fetal, 128-129
- cerebro, 128-129, 129f
- médula espinal, 129
- materno, 72-73
- memoria, 72-73
- ojos, 73
- husos de Kruckenberg, 73
- sueño, 73
- Sistema Norplant, 688
- Sistema paracrina, materno, implantación y formación temprana de trofoblasto, 87
- Sistema reproductivo, anatomía masculina, 706, 706f
- Sistema respiratorio, fetal, 133-134
- corticosteroides y maduración pulmonar, 134
- madurez anatómica, 133
- respiración, 134
- síndrome de distrés respiratorio, 133
- surfactante pulmonar, 133-134, 134f
- Sistema respiratorio, materno, 64-65
- ángulo subcostal, 64, 64f
- circunferencia torácica, 64, 64f, 1266c
- diafragma, 64, 64f
- entrega de oxígeno, 65
- diferencia de oxígeno arteriovenoso materno, 65
- masa de hemoglobina total, 65
- equilibrio ácido-base, 65
- disnea psicológica, 65
- efecto Bohr, 65
- esfuerzo respiratorio, 65
- función pulmonar, 64-65, 65f, 987-988
- capacidad inspiratoria, 64
- capacidad pulmonar total, 64
- capacidad residual funcional, 64, 65f
- capacidad respiratoria máxima, 64
- capacidad vital forzada, 64
- cumplimiento pulmonar, 64
- fisiología nasal, 64-65
- resistencia pulmonar total, 64
- tasas de flujo espiratorio máximo, 64
- ventilación por minuto en reposo, 64
- volumen corriente, 64
- volumen de cierre, 64
- volumen de reserva espiratoria, 64
- volumen residual, 64
- Sistema STAN, 471-472, 472f
- Sistema urinario
- embriología, 33, 34f
- fetal, 135-136
- Sistema urinario, materno, 65-68
- riñón, 65-67, 66c
- análisis de orina, 66-67, 67f
- flujo de plasma renal, 65-66, 65f
- proteína de la orina, medición, 67
- pruebas de función renal, 66
- tamaño, 65, 66c
- tasa de filtración glomerular, 65-66, 65f
- uréteres, 65f, 67-68, 67f
- vejiga, 68
- Sistema ventriculofugal, 641
- Sistema ventriculopedal, 641
- Sobrecrecimiento, fetal, 138, 856-859. *Véase también* Macrosomía
- embarazo postérmino, 837f, 839
- madres euglicémicas, 845
- restricción del crecimiento fetal, 849
- transferencia de lípidos, excesiva, 845
- Sobrepeso, 936
- Sodio, 57
- Sonidos cardiacos
- fetales, 165
- maternos, 61, 950f
- Soplo
- diastólico, 61, 950f
- flujo sistólico, 949, 950f
- Soplo diastólico, 61, 950f
- Soplo fúnico, 165
- Soplo uterino, 165
- Soplos de flujo sistólico, 949, 950f
- Spiramicina, para toxoplasmosis, 1226
- Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), 1222-1223, 1223f
- infecciones mamarias, 675-676
- parto por cesárea con historia de, 571
- Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en el hospital (HA-MRSA), 1223
- Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad (CA-MRSA), 1223
- neumonía, 992-994, 993c
- Staphylococcus aureus*, 1222-1223, 1223f
- infecciones mamarias, 675-676, 676f
- síndrome de choque tóxico, posparto, 675
- Streptococcus agalactiae*, 1220-1221
- Streptococcus pyogenes*, 1220
- aborto séptico, 351
- Striae gravidarum*, 53, 655
- Subpoblaciones de linfocitos T CD4, 59
- Sucralfato
- para la enfermedad de úlcera péptica, 1047
- para la enfermedad por reflujo gastroesofágico, 1046
- Sueño, 73
- en el embarazo, 175
- Suero, 657
- Sufrimiento fetal, 472. *Véase también* Estado fetal
- no progresivo
- embarazo postérmino, 837-838, 838f
- Suicidio, materno, prenatal, 1173
- Sulfasalazina
- para la artritis reumatoide, 1147
- para la colitis ulcerosa, 1050
- para la enfermedad de Crohn, 1051
- Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), 72
- fetal, parto, 410f
- placentario, 103-104, 104f
- suero y sangre, 1259c
- Sulfato de magnesio
- para la migraña, 1158
- para las convulsiones por eclampsia, 736-738, 736c
- como neuroprofilaxis, 741-743
- indicaciones, 742
- profilaxis selectiva vs. universal, 742-743, 742c
- pruebas de diseño aleatorio, 741-742, 741c
- dosificación, 736, 736c, 737f

efectos anticonvulsivos y neuroprotectores, 737
 efectos fetales y neonatales, 738
 en la contractilidad del miometrio, 737-738
 farmacología y toxicología, 737
 seguridad y eficacia materna, 738, 738c
 para riesgos de parto pretérmino, 640
 para trabajo de parto pretérmino con membranas intactas, 824-825, 824c
 para trabajo de parto pretérmino, 826
 Sulfato de terbutalina, para problemas de frecuencia cardíaca fetal, 475, 475c
 Sulfato ferroso, 1077
 Sulfonamidas
 hipertensión crónica, 981
 teratogenicidad, 242
 Sulprostone, para atonía uterina, 760
 Sumatriptán, para la migraña, 1158
 Superfecundación, 865, 866f
 Superfetación, 864-865
 Surfactante pulmonar
 fetal, 133-134, 134f
 profilaxis, para el síndrome de distrés respiratorio en neonatos pretérminos, 637-638
 Suspiros, fetales, 333, 333f
 Sustancia inhibidora mülleriana (MIS), 38
 Suturas de compresión uterinas, para hemorragia, 792, 793f

T

T₃, libre, 1258c
 fetal, 136
 materna, 70, 70f
 T₄, libre, 1258c
 fetal, 136-137
 materna, 70, 70f
 Tabaco. *Véase también* Tabaquismo
 teratogenicidad, 247, 249
 Tabaquismo
 aborto involuntario, 348
 abrupción placentaria, 770
 atención de preconcepción, 152
 atención prenatal, 161-162, 162c
 cesación, cinco A de, 162, 163c
 embarazo ectópico, 372
 placenta previa, 775
 registro prenatal, 161-162, 162c
 restricción del crecimiento fetal, 851
 Talasemia intermedia, 1085
 Talidomida, teratogenicidad, 246-247
 Tallos vellosos primarios, 90
 Tamaño corporal, desproporción fetopélvica, 450, 450f
 Tamaño del cuerpo fetal, desproporción fetopélvica, 450, 450f
 Tamoxifeno, teratogenicidad, 243
 Tapón mucoso, 51
 Taponamiento con balón de Bakri
 placenta previa, 777
 por el hematoma paracervical, 765
 por inversión uterina, 762
 Taponamiento con balón Foley, por placenta previa, 777
 Taponamiento del balón
 por atonía uterina, 761, 761f
 por hematoma paracervical, 765
 por inversión uterina, 762
 por placenta previa, 777
 por várices esofágicas, 1068
 Taquiarritmias. *Véase también* tipos específicos
 definición, 315
 fetal, 461
 monitoreo electrónico, 461
 terapia para, 316, 316f
 taquicardia ventricular, 967
 taquicardias supraventriculares, 966-967
 Taquicardia sinusal, fetal, terapia para, 316
 Taquicardia supraventricular (SVT)
 fetal, terapia para, 316, 316f
 materna, 966-967
 Taquicardia ventricular, 967
 Taquipnea transitoria del neonato, 607
 con parto por cesárea, previo, 594
 Takisístole, contracciones uterinas, 480
 Tasa de ataque secundario, 1209
 Tasa de filtración glomerular (TFG), 65-66, 65f, 1026, 1034
 pruebas, 1260c
 Tasa de mortalidad
 fetal, lesión térmica, 930, 930f
 infantil, 3
 materna, 4, 5-6, 5f-6f
 lesión térmica, 930, 930f
 neonatal, 3
 perinatal, 3, 4, 4f
 Tasa de mortalidad infantil, 3
 Tasa de mortalidad materna, 4, 5-6, 5f-6f
 Tasa de mortalidad neonatal, 3
 Tasa de mortalidad perinatal, 3, 4, 4f
 Tasa de muerte
 fetal, 3, 4, 5f
 materna, 4
 neonatal, 3, 4, 5f
 Tasa de natalidad, 3
 Tasa de sedimentación globular (ESR), 59, 1259c
 Tasa metabólica, materna, 55, 55c
 Tasas máximas de flujo espiratorio, 64
 Tazarotenona, 1187
 TDx-FLM II, 638
 Técnica de aguja, 493f, 497
 Técnica de Joel-Cohen, 578
 Técnica de Solomon, 322
 Técnica Misgav Ladach, 578
 Técnicas de microordenamiento de genes, prenatales, 8
 Tecnologías de reproducción asistida (ART), 9
 atención preconcepcional, 151-152
 placenta previa, 775
 riesgo de embarazo ectópico, 372
 Tejido conectivo, maduración cervical
 cambios inflamatorios, 409-410
 colágeno, 409, 409f
 glicosaminoglicanos y proteoglicanos, 409, 409f
 Terapia antirretroviral (ART), parto, para HIV, 1249, 1250c
 Terapia de herida a presión negativa (NPWT), 670-671, 943
 Terapia de infertilidad
 embarazo múltiple, 864
 gemelos, 867
 Terapia dirigida, cáncer, en el embarazo, 1191-1192
 Terapia electroconvulsiva (ECT), para la depresión, 1178
 Terapia molecular. *Véase* tipos específicos
 en el embarazo, 1191
 Terapia para el cáncer, en el embarazo, 1191-1192. *Véase también* tipos específicos
 blanco, 1191-1192
 cirugía, 1191
 fertilidad y embarazo posterior, 1192
 imágenes de diagnóstico, 1191
 molecular, 1191

quimioterapia, 1191
 radiación, 1191
 Terapia rápida de pareja (EPT), para clamidia, 1241
 Terapias, fetales, 315-328
 medicamentosas, 315-318
 arritmias, 315-317
 bradiarritmia, 316-317
 contracciones auriculares prematuras, 315-316
 definición, 315
 taquiarritmias, 316, 316f
 enfermedad de la tiroides, 318
 hipotiroidismo fetal, 318
 tirototoxicosis fetal, 318
 hiperplasia suprarrenal congénita, 317
 malformación adenomatoidea quística congénita, 317-318
 quirúrgicas, 318-328
 Teratógenos, 234, 234c, 239-249
 antipsicóticos, 245
 conocido y sospechoso, 239-249
 agentes antiinflamatorios
 leflunomida, 241
 NSAID, 241
 agentes antineoplásicos
 ciclofosfamida, 242
 metotrexato, 242-243
 tamoxifeno, 243
 trastuzumab, 243
 agentes antivirales
 antagonistas del receptor de la endotelina, 243
 efavirenz, 243
 ribavirina, 243
 alcohol, 162, 239-240, 239c, 240f
 antifúngicos, 241
 drogas, recreativas
 anfetaminas, 247
 cocaína, 248
 fenciclidina, 249
 marihuana, 249
 opiáceos-narcóticos, 248-249
 fármacos antiepilépticos, 240-241, 240f
 ácido valproico, 240
 carbamazepina, 240
 fenitoína, 240
 fenobarbital, 240
 hidatoína, 240, 240f
 topiramato, 240
 fármacos antimicrobianos, 242
 aminoglucósidos, 242
 nitrofurantoína, 242
 sulfonamidas, 242
 tetraciclinas, 242
 fármacos bloqueadores del receptor de angiotensina, 241
 hormonas sexuales
 danazol, 243
 dietilestilbestrol, 243-244
 testosterona y esteroides anabólicos, 243
 inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, 241
 inmunosupresores
 corticosteroide, 244
 micofenolato mofetil, 244
 tabaco, 249
 tolueno, 249
 criterios de teratogenicidad, 235-236, 235c
 estudios
 cohorte, 237
 control de casos, 237

- Estudio Nacional de Prevención de Defectos Congénitos, 237
informes de casos y series, 237
mujeres embarazadas, 236
registros de embarazo, 237
exposición a medicación, asesoramiento, 238-239
FDA, tarjetas y etiquetas, 238, 238c
información de riesgo, presentación, 238-239
fármacos psiquiátricos
antipsicóticos, 245
inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina, 245
inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, 245
litio, 244-245
lenalidomida, 247
mercurio, 244
plomo, 244
radioidina-131, 244
restricción del crecimiento fetal, 851
retinoides
acitretina, 245-246
embriopatía con ácido retinoico, 245, 246f
isotretinoína, 245
tópico, 246
vitamina A, 246
tabaco, 247
talidomida, 246-247
tolueno, 249
trofógeno, 235
warfarina, 247, 247f
Teratología, 234-249
criterios de teratogenicidad, 235-236, 235c, 236f
estudios, 236-237
Sistema de Información de Teratógeno, 234-235
teratógenos, 234, 234c, 238-249 (*Véase también* Teratógenos)
incidencia de defectos de nacimiento, 234
uso de fármacos, 234-235, 234c
Teratoma
quiste ovárico maduro, 1198
sacroccógeo, 196, 321
Teratoma sacroccógeo (SCT)
cirugía fetal abierta, 321, 321f
imágenes ecográficas, 196, 196f
Terconazol, para la candidiasis, 1247
Terminación del embarazo
mola hidatidiforme, 392-393, 392c
preeclampsia, 729
Terminación, embarazo múltiple, 891-892
Testículo disgenético, 38
Testosterona
materna, 72
prueba de suero y sangre, 1259c
suplemento, teratogenicidad, 243
Tetraciclinas
para la malaria, 1227
teratogenicidad, 242
Tetralogía de Fallot
antifúngicos, en el embarazo, 241
ecocardiografía, 204, 204f
Tetralogía de Fallot, 959
Tetraploidia
aborto euploide, 347
embarazo, 259
Tiempo de protrombina (PT), coagulopatías, 784-785
Tiempo de vaciado gástrico, materno, 68
Tiempo parcial de tromboplastina (PTT)
anticoagulante lúpico, 1144
coagulopatías, 784-785
Tinidazol
para amebiasis, 1228
para la tricomoniasis, 1247
Tioamida, para tirotoxicosis en el embarazo, 1120
Tipos de estado comunitario (CST), 1245
Tiroiditis posparto, 1127
Tirosina quinasa similar a FMS soluble (sFLT-1), 51
en la preeclampsia, 715, 716-717, 717f
Tirosina quinasa, terapia dirigida contra el cáncer en, 1192
Tirotoxicosis transitoria gestacional, 1122
Tirotoxicosis. *Véase también* Hipertiroidismo
embarazo y, 1120-1121, 1121c
fetal, 1122
bocio, 1121, 1121f
terapia para, 318
inducida por la destrucción, 1127
neonatal, bocio, 1121, 1121f
propiltiouracilo para, 1120
tioamida para, 1120
transitoria gestacional, 1122
hiperemesis gravídica y, 1122
Tiotropina, 1119
Tocólisis, para trabajo de parto pretérmino, 825-827
Tolerancia inmune, materna, en la preeclampsia, 714-715
Tolerancia, materno-fetal, 58-59
Tomografía computarizada (CT). *Véase también* indicaciones específicas
CT multicorte con angiografía pulmonar, 907, 1016-1018, 1018f
apéndice, 1052-1053, 1053f
cáncer, en el embarazo, 1191
en el embarazo, 907-908, 907f, 907c, 908f
diagnóstico, 907-908, 907f, 907c, 908f
sistema nervioso central, 1156
Topiramato, teratogenicidad, 240, 1160c
Torsade des pointes, 967
Tortícolis, neonato, 631
Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*), 1225-1226
restricción del crecimiento fetal, 852
Trabajo de parto falso, 50, 403, 432
Trabajo de parto pretérmino con membranas intactas, manejo, 822-828
amniocentesis, detección de infección, 822
antimicrobiano, 825
cerclaje, emergencia o rescate, 825
corticosteroides, para fetal
corticosteroides, para la maduración pulmonar del feto, 823-824
parto, 827
pesarios cervicales, 825
prevención de hemorragia intracraneal, 827-828
reposo en cama, 825
sulfato de magnesio, para neuroprotección, 824-825, 824c
tocólisis, para trabajo de parto pretérmino, 825-827
agonistas del receptor β -adrenérgico, 826
atosiban, 827
bloqueadores de los canales de calcio, 827
donantes de óxido nítrico, 827
fundamentos, 825-826
inhibidores de la prostaglandina, 826-827
sulfato de magnesio, 826
trabajo de parto, 827
Trabajo de parto y parto precipitados, 448
Trabajo de parto, anormal, 441-455
anomalías de la fuerza expulsiva, 442-447 (*Véase también* Anomalías de la fuerza de expulsión)
desproporción fetopélvica, 448-454 (*Véase también* Desproporción fetopélvica)
distocia, 441-442, 441c (*Véase también* Distocia)
distocia, complicaciones
materna, 453f, 454-455
formación de fístula, 455
hemorragia, 454
infección, 454
lágrimas uterinas con histerectomía, 454
lesión del fondo pélvico, 455
lesión del nervio de la extremidad inferior, 455, 661
ruptura uterina, 453f, 454-455
perinatal
caput succedaneum y amoldamiento, 431, 431f, 455
trauma mecánico, 455
membranas prematuramente rotas a término, 447-448
trabajo de parto y parto precipitados, 448
Trabajo de parto, embarazo múltiple, 887-889
analgesia y anestesia, 888
inducción o estimulación del trabajo de parto, 888
preparativos, 887
presentación fetal, evaluación, 888
sincronización del parto, 887-888
Trabajo de parto, fisiología, 400-417
compartimentos maternos y fetales
placenta, 401, 401f
útero, 400-401
etapas, 403, 403f
fase 1, inactividad uterina y ablandamiento cervical, 403-408
ablandamiento cervical, 407-408
decidua, 407
inactividad, 403
relajación y contracción miometrial, 403-407
degradación de la uterotonina, acelerada, 407
equilibrio e inactividad, control, 403-404
interacciones actina-miosina, 404, 405f
monofosfato de guanosina cíclico, 407
receptores acoplados a proteína G, 406-407, 406f
regulación de potencial de membrana, 404-405, 405f
respuesta al estrés del retículo endoplásmico, 405-406
uniones gap miometriales, 405, 406f
fase 2, preparación para el trabajo de parto, 408-411
cambios miometriales, 408
receptores de oxitocina, 408
contribuciones fetales
anomalías y parto retrasado, 411
cascadas endocrinas, 410-411, 410f
estiramiento uterino, 410
senescencia de la membrana fetal, 411
surfactante pulmonar y factor activador de plaquetas, 411
extracción de progesterona, 408
maduración cervical, 409-410
epitelio endocervical, 410
inducción, 410
tejido conectivo, 409-410, 409f

- fase 3, parto, uterotoninas, 416-417
 angiotensina II, 417
 endotelina-1, 417
 oxitocina, 416
 prostaglandinas, 416-417, 417f
 fase 3, trabajo de parto, 411-416
 cambios en el fondo pélvico, 21, 414-415
 segunda etapa, descenso fetal, 414, 415f
 tercera etapa, expulsión de la placenta y las membranas, 415-416, 415f, 416f
 primera etapa, inicio clínico, 411-414
 cambios cervicales, 403f, 412-413, 412f
 contracciones del trabajo de parto uterino, 411-412, 411f
 fuerzas auxiliares, 412
 fase 4, puerperio, 417, 526
 fases, parto, 403, 403f, 404f
 hormona esteroidea sexual, 401-402
 prostaglandinas, 402, 403f
 teorías de iniciación del trabajo de parto, 400
 Trabajo de parto, normal, 431-434
 definición, 431-432
 duración, 434
 inicio, 431-432, 432f
 primera etapa, 432-434
 curva de dilatación, promedio, nulípara, 432, 432f
 divisiones funcionales, 432, 432f
 fase activa, 432, 432f, 433-434, 433f
 fase activa, anomalías, 433-434
 fase de desaceleración, 432, 432f
 fase de pendiente máxima, 432, 432f
 fase latente, 432-433, 433f
 prolongada, 433
 resumen, 434
 segunda etapa, 434
 Trabajo de parto, tercera etapa, 525-527
 expulsión de placenta, 525-526, 526f
 extracción manual, 527, 528f
 manejo, general, 526
 manejo, uterotónico, 526-527
 ergonovina y metilergonovina, 527
 misoprostol, 527
 oxitocina, dosis alta, 527
 Trabajo de parto. *Véase también tipos y temas específicos*
 asma en, 991
 bloqueo epidural lumbar continuo en, 495, 495c
 con trombosis venosa profunda y anticoagulación, 1014
 diabetes gestacional, 1113
 diagnóstico, radiografía, 426-427
 embarazo postérmino, 841-842
 etapas, 403f, 411
 falso, 50, 403, 432
 hemoglobinopatías de células falciformes, 1083
 identificación, 435
 prueba de, 443
 restricción del crecimiento fetal, 856
 trabajo de parto pretérmino con membranas intactas, 827
 trastornos cardiovasculares, 916, 953
 Tracción de cabestrillo axilar posterior, 522-523
 Tracto de salida del ventrículo derecho, imagen cardíaca, 201, 202f
 Tracto de salida del ventrículo izquierdo, imagen cardíaca, 201, 202f
 Tracto gastrointestinal, fisiología fetal, 134-135
 deglución, 134-135
 enzimas digestivas, 135
 hígado, 135
 meconio, 135
 páncreas, 135
 vaciado del estómago, 135
 materno, 68
 hemorroides, 68
 hígado, 68
 pirosis, 68
 tiempo de vaciado gástrico, 68
 vesícula biliar, 68
 Tracto genital. *Véase también estructuras y trastornos anatómicos específicos*
 embriología, 33-35, 34f
 Tracto reproductivo, materno, 49-53
 contractilidad uterina, 50
 cuello uterino, 51, 51f
 flujo sanguíneo uteroplacentario, 50-51
 ovarios, 51-52
 quistes de teca-luteína, 52, 391f
 reacción decidual, 51-52
 relaxina, 52
 trompas de Falopio, 52
 útero, 49-50
 vagina y perineo, 52-53
 pH ácido y *Lactobacillus acidophilus*, 52
 prolapsos de órganos pélvicos, 52-53
 signo Chadwick, 52
 Tracto urinario
 cambios inducidos por el embarazo, 1025-1026, 1025f
 ecografía fetal, 207-210 (*Véase también* Riñones y tracto urinario, ecografía fetal)
 materno, inferior, 28-29
 uréter, 29
 vejiga, 28-29
 Transcobalaminas, 169
 Transcortina, 71
 Transfusión, 788. *Véase también* Productos del componente sanguíneo, para hemorragia
 infecciones de, 791-792
 infecciones virales de, 792
 sangre fetal, para aloimmunización de glóbulos rojos, 304-305
 Transfusión autóloga, para hemorragia, 791
 Transfusión de glóbulos rojos, profiláctica, para los síndromes de células falciformes, 1083
 Transfusión sanguínea, fetal, para la aloimmunización de glóbulos rojos, 304-305
 Translocaciones cromosómicas, 261-262
 recíprocas, 261-262, 262f
 robertsonianas, 262
 Translocaciones recíprocas, 261-262, 262f
 Translocaciones robertsonianas, 262
 Translucencia nucal (NT), 186, 186c, 281-282, 282f
 longitud coronilla-rabadilla, 281
 Transmisión del estent transyugular portosistémico intrahepático (TIPSS), 1068
 Transmisión horizontal, 1209. *Véase también* infecciones específicas
 Transmisión vertical, 1209, 1235. *Véase también* infecciones específicas
 HIV, 1248
 Transmisión, infección. *Véase también* infecciones específicas
 HIV, 1248
 horizontal, 1209
 vertical, 1209, 1235
 Transplante de células madre de sangre del cordón umbilical, para hemoglobinopatías de células falciformes, 1081
 Transporte de glucosa, fetal, 138
 Transposición de los grandes vasos, correcto, 316
 Traquelectomía, radical, 1195
 Trasplante
 embarazo posterior
 trasplante de corazón, 955
 trasplante renal, 1030-1031
 hígado, 1069, 1069c
 pancreático, 1071
 para las hemoglobinopatías de células falciformes
 célula madre de la sangre del cordón umbilical, 1081
 médula ósea, 1081
 pulmón, para fibrosis quística, 999
 Trasplante cardíaco, embarazo posterior, 955
 Trasplante de hígado, 1069, 1069c
 Trasplante de médula ósea, por hemoglobinopatías de células falciformes, 1081
 Trasplante de páncreas, 1071
 Trasplante de pulmón, para fibrosis quística, 999
 Trasplante renal, embarazo posterior, 1030-1031
 Trastorno bipolar, 1178-1179
 Trastorno de la protracción, 434, 442, 443, 443c, 444
 Trastorno del desarrollo sexual 46,XX, 39c, 40-41
 46,XX ovotesticular, 40
 46,XX testicular, 40
 desarrollo ovárico, 40
 disgenesia gonadal 46,XX, 40
 exceso de andrógenos, 40-41
 Trastorno del desarrollo sexual 46,XY, 39, 39c
 disgenesia gonadal 46,XY, 39-40
 disgenesia gonadal mixta, 40
 disgenesia gonadal parcial, 40
 disgenesia gonadal pura, 40
 producción o acción de andrógenos, 40
 regresión testicular 40
 Trastorno disfórico premenstrual (PMDD), anticonceptivos orales en, 692
 Trastorno mendeliano, 264, 264c. *Véase también* tipos específicos
 Trastorno monogénico, 264, 264c. *Véase también* tipos específicos
 Trastornos alimentarios, 152, 1180-1181
 restricción del crecimiento fetal, 850
 Trastornos autoinmunes, remisión materna, 59
 Trastornos cardiovasculares, 948-969. *Véase también* tipos específicos
 aorta, enfermedades de, 967-968
 arritmias, 965-967
 cardiomiopatías, 962-964, 963f
 cardiopatía congénita, 958-960, 960f
 cardiopatía corregida quirúrgicamente, 247, 954-955, 954c
 cardiopatía isquémica, 968-969, 969f
 cardiopatía valvular, 955-958, 956f, 956c
 consideraciones fisiológicas, embarazo, 948-949
 fisiología cardiovascular, 60, 948-949, 949c
 función ventricular, 61f, 949
 diagnóstico, enfermedad cardíaca, 949-951
 asesoramiento preconcepción, 951, 953c
 clasificación, enfermedad cardíaca funcional, 951, 952c
 estudios de diagnóstico, 949-951
 ecocardiografía, 951

- electrocardiograma, 949, 950f
MRI cardiovascular, 951
radiografía, 951
hallazgos clínicos, 949, 950c
soplos de flujo sistólico, 949, 950f
endocarditis infecciosa, 965, 966c
hipertensión pulmonar, 960-962, 961c
insuficiencia cardíaca, 964-965
lesiones valvulares, 1032
manejo, periparto, 951-954
analgesia y anestesia, 491, 953, 962
insuficiencia cardíaca intraparto, 962
NYHA clase I y II, 951-952
NYHA clase III y V, 952-953
puerperio, 917, 962-963
trabajo de parto y parto, 916, 953
- Trastornos cerebrales. *Véase también tipos específicos*
neonato pretérmino, 639-640
hemorragia intracraneal, 639
hemorragia periventricular-intraventricular, 639-640
leucomalacia periventricular, 640
- Trastornos convulsivos, 1158-1159
asesoramiento de preconcepción, 1159
atención de preconcepción, 148-149, 148c
definición, 1158
en el embarazo, 1159
epidemiología, 1158
fisiopatología, 1158-1159
convulsiones focales, 1158
convulsiones generalizadas, 1158-1159
malformaciones embriofetales, 1159
neonato, 625
teratógenos anticonvulsivos, 1159, 1160c
- Trastornos cromosómicos sexuales del desarrollo sexual, 39, 39c
cromosómico ovotesticular, 39
disgenesia gonadal mixta, 39
síndromes de Turner y Klinefelter, 39, 258, 259-260, 347, 352
- Trastornos de ansiedad, 1179-1180
- Trastornos de la hipofisis, 1132-1133
acromegalia, 1133
diabetes insípida, 1133
hipofisitis linfocítica, 1133
prolactinomas, 1132, 1133f
síndrome de Sheehan, 1133
- Trastornos de la personalidad, 1181
- Trastornos de la tiroides, 1119-1128
autoinmunidad y enfermedad tiroidea, 1119, 1119f
microquimerismo fetal, 1119
deficiencia de yodo, 1126-1127
enfermedad nodular de la tiroides, 1128
enfermedad tiroidea autoinmune eutiroidea, 1125-1126
fisiología tiroidea y embarazo, 69-71, 1118-1119, 1119f
hipertiroidismo, 1120-1122
crisis tiroidea e insuficiencia cardíaca, 1122, 1123f
diagnóstico fetal, 1122
efectos fetales y neonatales, 1121-1122, 1121f
hiperemesis gravídica y tirotoxicosis transitoria gestacional, 1122
subclínico, 1122-1123
tirotoxicosis
embarazo, 1120-1121, 1121c
tirotoxicosis transitoria gestacional, 1122
hipotiroidismo, 1123-1124, 1123c, 1124c
clasificación, 1123-1124
congénito, 1127
subclínico, 1124-1125, 1126c
tiroiditis posparto, 1127
hipotiroxinemia materna aislada, 1125
- Trastornos de la vesícula biliar
colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, 1070
colelitiasis y colecistitis, 1069, 1070f
enfermedad de la vesícula biliar en el embarazo, 1069-1070
manejo medicamentoso *vs.* quirúrgico, 1070
- Trastornos de las glándulas suprarrenales, 1130-1132
aldosteronismo, primario, 1132
feocromocitoma, 1130-1131, 1130f, 1130c
insuficiencia suprarrenal, 1132
síndrome de Cushing, 1131, 1131c
- Trastornos de plaquetas, 1086-1089
microangiopatías trombóticas, 1088-1089, 1089c
trombocitopenia, 1086-1087, 1086c
trombocitosis, 1087-1088
- Trastornos del crecimiento fetal, 847-859
diabetes pregestacional, 1100-1101, 1101f
incidencia, 844
sobrecrecimiento, 138, 856-859 (*Véase también* Macrosomía)
- Trastornos del crecimiento, fetales, 844-859. *Véase también* Trastornos del crecimiento fetal; *tipos específicos*
- Trastornos del desarrollo sexual, 38-41
46,XX, 39c, 40-41
46,XX ovotesticular, 40
46,XX testicular, 40
desarrollo ovárico, 40
disgenesia gonadal 46,XX, 40
exceso de andrógenos, 40-41
46,XY, 39, 39c
disgenesia gonadal mixta, 40
disgenesia gonadal parcial, 40
disgenesia gonadal pura, 40
disgenesia gonadal XY, 46, 39-40
producción o acción de andrógenos, 40
regresión testicular, 40
asignación de género, 41
cromosoma sexual, 39, 39c
cromosómico ovotesticular, 39
disgenesia gonadal mixta, 39
síndromes de Turner y Klinefelter, 39, 258, 259-260, 347, 352
definiciones, 38-39, 39c
disgenesia gonadal, 38
genitales ambiguos, 38-39
ovotesticular, 39
testículo disgenético, 38
- Trastornos del espectro esquizofrénico, 1180
- Trastornos del estado de ánimo, 1175-1180
depresión profunda, 1175-1178
psicosis de posparto, 1179
trastornos bipolares y relacionados, 1178-1179
trastornos de ansiedad, 1179-1180
- Trastornos del hígado, 1058-1069. *Véase también* Trastornos hepáticos; *tipos específicos*
- Trastornos del intestino delgado y del intestino delgado, 1047-1053
apendicitis, 1052-1053, 1053f
diarrea, aguda, 1047-1048, 1048c
enfermedad inflamatoria intestinal, 1048-1051, 1048c
infección por *Clostridium difficile*, 1048
obstrucción intestinal, 1051-1052, 1052f
ostomía y embarazo, 1051
pseudoobstrucción colónica, 1052
- Trastornos del tejido conectivo, 1138-1151.
Véase también trastornos específicos
artritis reumatoide, 1146-1148
enfermedad del tejido conjuntivo indiferenciado, 1149
enfermedades del tejido conectivo mediadas por mecanismos inmunitarios, 1138-1139
clasificación, 1100
complicaciones obstétricas, 1138
embarazo, 1138
espondiloartropatías seronegativas por RF, 1138
factor reumatoide, 1138
microquimerismo de células fetales, 1139
esclerosis sistémica, esclerodermia, 1148-1149
lupus eritematoso sistémico, 1139-1143
miopatías inflamatorias, 1150-1151
síndrome antifosfolípido, 1143-1146
síndromes de vasculitis, 1149-1150
trastornos hereditarios del tejido conectivo, 1151
osteogénesis imperfecta, 1151
síndrome de Ehlers-Danlos, 1151
síndrome de Marfan, 1151
- Trastornos del trabajo de parto, fuerza expulsiva
condición fetal, inicio del trabajo de parto, 447
disfunción uterina, riesgos, 447
esfuerzos de empuje, maternos, 447
prolongación de fase latente, 442, 443c
prolongación de la fase activa, 442-446
Comité de Consenso de Atención Obstétrica, 444, 444f
Prevención segura del parto por cesárea primaria, 442
regla de 6 cm, antecedentes, 444c-446c, 445-446, 445f, 446f
regla de 6 cm, *vs.* 4 cm, 444
trastorno de descenso, 442, 443, 443c, 444
trastorno de detención, 442, 443-444, 443f, 443c
trastorno de prolongación, 443c
trastornos de descenso en la segunda etapa, 446-447
- Trastornos del tracto urinario, 1025-1030
cambios inducidos por el embarazo, 1025-1026, 1025f
divertículo uretral, 1037
fístulas, tracto urogenital, 1037-1038
infecciones, 1026-1030 (*Véase también* infecciones del tracto urinario (UTI))
reflujo vesicoureteral, 1026
- Trastornos dermatológicos, 1184-1188
dermatosis específicas del embarazo, 1184-1186
colestasis intrahepática del embarazo, 1184
erupción atópica del embarazo, 1185c, 1186
pápulas y placas urticariales pruríticas del embarazo, 1185c, 1186, 1186f
pénfigo gestacional, 1184-1186, 1185f, 1185c
no específicos para el embarazo, 1186-1188
acné vulgar, 1187
eritema *nodosum*, 1187
granuloma piógeno, 1187-1188, 1187f
hidradenitis supurativa, 1188
neurofibromatosis, 1188
pioderma facial, 1188
psoriasis y psoriasis pustulosa, 1187, 1187f
rosácea *fulminans*, 1188
tratamiento, 1188
- Trastornos endocrinos, 1119-1133. *Véase también* tipos específicos

- enfermedad paratiroidea, 71, 1128-1130, 1129f
- trastornos de la hipófisis, 1132-1133, 1133f
- trastornos de la tiroides, 1119-1128 (*Véase también* Trastornos de la tiroides; *tipos específicos*)
- trastornos de las glándulas suprarrenales, 1130-1132, 1130f, 1131c
- Trastornos fetales, 300-313. *Véase también tipos específicos*
- anemia, fetal, 300-306
- hemorragia feto-materna, 302c, 306-307, 306f
- hidropesía fetal, 300, 309-312
- síndrome de espejo, 312-313
- trombocitopenia, fetal, 307-309
- Trastornos gastrointestinales, maternos, 1042-1053
- soporte nutricional, 1043, 1043c
- técnicas de diagnóstico
- endoscopia, 1042
- imágenes no invasivas, 1043
- laparotomía y laparoscopia, 1043
- soporte nutricional, 1043
- trastornos del intestino delgado y el colon, 1047-1053
- apendicitis, 1052-1053, 1053f
- diarrea, aguda, 1047-1048, 1048c
- enfermedad inflamatoria del intestino, 1048-1051, 1048c
- infección por *Clostridium difficile*, 1048
- obstrucción intestinal, 1051-1052, 1052f
- ostomía y embarazo, 1051
- pseudoobstrucción colónica, 1052
- trastornos del tracto gastrointestinal superior, 1043-1047
- acalasia, 1046-1047
- enfermedad de la úlcera péptica, 1047
- enfermedad por reflujo gastroesofágico, 1046
- hernia diafragmática, 1046
- hernia hiatal, 1046
- hiperemesis gravídica, 1043-1046 (*Véase también* Hiperemesis gravídica)
- sangramiento, 1047
- Trastornos hematológicos
- fetales, trombocitopenia, 1087
- maternos, 1075-1091 (*Véase también tipos específicos*)
- anemias, 1075-1081
- defectos de la coagulación heredados, 1089-1091
- hemoglobinopatías, 1081-1084
- policitemias
- policitemia secundaria, 1081
- policitemia vera, 1081
- síndromes de talasemia, 1084-1086
- trastornos de las plaquetas, 1086-1089
- trombofilias, 1091
- neonatales, 625-627
- anemia, 625-626
- enfermedad hemorrágica del neonato, 626-627
- hiperbilirrubinemia, 626
- policitemia e hiperviscosidad, 626
- trombocitopenia, 627
- Trastornos hepáticos, 1058-1069. *Véase también tipos específicos*
- adenoma hepático, 1069
- cirrosis, 1067
- clasificación, 1058, 1059c
- colestasis intrahepática del embarazo, 1059-1060
- enfermedad de Wilson, 1067
- enfermedad del hígado graso no alcohólico, 1067
- enfermedad hepática aloinmune gestacional, 1066
- fisiología inducida por el embarazo, 1058-1059
- hallazgos clínicos y de laboratorio, 1058, 1059c
- hepatitis autoinmune, 1066
- hepatitis, 1062-1066 (*Véase también* Hepatitis)
- hepatotoxicidad por sobredosis de acetaminofeno, 1068
- hígado graso agudo del embarazo, 1060-1062, 1060f, 1061c
- hiperplasia nodular focal, 1068
- hipertensión portal y várices esofágicas, 1068
- síndrome de HELLP, 1058
- sobrecarga de hierro y cobre, 1066-1067
- trasplante de hígado, 1069, 1069c
- Trastornos hereditarios del tejido conectivo, 1151
- osteogénesis imperfecta, 1151
- síndrome de Ehlers-Danlos, 1151
- síndrome de Marfan, 1151
- Trastornos hipertensivos del embarazo, 710-745
- abrupción placentaria, 770
- anticonceptivos orales, 691
- consecuencias a largo plazo, 744-745
- embarazos futuros, 744
- morbilidad cardiovascular, 744-745
- morbilidad y mortalidad, 744, 745c
- secuelas del sistema nervioso central, 745
- secuelas renales, 745
- eclampsia, 734-738 (*Véase también* Eclampsia)
- embarazo múltiple, 872-873
- etiopatogenia, 713-717
- cascada de eventos, 713
- etiología, 714-715
- activación de células endoteliales, 715
- factores inmunológicos, 714-715
- invasión trofoblástica, 714, 714f
- expresión fenotípica, síndrome de preeclampsia, 713-714
- factores genéticos, 715, 715c
- patogenesis
- proteínas angiogénicas y antiangiogénicas, 716-717, 717f
- lesión de células endoteliales, 716
- respuestas presoras, aumentadas, 716
- vasoespasmio, 715-716
- fisiopatología, 717-725
- cambios en la coagulación, 719
- cambios hemodinámicos y función
- cardíaca, 717-718
- función del miocardio, 718
- función ventricular, 718, 718f
- cerebro, 722-724
- cambios visuales y ceguera, 724, 724f
- cerebrovascular, 723, 723f
- estudios de neuroimagen, 724
- flujo sanguíneo cerebral, 723
- lesiones neuroanatómicas, 722-723, 722f
- neurológico, 723
- endocrino y hormonal, 719
- fluido y electrolito, 719-720
- hemólisis, 719
- hígado, 721-722, 721f
- perfusión uteroplacentaria, 724-725
- riñón, 720, 721f
- sistema cardiovascular, 717
- trombocitopenia, materna, 719
- volumen de sangre, 718-719, 718f
- incidencia y factores de riesgo, 713, 713c
- manejo de la hipertensión preexistente, 983
- morbilidad y mortalidad, materna, 710, 978
- predicción, 725-726
- disfunción endotelial y estrés oxidativo, 725c, 726
- función endocrina de la unidad placentaria fetal, 725c, 726
- otros marcadores, 726
- prueba de resistencia vascular y perfusión placentaria, 725-726, 725c
- pruebas, 725, 725c
- pruebas de función renal, 725c, 726
- preeclampsia, 728-734 (*Véase también* Preeclampsia)
- prevención, 726-728
- agentes antitrombóticos, 727-728
- antioxidantes, 727
- con hipertensión crónica superpuesta, 979
- fármacos antihipertensivos, 727
- métodos, 727c
- modificaciones en la dieta y el estilo de vida, 726-727
- riesgo de accidente cerebrovascular, 1160
- terminología y diagnóstico, 710-711
- criterios, 711
- hipertensión delta, 711, 711f
- hipertensión gestacional, 711
- hipertensión transitoria, 711
- síndrome de preeclampsia, 711, 712c
- indicadores de severidad, 711-712, 712c
- superpuesta a la hipertensión crónica, 712-713
- Trastornos hipertensivos del embarazo, manejo, 738-744
- analgesia y anestesia, 743
- edema pulmonar, 740
- expansión de volumen de plasma, 740, 741c
- hipertensión posparto severa persistente, 743
- furosemida para, 743-744
- hipertensión severa, 738-740
- diuréticos, 740
- hidralazina, 739, 739f
- labetalol, 739
- nifedipino, 740
- otros agentes antihipertensivos, 740
- intercambio de plasma, 744
- monitoreo hemodinámico, invasivo, 740
- neuroprofilaxis (sulfato de magnesio), 741-743
- ensayos aleatorizados, 741-742, 741c
- indicaciones, 742
- profilaxis selectiva vs. universal, 742-743, 742c
- pérdida de sangre en el parto, 743
- síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, 744
- terapia de fluidos, 740
- Trastornos neoplásicos, 1190-1204. *Véase también tipos específicos*
- aborto involuntario, 348
- cáncer de tiroides, 1201-1202
- cáncer del tracto gastrointestinal, 1204
- cáncer pancreático y hepatocelular, 1204
- carcinoma de mama, 1200-1201
- leucemias, 1203
- linfomas
- enfermedad de Hodgkin, 1202, 1202c
- linfomas no Hodgkin, 1202-1203, 1202c
- melanoma maligno, 1203-1204
- metástasis placentaria, 116, 1192
- neoplasmas del tracto reproductivo, 1192-1200 (*Véase también* Neoplasias del tracto reproductivo; *tipos específicos*)
- proporción, por tipo, 1190, 1190f

- terapia contra el cáncer, 1191-1192
tumores diversos, 1204
- Trastornos neurológicos, 1156-1169, 1160c
Véase también tipos específicos
cefalea, 1157-1158, 1157f
derivaciones ventriculares maternas, 1168
enfermedades cerebrovasculares, 1160-1164
enfermedades desmielinizantes o degenerativas, 1164-1166
hipertensión intracraneal idiopática, 1168
imágenes del sistema nervioso central, 1156
lesión de la médula espinal, 1167-1168
muerte cerebral materna, 931, 1168-1169
neuropatías, 1166-1167
trastornos convulsivos, 1158-1159, 1160c
- Trastornos ovotesticulares cromosómico del desarrollo sexual, 39
- Trastornos por uso de opiáceos, en el embarazo, 9
- Trastornos psiquiátricos, 1173-1181. *Véase también tipos específicos*
ajustes psicológicos del embarazo, 1173-1175
evaluación perinatal y evaluación, 1174-1175
puerperio, 1174
resultados del embarazo, 1175
tratamiento, 1175
análisis de depresión, 1174, 1175c
factores estresantes del embarazo, 1174
posparto blues, 1174
suicidio, 1173
trastornos alimentarios, 1180-1181
trastornos de la personalidad, 1181
trastornos del espectro de la esquizofrenia, 1180
trastornos del estado de ánimo, 1175-1180
- Trastornos pulmonares, 987-1000. *Véase también trastornos específicos*
asma, 988-991
bronquitis, aguda, 991-992
envenenamiento por monóxido de carbono, 999-1000
fibrosis quística, 997-999
fisiología pulmonar del embarazo, 64-65, 65f, 987-988
neumonía, 992-995
sarcoidosis, 997
tuberculosis, 995-997
- Trastornos renales, 1030-1037. *Véase también Trastornos del tracto urinario; tipos específicos*
cambios en el tracto urinario, inducidos por el embarazo, 1025-1026, 1025f
evaluación de la función renal, 1026
nefrectomía, unilateral, embarazo posterior, 1026
crisis renal esclerodermia, 1149
enfermedad renal crónica, 1034-1036
enfermedad renal poliquística, 1031-1032
enfermedades glomerulares, 1032-1034, 1032c
hipertrofia renal, 1026
lesión renal aguda, 1036-1037
nefrolitiasis, 1030
nefropatía por reflujo, 1029-1030
síndromes nefríticos agudos, 1032c
síndromes nefríticos, 1032c, 1033-1034, 1033f
trasplante renal, embarazo posterior, 1030-1031
- Trastornos tromboembólicos, 1004-1022. *Véase también tipos específicos*
anticonceptivos orales, 691-692
embolia pulmonar, 1016-1019
factores de riesgo, 1005-1006, 1005c
fisiopatología, 1004-1005, 1005c
incidencia, 1004
trombofilias, 1005-1010
tromboflebitis venosa superficial, 1016
tromboprolifaxis, 1019-1022, 1020c
trombosis venosa profunda, 1010-1016
- Trastuzumab
para el cáncer de mama, 1201
para el cáncer, 1192
teratogenicidad, 243, 1192
- Tratamiento con imiglucerasa, 1080
- Tratamiento intraparto exútero (EXIT), 319c, 327-328, 327f, 327c
- Trauma, 925-930. *Véase también Cuidados críticos; tipos específicos*
abuso físico, 925-926, 926c
accidentes automovilísticos, 926-927, 927f
asalto sexual, 926, 926c
daño fetal y muerte, 927
hemorragia fetal-materna, 930
incidencia, 925
lesiones ortopédicas, 927
lesiones placentarias, 927-929, 928f
manejo, 929-930
monitoreo electrónico, 930
parto por cesárea, 929-930
principios generales, 929
penetrante, 929
ruptura uterina, 929
trauma contundente, otro, 927
- Trauma crítico y cuidado, 915-925. *Véase también tipos específicos*
cuidados intensivos obstétricos, 915-917
cambios hemodinámicos en el embarazo, 917, 917c
catéter arterial pulmonar, 916-917
cuidado obstétrico crítico, 916, 916c
organización, cuidado crítico, 915, 916c
edema pulmonar, agudo, 917-918
envenenamiento, 931
lesión térmica, 930-931
lesiones eléctricas y por rayos, 930-931
tasas de mortalidad, 930, 930f
reanimación cardiopulmonar, 931
síndrome de distrés respiratorio agudo, 918-921
síndrome de sepsis, 921-925
trauma, 925-930
- Trauma penetrante, 929
- Traumatismo mitigado, 927
- Treponema pallidum*, 851-852, 1235-1239. *Véase también Sífilis*
- Tretinoína, teratogenicidad, 1203
- Tricomoniiasis (*Trichomonas vaginalis*), 1246-1247
- Triglicéridos
fetal, 138
pruebas de suero y sangre, 1259c
- Trillizos. *Véase también Embarazo múltiple*
parto, 890-891
terapia de infertilidad, 864
- Trimestres
registro prenatal, 161
regla de Naegle, 125, 161
- Trimetoprim-sulfametoxazol, para la listeriosis, 1220
- Trinitrato de glicerilo, para la maduración cervical previa a la inducción, 507
- Triploidia diandrica, 259
- Triploidia digénica, 259
- Triploidia, aborto euploide, 347
- Triptanos, para la migraña, 1158
- Trisomía
aborto euploide, 347
edad materna con riesgo de, 278, 279c, 280c
riesgo relacionado con la edad materna, 276, 279, 279c
- Trisomía 13 (síndrome de Patau), 194, 195f, 257-258
- Trisomía 18 (síndrome de Edwards), 257, 258f
incidencia, 254, 254f
restricción del crecimiento fetal, 852
- Trisomía 21 (síndrome de Down), 256-257, 256f, 257f
análisis (*Véase también Análisis de aneuploidia*)
tasa de falsos-positivos, 279, 280c
biosíntesis de estrógenos, placentaria, 105
edad
materna, riesgo, 276, 279, 279c
paterna, avanzada, 265
incidencia, 254, 254f
restricción del crecimiento fetal, 852
- Trisomías autosómicas, 254-258
etiología, 254-255
incidencia, 254, 254f
otro, 258
riesgo
después del embarazo con trisomía autosómica, 256
edad materna en, 255, 255f
trisomía 13 (síndrome de Patau), 194, 195f, 257-258
trisomía 18 (síndrome de Edwards), 257, 258f
trisomía 21 (síndrome de Down), 256-257, 256f, 257f
- Trisomías, autosómicas, 254-258. *Véase también tipos específicos*
etiología, 254-255
incidencia, 254, 254f
otro, 258
riesgo
después del embarazo con trisomía autosómica, 256
edad materna en, 255, 255f
- Tristeza posparto, 1174
- Trofotodermia, 87f, 88
- Trofoblasto, 87f, 88
desarrollo, 88, 89f
citotrofoblastos, 88, 89f
trofoblastos endovasculares, 88, 89f
trofoblastos extravellosos, 88, 89f
trofoblastos intersticiales, 88, 89f
sincitiotrofoblasto, 88, 89f
trofoblastos vellosos, 88, 89f
formación, temprana, 87-90
intermedio, tumor trofoblástico del sitio placentario de, 395
invasión, en la hipertensión relacionada con el embarazo, 714, 714f
persistente, después de la cirugía del embarazo tubárico, 379
reguladores de invasión, 90-91
- Trofoblastos endovasculares, 88, 89f
- Trofoblastos extravellosos, 88, 89f
- Trofoblastos intersticiales, 88, 89f
- Trofoblastos vellosos, 88, 89f
- Trofógeno, 235
- Trofotropismo, placenta previa, 773
- Trombocitemia, 1087-1088
- Trombocitopenia, 1086-1087, 1086c
aloimmune, 307, 1087
fetal, 307-308, 308c
fetal, 307-309, 1087
inmune, 308-309
gestacional, 1086

- heredada, 1086
materna
bloqueo epidural lumbar continuo y, 496
coagulopatías, 784
 manejo, 789
 definición, 719
 eclampsia y preeclampsia, 719
 preeclampsia, 726
neonatal, 627
púrpura trombocitopénica inmune, 1086-1087
Trombocitopenia alinommune (AIT), 307-308, 308c, 1087
 fetal, 307-308, 308c, 1087
 neonatal, 627, 1087
Trombocitopenia aloinmune fetal (FNAIT), 307-308, 308c, 1087
Trombocitopenia aloinmune neonatal (NAIT), 307-308, 308c, 1087
Trombocitopenia gestacional, 1086
Trombocitopenia heredada, 1086
Trombocitopenia inducida por heparina (HIT), 1008, 1015
Trombocitopenia inmune (ITP)
 fetal, 308-309
 materna, 1086-1087
 neonatal, 627
Trombocitosis, 1087-1088
Tromboelastografía (TEG)
 coagulopatías, 785, 791-792
 preeclampsia, 719
Tromboelastometría rotativa (REM), hemorragia, 785, 791, 791f
Tromboelastometría, coagulopatías, 785, 791, 791f
Tromboembolismo venoso (VTE). *Véase también*
 Trastornos tromboembólicos; *tipos específicos*
 anticonceptivos orales, 691-692
 factores de riesgo, 1004-1005, 1005c
 incidencia, 1004, 1005-1006
 linfoma de Hodgkin, 1202
 riesgo de cirugía por cáncer, 1191
Trombofilia de la mutación del factor V Leiden, 1005f, 1006c, 1007
Trombofilia de proteína Z, 1008
Trombofilia por deficiencia de proteína C, 1005f, 1006-1007, 1006c
Trombofilia por deficiencia de proteína S, 1005f, 1006c, 1007
Trombofilia por mutación de protrombina G20210A, 1005f, 1006c, 1007-1008
Trombofilia resistente a proteína C activada, 1005f, 1006c, 1007
Trombofilias, 1005-1010, 1068, 1091
 adquiridas
 síndrome antifosfolipídico, 1008
 trombocitopenia inducida por heparina, 1008, 1015
 complicaciones del embarazo, 1008-1009, 1009c
 definición, 1005
 en cascada de coagulación, 1005, 1005f
 en el desarrollo fetal, 133
 evaluación, 1009-1010, 1010c
 heredadas, 1006-1008
 deficiencia de antitrombina, 1006c, 1007
 deficiencia de proteína C, 1005f, 1006-1007, 1006c
 deficiencia de proteína S, 1005f, 1006c, 1007
 hiperhomocisteinemia, 1005f, 1007-1008
 inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), 1008
 mutación de la protrombina G20210A, 1005f, 1006c, 1007-1008
 mutación de Leyden del factor V, 1005f, 1006c, 1007
 paterna, alelo PROCR 6936G, 1008
 proteína Z, 1008
 resistencia a la proteína C activada, 1005f, 1006c, 1007
Tromboflebitis pélvica séptica, 673-674, 673f, 674f
Tromboflebitis pélvica, séptica, 673-674, 673f, 674f
Tromboflebitis venosa superficial, 1016
Trombólisis. *Véase también agentes específicos*
 para embolismo pulmonar, 1018-1019
Tromboprolifaxis, 1019-1022, 1020c
 anticuerpos antifosfolípidos, 1021c
 parto por cesárea, 1019-1022, 1020c
 recomendaciones, 1019, 1020c-1021c
 tromboembolismo venoso previo, 1019, 1020c
 dos, 1019, 1020c
 uno, 1019, 1020c-1021c
Trombosis de la arteria cerebral, 1162
Trombosis de la vena ovárica séptica, 673-674, 674f
Trombosis de la vena ovárica, séptica, 673-674, 674f
Trombosis intervellosa, 114
Trombosis venosa cerebral, 1162
Trombosis venosa profunda, 1010-1016
 anticonceptivos orales, 691
 diagnóstico, 1010-1012
 algoritmo, 1010, 1011f
 análisis del dímero D, 1011-1012
 imágenes de resonancia magnética, 1011
 ultraecografía de compresión, 1010-1011, 1012f
 manejo, anticoagulación, 1012-1015
 aborto y, 1015
 agentes más recientes, 1015
 complicaciones, 1015
 heparina de bajo peso molecular, 1013-1014, 1013c
 heparina no fraccionada, 1012-1013, 1013c
 osteoporosis inducida por heparina, 1015
 parto y, 1015-1016
 trombocitopenia inducida por heparina, 1008, 1015
 warfarina, 1014-1015
 presentación clínica, 1010
 trabajo de parto y parto, 1014
Trombosis, materna
 intervillosa, 114
 prevención, síndrome antifosfolipídico, 1145
 vaso del cordón umbilical, 120
Tromboxano A₂, en la preeclampsia, 716
Trompas de Falopio, 28, 29f, 52
 anomalías müllerianas, 45
 embarazo ectópico, 371-372
 endosalpinx, 28, 52
 miosalpinx, 28, 52
 torsión, 52
Tronco arterioso, 957
Tuberculosis, 995-997, 1225
 embarazo y
 diagnóstico, 996
 incidencia, 995-996
 TB extrapulmonar, 996
 tratamiento, congénito, 997
 tratamiento, infección latente, 996-997
 epidemiología, 995
 etiología y fisiopatología, 995
 restricción del crecimiento fetal, 851-852
 tratamiento, 995
Tumores de células B, 1202-1203
Tumores de células T, 1202-1203
Tumores de Kruckenberg, 1204
Tumores de ovario relacionados con el embarazo, 1199
Tumores productores de andrógenos, en la biosíntesis de estrógenos placentarios, 106
Tumores, placentarios, 115-116
 corioangioma, 115-116, 116f
 metastásico, 116
- U**
Ulipristal, para la regresión del mioma, 1197
Último periodo menstrual (LMP), edad gestacional y, 124, 124f
Ultraecografía de compresión, para trombosis venosa profunda, 1010-1011, 1012f
Umbral de viabilidad, 805-807
 definición, 805
 manejo clínico, 806-807, 807c
 periodo periviable, 805
 supervivencia perinatal neonatal, 806, 806f, 806c
Uniones gap miometriales, parto, 405, 406f
Uniones gap, miometrio, parto, 405, 406f
Uréteres, maternos, 29, 65f, 67-68, 67f
 lesión, histerectomía periparto, 584, 584f
Ureteroscopia, 1026
Uretitis, 1027c, 1028
Uretra, 20-21, 20f
Útero, 23-24, 23f
 altura del fondo
 prenatal, 164-165
 restricción del crecimiento fetal, 852
 arcuato, 44f, 45
 bicorne, 44f, 45
 cuello uterino, 23-24, 24f
 endometrio, 24, 24f
 fisiología, materna, 49-50
 contractilidad, 50
 disposición de miocitos, 50
 embarazo, 400-401
 forma y posición, 50
 uterino, 50
 incisión, para parto por cesárea, 574-575, 574f
 miometrio, 24, 24f
 en trabajo de parto, 400-401
 puerperio, 652-654
 cuello uterino, 653, 653f
 decidua y regeneración endometrial, 653-654
 después de los dolores, 654
 fundamentos, 652-653
 hallazgos ecográficos, 653, 653f
 loquios, 654
 reparación, después del parto cesárea, 577, 577f
 septado, 44f, 45
 unicornuato, 44
 Útero arcuato, 44f, 45
 Útero artificial, 9
 Útero bicorne, 44f, 45
 Útero couvelaire, 771, 772f
 Útero septado, 44f, 45
 Útero unicornuato, 44
Uterotoninas. *Véase también tipos específicos*
 corión, 401, 401f
 degradación, parto, 407
 para trabajo de parto, tercera etapa, 526-527

- ergonovina y metilergonovina, 527
- misoprostol, 527
- oxitocina, dosis alta, 527
- parto, fase 3, 416-417
 - angiotensina II, 417
 - endotelina-1, 417
 - oxitocina, 416
 - prostaglandinas, 416-417, 417f
- V**
- Vaciado del estómago, fetal, 135
- VACTERL, fístula esofágica, 207
- Vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola (MMR), 1214, 1215-1216
- Vacuna contra el virus varicela-zóster, 1213
- Vacuna contra la influenza, 1214
- Vacuna Jeryl-Lynn, 1214
- Vacuna MMR, 1214
- Vacunas antineumocócicas, 993-994
- Vacunas, maternas
 - hepatitis A, 1063
 - pneumococo, 993-994
 - preconcepción, 149
 - prenatal, 171-174, 172c-173c
 - puerperio, 662
 - sarampión, paperas, rubéola, 1214, 1215-1216
 - varicella-zóster, 1213
 - virus de la influenza, 1214
 - virus del papiloma humano, 1245
- Vacunas, neonatos, hepatitis B, 614, 1065
- Vagina, 18-19, 18f
- Vagina, materna, 52-53
 - anomalías müllerianas, 42
 - examen, diagnóstico del trabajo de parto, 426, 427f
 - microbiota, 1245
 - parto pretérmino espontáneo, 811
 - pH ácido y *Lactobacillus acidophilus*, 52
 - signo Chadwick, 52
- Vaginitis, 1245-1247
 - candidiasis, 1247
 - trichomoniasis, 1246-1247
 - vaginosis bacteriana, 1245-1246, 1246f
- Vaginosis bacteriana, 1245-1246, 1246f
 - parto pretérmino, 813
- Valaciclovir, para el virus del herpes simple, 1243, 1244c
- Valeriana, teratogenicidad, 248c
- Valor predictivo negativo, detección de aneuploidía, 280-281
- Valor predictivo positivo, detección de aneuploidía, 280, 280c, 281c
- Válvulas cardíacas. Véase Enfermedad cardíaca valvular
- Válvulas uretrales posteriores
 - ecografía, 210
 - imágenes por resonancia magnética, 218, 219f
- Válvulas uretrales, posteriores, 325
 - ecografía, 210
 - imágenes por resonancia magnética, 218, 219f
- Valvuloplastia aórtica, fetal, procedimientos de catéter intracardiaco, 326
- Valvuloplastia pulmonar, fetal, procedimientos de catéteres intracardiacos, 326
- Variabilidad latido a latido, fetal, 335, 458, 461-462, 461f, 463f
 - a corto plazo, 461, 461f
 - a largo plazo, 461, 461f
 - definición, 458
 - disminuida, 462
 - incrementada, 462
- Variante de copia genómica, 260
- Variante de la hormona del crecimiento (hGH-V), placentaria, 99c, 102
- Variante del número de copia, 254
- Varicela, 1212
- Várices en el embarazo, 175
- Várices esofágicas, 1068
- Varivax, 1213
- Vasa previa, 118-119, 119f
- Vasculitis de Churg-Strauss, 1150
- Vasculopatía trombótica fetal, 114f, 115
- Vasectomía convencional, 706
- Vasectomía sin bisturí (NSV), 706
- Vasectomía, 706, 706f
- Vasodilatadores para la hipertensión crónica, 981
- Vasopresina
 - células epiteliales amnióticas, 96
 - fetal, 136
 - materna
 - para várices esofágicas, 1068
 - preeclampsia, 719
- Vasos epigástricos, 14-15, 15f
- Vasos pudendos, 22-23, 22f
- Vasos. Véase también vasos específicos
 - fetal, crecimiento placentario y maduración, 90f, 93
- Vasospasmo, trastornos hipertensivos, 715-716
- Vedolizumab, para la enfermedad de Crohn, 1051
- Vejiga
 - fetal
 - anomalías congénitas, 41
 - normal, imágenes, 207, 207f
 - materna, 28-29, 68
 - trabajo de parto, 438
- Vejiga y anomalías perineales, 41
 - anomalías del clítoris, 41
 - anomalías himenales, 41
 - epispadias, 41
 - extrofia cloacal, 41
 - extrofia vesical, 41
- Vellos
 - coriónica, 90, 90f, 389f
 - placentario, ramificación, 92-93, 92f
- Vellosidades coriónicas, 90, 90f, 389f
 - células de Langerhans, 90
 - tallos vellosos primarios, 90
 - vellosidades secundarias, 90
 - vellosidades terciarias, 90
- Vellosidades secundarias, 90
- Velo terciario, 90
- Velocidad sistólica máxima, anemia fetal, 214-215
- Velocimetría Doppler intraparto, 472
- Velocimetría Doppler, fetal, 339-340
 - arteria cerebral media, 300, 303-304, 304f, 340
 - arteria uterina, 340, 726
 - ductus venoso, 340
 - flujo sanguíneo, para anemia, 214-215
 - intraparto, 472
 - restricción del crecimiento fetal, 853-854, 854f
 - velocimetría de la arteria umbilical, 339-340
- Venas emisarias, 629
- Venas, pélvicas, 26
- Ventana de implantación, fase secretora del ciclo endometrial, 84-85
- Ventana de selección, ciclo ovárico, 82
- Ventilación oscilatoria de alta frecuencia, para el síndrome de distrés respiratorio, neonato pretérmino, 637
- Ventilación por minuto en descanso, 64
- Ventilación por minuto, en el embarazo, 64, 987
- Ventosa, 562-563, 562f, 563c
- Ventrículo derecho de doble salida, 957
- Ventriculomegalia, fetal
 - ecografía, 191f, 193-194, 194f
 - espina bífida, 193
 - plexo corioideo, 193
 - imágenes por resonancia magnética, 217-218
 - mielomeningocele, 193, 319
- Verapamil, para la hipertensión crónica en el embarazo, 980-981
- Versión cefálica externa (ECV), 549-550
 - analgesia de conducción, 550
 - complicaciones, 549
 - indicaciones, 549
 - moxibustión, 550
 - técnica, 549-550, 550f
 - tocólisis, 550
- Vesicocentesis, fetal, 325
- Vesícula biliar, materna, 68
- Vestíbulo, 17, 17f
- Viaje aéreo, embarazo, 171
- Vigilancia fetal preparto
 - embarazo múltiple, 884-885
 - prueba normal, tasa de muerte fetal, 341, 341c
- Vigilancia prenatal
 - altura del fondo uterino, 164-165
 - ecografía, 165
 - fundamentos, 160c, 164
 - sonidos cardíacos fetales, 165
- Vigilancia, fetal, antes del parto
 - embarazo múltiple, 884-885
 - prueba normal, tasas de muerte fetal, 341, 341c
- Vigilancia, prenatal
 - altura del fondo uterino, 164-165
 - crecimiento discordante, fetos gemelos, 882
 - ecografía, 165
 - fundamentos, 160c, 164
 - sonidos cardíacos fetales, 165
- Violencia de pareja
 - atención preconcepcional, 152-153
 - prenatal, 162-163
- Virgil. Véase *Didelphys virginiana*
- Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), 1247-1250, 1248f, 1250c
 - atención antes del parto, 1248-1249
 - terapia antirretroviral, 1249, 1250c
 - atención posparto, 1250
 - etiopatogenia y epidemiología, 1247
 - evaluación prenatal, 1247-1248, 1248f
 - manifestaciones clínicas, 1247
 - planificación de partos, 1249
 - transmisión vertical, 1248
- Virus del herpes simple (HSV), 1241-1244
 - diagnóstico, 1243
 - enfermedad adulta, 1241-1242, 1242f
 - manejo, 1243, 1244c
 - profilaxis de eliminación, periparto, 1243-1244
 - transmisión vertical, 1242-1243
- Virus del papiloma humano (HPV), 1244-1245
 - condiloma acuminado, 1244, 1245
 - incidencia, 1244
 - infección neonatal, 1245
 - neoplasia intraepitelial cervical, 1193
 - tratamiento del condiloma acuminado, 1245
 - vacuna, 1245
- Visfatina, 51, 57
- Visión, hipertensión relacionada con el embarazo en, 724, 724f

Vista de cuatro cámaras, imágenes cardíacas, 201, 201f, 202f

Vitamina A

embarazo y lactancia, 167c, 169
fetal, 139
para el síndrome de distrés respiratoria, neonato pretérmino, 637
pruebas de suero y sangre, 1258c
teratogenicidad, 246

Vitamina B₁₂

embarazo y lactancia, 167c, 169
pruebas de suero y sangre, 1258c

Vitamina B₆, embarazo y lactancia, 167c, 169

Vitamina C

embarazo y lactancia, 167c, 169
en el riesgo de preeclampsia, 727
fetal, 139
pruebas de suero y sangre, 1258c

Vitamina D

embarazo y lactancia, 167c, 169
fetal, 139
para hipoparatiroidismo, 1129
pruebas de suero y sangre, 1258c

Vitamina E

en el riesgo de preeclampsia, 727
para la prevención de hemorragia periventricular-intraventricular, 640
pruebas de suero y sangre, 1258c

Vitamina K

deficiencia, por hiperemesis gravídica, 1044
neonato, 614

Vitaminas. *Véase también* Vitaminas específicas
embarazo y lactancia, 167c, 168-169

fetal, 139

pruebas de suero y sangre, 1258c

Volumen cerrado, 64

Volumen corriente, 64

en el embarazo, 64, 65f, 987

Volumen de líquido amniótico, 188-189

en actividad fetal, 332

evaluación ecográfica, 188-189

restricción de crecimiento fetal, 853

Volumen de plasma

expansión, para preeclampsia, 740, 741c
materno, 63

Volumen de reserva espiratoria, 64

en el embarazo, 64, 65f, 987

Volumen de sangre materna (MBV), estimación, 307

Volumen residual, 64

en el embarazo, 64, 65f, 987

Volumen sanguíneo

fetal

estimación, 307

fetoplacentario, 131

materno, 57-58, 58f

eclampsia en, 718-719, 718f

estimación, 307

hiperplasia eritroide, 58

hipervolemia, 57-58, 58f

total, cálculo, 756, 756c

trastornos hipertensivos del embarazo, 718-719, 718f

puerperal

cambios hematológicos y de la coagulación, 655, 655f

diuresis posparto, 656

hipervolemia inducida por el embarazo, 655-656, 655f

Vólvulo, 1051-1052, 1052f

enfermedad de von Hippel-Lindau, 1130

enfermedad de von Willebrand, 1090

Escáner V/Q, en embarazo, 908

factor von Willebrand (vWF), 1088, 1090

Vulva (pudenda), 16-17, 17f

W

Warfarina

embriopatía, 247, 247f

teratogenicidad, 247, 247f, 954, 1014

trombosis venosa posparto, 1014-1015

Y

Yodo, fetal, 139

Yodo, materno, 57

deficiencia, 1126-1127

embarazo y lactancia, 167c, 168

estado, 71

Yohimbe, teratogenicidad, 248c

Z

Zanamivir, 1214

Zinc

embarazo y lactancia, 167c, 168

fetal, 139

pruebas de suero y sangre, 1258c

Zona basal, decidua, 86

Zona compacta, decidua, 86

Zona esponjosa, decidua, 86

Zona funcional, decidua, 86